

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL 1978

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	466940	10	A1
21	FECHA DE PRESENTACION	26 enero 1978		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
51342	27 enero 1977	Israel
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A01K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 6-ETOXI-1,2-DIHI-DRO-2,2,4-TRIMETILQUINOLINA".		
71 SOLICITANTE (S)		
ABIC LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ramat Gan (Israel) 5 Hayozma Street		
72 INVENTOR (ES)		
D. Emil Menachemoff Dr. Oded Averbuch Dr. Raphael Ralph G. Haber		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Ignacio PONTI GRAU		

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (denominados en lo que sigue "Etoxiquina").

5 Es sabido que la etoxiquina es un antioxidante y como tal actúa como la vitamina E en muchas funciones biológicas. También es sabido que protege a los ratones y lechones deficientes en vitamina E contra la toxicidad del hierro (ver, por ejemplo Nature, 846 (1964); Acta Agriculture Scandinavica Suppl. 19 (1973) y en algunos casos es más
10 eficaz que la propia vitamina E.

La etoxiquina actúa también como un agente que promueve el crecimiento cuando se agrega a alimentos para aves (ver Quaterly Journal, Fla. Acad. Sci. 27 (2), 131
15 (1964)).

Además, se ha informado de una substancial prolongación del periodo de vida de los ratones tratados con etoxiquina (ver por ejemplo Gerontologist, 8, 13 (1968)).

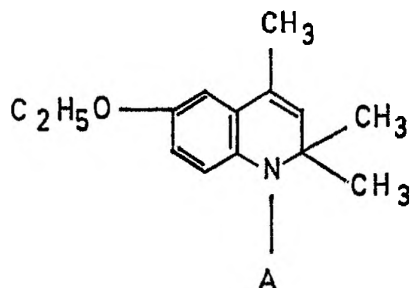
Finalmente se ha informado que la Etoxiquina inhibe ciertos efectos carcinogénicos y tóxicos de algunos productos químicos mutagénicos y carcinogénicos (ver, por ejemplo, Fd. Cosmet, Toxicol, 11, 547 (1973); J. Natl. Canc. Inst., 48, 1425 (1972). Además, inhibe la amiloidosis en ratones (ver, por ejemplo J. Ams. ger. Soc., 24, 203 (1976)).

25 Sin embargo, la Etoxiquina tiene ciertos inconvenientes. Es muy difícil de producir y almacenar Etoxiquina en su forma más pura. Es un aceite que se oscurece rápida y continuamente cuando está almacenado. Además, tiene un sa-

bor desagradable. Es una base y la administración de la misma produce problemas.

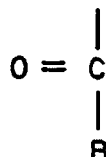
Por lo tanto ha sido deseable encontrar compuestos para usos biológicos, que debieran tener bajo, condiciones biológicas, las ventajas anteriores de la Etoxiquina pero no sus desventajas. Los mismos deben tener, bajo condiciones biológicas, propiedades antioxidantes, substituir a la vitamina E, ser capaces de proteger a los animales con deficiencias en vitamina E, por ejemplo del envenenamiento por hierro, actuar como un agente que favorece el desarrollo y debe producir también el alargamiento de la vida de los animales, inhibir ciertos efectos carcinogénicos y tóxicos de algunos productos químicos mutagénicos y carcirogénicos e inhibir la amiloidesis, no tener un olor o sabor desagradable y en particular que pueda existir la posibilidad de obtenerlo en una forma pura y adecuada, para usarlo como un compuesto farmacéutico, por ejemplo, como cristales, en polvo, o como un aceite puro o jarabe.

La presente invención se refiere por tanto a derivados de etoxiquina de la fórmula general I



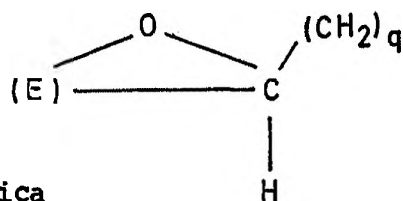
en la que A significa uno de los siguientes grupos:

I.

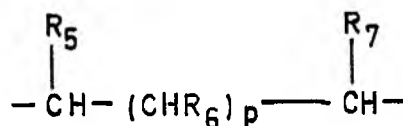


B significa

- a) $(\text{CHOR}')_n\text{R}$ en la que R' significa H, acilo, alquilo o radical aralquilo; R significa CH_2OH , carboxilo, carboxilalquilo, carboxiarilo, carboxiarilo-alquilo, radical carboxamida; significando R''' para COR'' el radical etoxiquina; o significando R'' para CH_2OR un acilo, aralquilo o radical alquilo; y significando n un entero de 2-6;
- b) $(\text{CHR}''''')_m\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$ en la que R'''''' significa H, un alquilo arilo, aralquilo, radical heterocíclico sustituido o insustituido, y para $(\text{CH}_2)_q\text{COOH}$, donde $q = 1-3$; R_1 , R_2 y R_3 significan el mismo o diferente H, un alquilo, cicloalquilo, arilo o radical heteroalquilo sustituido o insustituido y cualquiera de los dos radicales de R_1 , R_2 y R_3 junto con el átomo N pueden formar un radical heterocíclico; X significa una sal no tóxica fisiológicamente aceptable que forma anión; y m significa un entero de 1-6;
- c) $(\text{CHR}''''')_m\text{NR}_1\text{R}_2$ en la que R''''''', R_1 , R_2 y m tienen el mismo significado que anteriormente y R_2 puede significar también un grupo bloqueante de N adecuado;
- d) $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ en la que R'_1 y R'_2 significan el mismo o diferente alquilo, cicloalquilo, arilo o radical heteroarilo sustituido o insustituido, para 2 átomos de hidrógeno o junto con el átomo N puede formar un radical heterocíclico
- e) OR_4 en la que R_4 significa arilo, alquilo, polihidroalquilo, cicloalquilo o

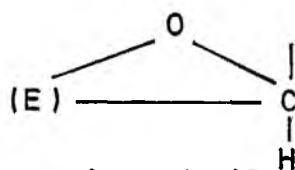


en la que E significa



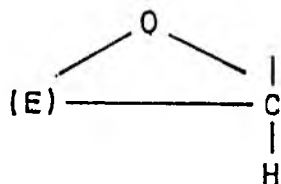
5 R_5 , R_6 y R_7 significan el mismo o diferente H, CH_2OH , CH_2OAcilo , OH, OAcilo, NHAcilo, NH_2 , $\text{N}^+\text{H}_3\text{X}^-$, X teniendo el mismo significado que antes, o uno de ellos por COOR_8 , en la que R_8 significa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo sustituido o insustituido; p significa un entero de 1 o 2 y q significa un entero de 0 o 1;

f)



en la que E tiene el mismo significado que antes; y

10 g) halógeno; o



en la que E tiene el mismo significado que antes excluyendo la posibilidad de que:

a) R_8 significa H; y

b) R_5 , R_6 y R_7 significa $\text{N}^+\text{H}_3\text{X}^-$, pero R_5 , R_6 y R_7 pueden significar también CONH_2 .

El procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general I, en el que A significa $\overset{\text{C=O}}{(\text{CHOR}')_n\text{R}}$ y en la que n, R' y R tiene el mismo significado que en la fórmula general I, consiste en la reacción de etoxiquina
 5 con un haluro ácido que porta grupos de hidróxilo protegidos, en presencia de un aceptador de ácido y a partir del compuesto obtenido los grupos protectores, son disociados si se desea, mediante métodos conocidos por sí.

La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo benceno o éter.
 10

La misma puede efectuarse a temperatura ambiente pero se realiza preferiblemente a una temperatura elevada, por ejemplo al punto de ebullición del disolvente, si es que lo hay.

Como aceptador de ácido puede utilizarse por ejemplo, trietilamina, N,N-dimetilanilina, carbonato potásico, y hasta la propia etoxiquina en exceso.
 15

Como grupos protectores de hidroxilo se pueden utilizar por ejemplo, grupos alquilo, aralquilo o acilos, tales como grupos metilo, bencilo, acetilo o benzoilo.
 20

Los productos acilados son solubles en disolventes orgánicos tales como metanol, etanol, acetona, dioxano, benceno, tolueno y también propilenglicol y polietilenglicol.

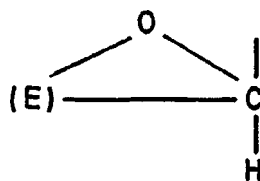
Los compuestos de la fórmula general I, en la que A significa $\text{O} = \overset{\text{I}}{\text{C}} - (\text{CHR}'')_m \text{N}^+ \text{R}_1 \text{R}_2 \text{R}_3 \text{X}^-$ o bien $\text{O} = \text{C} - (\text{CHR}'''') \text{NR}_1 \text{R}_2$, en la que R''', R₁, R₂, R₃, X y m tiene el mismo significado que en la fórmula general I pueden ser
 25

preparados mediante un procedimiento que consiste en la re-
 acción de etoxiquina con un haluro de acilo que lleva un
 grupo amino protegido y escindir efectivamente si se desea,
 el grupo protector según métodos conocidos por sí, convir-
 5 tiendo la sal si se obtiene, en la base libre.

Como grupo protector se puede utilizar, por ejem-
 plo, un benciloxicarbonilo o grupo t-butoxicarbonilo. Dicho
 grupo puede ser escindido mediante métodos conocidos por sí,
 por ejemplo en presencia de un catalizador adecuado.

10 Los compuestos de la fórmula general I, en la
 que A significa $O=C-NR'_1R'_2$, y en la que R'_1 y R'_2 tienen
 el mismo significado que en la fórmula general I, pueden
 ser preparados mediante un procedimiento que consiste en la
 reacción de 1-clorocarbonil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-tri-
 15 metilquinolina con amoníaco o una amina adecuada, en presen-
 cia o no de un disolvente anhidro adecuado, por ejemplo,
 benceno, acetona, a temperatura ambiente o elevada, prefe-
 riblemente entre 40-140°C.

20 Los compuestos de la fórmula general I en la que
 A significa



en la que E tiene el mismo significado que en la fórmula ge-
 neral I pueden ser preparados mediante un procedimiento que
 consiste en la reacción de etoxiquina con un haluro glicosi-
 lo que porta grupos hidroxilo protegidos y grupos aminos
 protegidos, si es que los hay, en presencia de un aceptador

de ácido.

El procedimiento puede ser efectuado en un disolvente orgánico inerte por ejemplo, acetona, metil-etil cetona o dioxano o sin ningún disolvente.

5 Puede ser efectuado a temperatura ambiente o elevada.

Como aceptador de ácido se puede utilizar una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N,N-dimetilanilina o hasta etoxiquina en exceso, o una base inorgánica, tal como
10 carbonato potásico.

Como grupo hidroxilo o protector de amino se puede utilizar cualquiera de los grupos indicados anteriormente. Dichos grupos pueden ser escindidos por métodos conocidos en sí.

15 Los compuestos de la fórmula general I, en la que
A significa $O = \overset{|}{C} - OR_4$, y en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula general I pueden ser obtenidos por un procedimiento que consiste en la reacción de 1-clorocarbonil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina con un
20 compuesto de la fórmula general R_4OH , en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula general I, en presencia de un aceptador de ácido y, si se desea, se pueden escindir los grupos protectores de los compuestos de polihidroxilo, si es que los hay.

25 La reacción se efectúa ventajosamente a temperatura elevada, preferiblemente a 60-140°C.

Puede efectuarse la reacción sin disolvente, sin embargo, la misma puede efectuarse también en un disolvente

inerte, tal como hidrocarburos, por ejemplo, tolueno; éteres, por ejemplo, dioxano; cetonas, por ejemplo metil-etil-cetona.

5 Como aceptadores de ácido se pueden usar los utilizados en las reacciones anteriores.

Los compuestos de la fórmula general I en la que A significa $O=C-Hal$, significando Hal un átomo de halógeno, sirven como materiales de partida y/o intermediarios para la preparación de alguno de los otros compuestos de la fórmula general I. Los mismos son preparados, por ejemplo, en el caso donde Hal significa un átomo de halógeno, mediante una reacción de etoxiquina con fosgeno.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos en forma cristalina o amorfa, pueden ser purificados fácilmente y obtenidos en un elevado grado de pureza. Estos compuestos son incoloros e insípidos. Los mismos son estables y no se oscurecen durante el almacenamiento. Son solubles en proporciones diferentes en muchos disolventes orgánicos, por ejemplo, cloroforno, dioxano, metanol, etanol, isopropanol, benceno, éter, propilegenicol, glicol polietileno, dimetilformamida, N,N-dimetil-acetamida, isopropilidenoglicerol y gliceroformal. Algunos de ellos son también solubles hasta cierto punto en agua.

25 Algunos de los compuestos de la fórmula general I experimentan una lenta hidrólisis cuando son disueltos en agua, formando una emulsión extremadamente fina y estable en la que las gotas de etoxiquina formadas son del tamaño

de unas micras.

Se ha comprobado, tal como se demostrará posteriormente, que cuando ciertos compuestos de la fórmula general I son administrados a ratones deficientes en vitamina E, pueden proteger a los mismos del envenenamiento por el hierro, producido por una administración concurrente de una preparación de hierro. En otras palabras, los ratones deficientes en vitamina E son protegidos contra el envenenamiento por hierro y la eficacia biológica del compuesto queda demostrada por tanto.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados bien separada o simultáneamente con una preparación de hierro, por ejemplo dextran de hierro, o en forma de una mezcla con la misma. Esto es muy importante ya que en la granjería moderna dicha preparación de hierro es administrada a los animales recién nacidos para evitar la anemia que pudieran sufrir por carencia de vitamina E.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados de muchas maneras. Por tanto, los mismos pueden ser mezclados con los alimentos. Otra forma de administración de estos compuestos de la fórmula general I que son solubles o se pueden suspender en agua es como parte del agua bebible. En algunos casos dichos compuestos pueden ser administrados también en forma de inyección.

La presente invención consiste por tanto en preparaciones farmacéuticas (humanas y veterinarias) que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula general I y, en adición, aquellos en los que B significa

$NR'_1R'_2$ uno de R'_1 o R_2 significando hidrógeno, y teniendo el otro el mismo significado dado anteriormente.

La presente invención consiste también por tanto en un aditivo alimenticio o un aditivo al agua bebible de los animales, que contiene un compuesto de la fórmula general I y, en adición, aquellos en los que B significa $NR'R''$ significando R' o R'' hidrógeno, y teniendo el otro el mismo significado dado anteriormente.

La presente invención será ilustrada ahora mediante los siguientes ejemplos sin que esté limitada por los mismos. En éstos todas las temperaturas están dadas en grados centígrados. Todos los puntos de fusión son no corregidos.

EJEMPLO 1

Se agitaron etoxiquina (240 g) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-alfa-D-glucopiranosil bromuro (228 g) a 80° durante 18 horas. Se agregó acetona (200 ml) a la mezcla de reacción caliente y se continuó la agitación durante 20 minutos adicionales. Después de enfriado, el hidrobromuro de etoxiquina fue filtrado, lavado completamente con acetona y los filtrados de acetona combinados fueron evaporados bajo presión reducida. El producto crudo resultante fue recristalizado (isopropanol) para proporcionar 226,5 g de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina. Punto de fusión $180-181^\circ$.

γ KBr: 3,30; 5,65; 6,15; 6,30; 6,65; 6,70; 6,90; 7,00; 7,20;
 max 7,30; 7,40; 7,65; 7,75; 8,00; 8,35; 8,50; 8,60; 9,10;
 9,00; 9,35; 9,60; 10,10; 10,40; 10,45; 10,90; 11,25;
 11,65; 11,95; 12,15; 12,90; 13,30; 13,70; 14,85 μ

\int CDCl₃: 1,10 s(3H); 1,38 t(J=7,0 Hz; 3H); 1,43 s(3H);
 1,78 s(3H); 1,85 s(6H); 2,03 s(3H); 2,08 s(3H);
 3,55-4,33 m; 4,70-5,55 m(1OH); 6,55-6,80 m(2H);
 7,15-7,40 m(1H) ppm.

5 El compuesto era incoloro, insípido e inodoro.

EJEMPLO 2

Se suspendió 35 g de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-
 -glucopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquino-
 lina en CH₃OH absoluto. Se agregó NaOCH₃(2,2M, 2 ml) a la
 10 mezcla de reacción agitada. La disolución del sólido se
 completó después de 110 minutos. La disolución fue neutra-
 lizada mediante resina acídica (Amberlite IR-120 (H⁺) luego
 filtrada, y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida
 dejando un sólido blanco amorfo que eran 24 g de 1-D-gluco-
 15 piranosil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina deno-
 minada a continuación "etoxinquín-glucosida". El compuesto
 era inodoro.

γ KBr: 2,45; 3,40; 6,20; 6,35; 6,70; 7,20; 7,70; 7,90; 8,25;
 8,50;

20 max 9,25; 9,50; 9,90 ; 10,30; 10,70; 11,15; 11,45; 12,30;
 13,00; 13,40; 13,70 M

\int CDCl₃: 1,00-1,50 m (9H); 1,93 m (3H); 2,80-5,10 m (13H);
 5,45 m (1H); 6,45-6,80 m (2H); 7,0-7,35 m (1H) ppm.

EJEMPLO 3

25 Se agregaron 12,0 g de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-
 -D-gluconil cloruro a una solución de etoxiquina (12,4 g)
 en benceno (65 ml). La mezcla de reacción fue agitada duran-
 te 72 horas a temperatura ambiente, seguido por reflujo

(4 horas). El precipitado (6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolinio hidrocioruro) fue filtrado, y, el filtrado evaporado hasta un peso constante, bajo presión reducida. El producto aceitoso fue purificado mediante cromatografía en una columna de sílice (acetato de etilo-benceno 1:9), proporcionando 14,1 g de un jarabe viscoso y ligeramente amarillo que era 1-(2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-gluconil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (denominada a continuación "etoxiquin-gluconamida pentacetato").

10 $\sqrt{\text{NaCl}}$: 3,45; 5,80; 6,00; 6,25; 6,40; 6,75; 7,05; 7,40; 7,60
 max 8,30; 8,65; 9,05; 9,60; 10,50; 11,50-12,40; 13,30 M
 $\int \text{CDCl}_3$: 1,20 s(3H); 1,45 t(J=7Hz; 3H); 1,68 s(3H);
 1,98-2,08 m(15H); 2,20 s(3H); 3,53-4,26 m(4H);
 4,84 m(1H); 5,21 m(2H); 5,57 m(1H); 6,05 m(1H);
 15 6,70-6,84 m(2H); 7,33-7,48 m (1H) ppm.

EJEMPLO 4

A una solución de 1-(2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-gluconil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (14,1 g) en 150 ml de CH_3OH absoluto, se agregaron 2,56 ml de NaOCH_3 (1,56 ml). La solución fue agitada a temperatura ambiente (15 minutos) luego neutralizada con ácido acético glacial. La solución fue filtrada y evaporada hasta sequedad, bajo presión reducida. El producto crudo resultante fue purificado en una columna de sílice ($\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ 3:7).
 25 Se obtuvieron 8,3 g de un jarabe altamente viscoso y amarillo claro que era 1-D-gluconil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (llamada en lo que sigue "etoxiquin gluconamida"). Al dejarla en reposo o triturarla se obtuvo un

polvo amorfo inodoro.

ν KBr: 3,10; 3,45; 6,15; 6,40; 6,85; 7,10; 8,10; 8,70;
9,25; 9,60

max 9,95; 10,50; 10,85; 11,50; 12,10; 13,85; 14,90 μ .

5 \int_{D_2O} : 1,00-1,43 m(6H); 1,70 m(3H); 1,93 m(3H);
3,20-4,20 m(8H); 5,65 m(1H); 6,65-7,15 m(3H) ppm.

EJEMPLO 5

Se agitaron juntos etoxiquina (230 g) y 2,3,4,6-
-tetra-O-acetil-alfa-galactopiranosil bromuro (218 g), a
10 80° durante 17 horas. Se agregó acetona (400 ml) a la mez-
cla de reacción caliente y se continuó la agitación durante
20 minutos adicionales. Después de enfriado, el etoxiquina-
-hidrobromuro precipitado fue filtrado y lavado con acetona,
y el filtrado fue evaporado hasta sequedad, bajo presión re-
15 ducida.

El producto crudo fue recristalizado (isopropa-
nol) proporcionando 123,0 g de un producto blanco cristali-
no que era 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranosil)-6-
-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina. Punto de fusión
20 150-151°.

ν KBr: 3,40; 5,70; 6,05; 6,20; 6,35; 6,70; 7,00; 7,30;
7,70; 8,20;

max 9,00; 9,20; 9,50; 9,85; 10,40; 10,55; 10,90; 11,40;
12,15; 12,40; 13,00; 13,55; 13,70; 14,00; 14,95 μ .

25 \int_{CDCl_3} : 1,10 s(3H); 1,37 t(J=7Hz; 3H); 1,41 s(3H);
1,85 s(3H); 1,98 s(6H); 2,14 s(3H); 2,23 s(3H);
3,75-4,40 m, 4,65-6,00 m(1OH); 6,55-6,83 m(2H);
7,30-7,65 m(1H) ppm.

EJEMPLO 6

Se agregaron NaOCH_3 (2,2M, 0,5 ml) a temperatura ambiente a una solución agitada de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (50 g) en MeOH absoluto (50 ml). Después de 1 hora la solución fue neutralizada (HOAc glacial). La disolución fue filtrada y el filtrado fue evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida. El producto cristalino fue re-

5 cristalizado a partir de etanol, proporcionando 2,9 de 1-D-

10 -galactopiranosil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (llamada en lo que sigue "etoxiquin-galactosida"). Punto de fusión $162-163^\circ$.

ν KBr: 3,00; 3,40; 6,35; 6,70; 7,00; 7,10; 7,20; 7,35; 7,45;
 max 7,60; 7,70; 8,00; 8,35; 8,80; 9,15; 9,30; 9,60;
 15 10,15; 10,60; 10,90; 11,20; 11,55; 11,80; 12,10;
 12,75; 13,35; 14,10 μ .

$\int_{\text{D}_6\text{-DMSO}}$: 0,8-1,65 m(9H); 1,83 m(3H); 3,00-5,00 m(13H);
 5,40 m(1H); 6,30-6,70 m(2H); 7,28-7,65 m(1H)ppm.

EJEMPLO 7

20 2-Acetamida-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucopyranosil
 cloruro (18,3 g) y etoxiquina (22,1 g) fueron agitados vigo-
 rosamente juntos a 80° durante 3 horas. Se agregó acetona
 (50 ml) a la mezcla de reacción caliente y se continuó agi-
 tando durante 0,5 horas. Después de enfriada, la etoxiquina-

25 -clorhídrica fue filtrada, lavada, con acetona y los fil-
 trados combinados fueron evaporados bajo presión reducida.
 El producto crudo fue purificado mediante una columna de cro-
 matografía en sílice (etilacetato-benceno 1:4). Se obtuvie-

ron 16,5 g de 1-(2-acetamida-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-D-glucopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina. Se obtuvo una muestra de calidad analítica mediante la recristalización a partir de éter o isopropanol. Punto de fusión 186-187°:

5 γ) KBr: 3,00; 3,20; 3,30, 5,65; 5,95; 6,30; 6,65; 6,95; 7,25; 7,65;
 max 8,05; 8,65; 8,85; 9,10; 9,55; 10,00; 10,50; 10,80;
 11,25; 11,70; 11,90; 12,25; 12,80; 13,30; 13,65;
 10 14,90 μ .
 \int CDCl₃: 1,08 s(3H); 1,25-1,55 m(6H); 1,55 s(3H);
 1,85-2,18 m(12H); 3,65-4,38 m(6H); 4,88-5,92 m(5H)
 6,60-6,85 m(2H); 7,15-7,45 m(1H) ppm.

EJEMPLO 8

15 A una solución de 1-(2-acetamida-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (5,0 g) en CH₃OH absoluto (150 ml) se agregó Na OCH₃ (2, 2M, 0,5 ml). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego neutralizada con Amberlite-IR-120 (H⁺). La resina fue filtrada y el filtrado
 20 evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida, proporcionando 3,85 g de un sólido blanco y amorfo que era 1-(2-acetamida-2-deoxi-D-glucopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina. La recristalización a partir de etanol-
 25 -éter o etanol acetato de etilo. Punto de fusión 114,5-116°.

γ) KBr: 3,00; 3,40; 6,05; 6,40; 6,70; 6,95; 7,25; 7,70; 7,95;
 max 8,30; 8,45; 8,55; 8,70; 9,00; 9,30; 9,55; 10,00;
 10,45; 10,70; 11,20; 11,55; 11,75; 12,35; 13,00;
 13,45; 13,80 μ .

\int CDCl_3 : 0,90-2,15 m (15H); 3,15-4,25 m(9H); 4,60-4,95 m(1H)
 (+ D_2O) 5,45 m(1H); 6,68 m(2H); 7,25 m(1H) ppm.

EJEMPLO 9

Se agitaron juntos 2,3,4-Tri-O-acetil-alfa-D-xi-
 5 lopiranosil bromuro (18,8) y etoxiquina (29,2 g), a 70° du-
 rante 6 horas. Se agregó acetona (100 ml) a la solución ca-
 liente y se continuó agitando durante 15 minutos. Después de
 enfriado, el etoxiquina-hidrobromuro fue filtrado y lavado
 con acetona, y los filtrados combinados fueron evaporados
 10 hasta sequedad, bajo presión reducida, proporcionando un ja-
 rabe marrón (35,3 g). Parte del producto de reacción crudo
 (12,5) fue purificado mediante una columna de cromatografía
 en sílice (acetato de etilo-benceno (1:9) y se obtuvo 5,9 g
 de 1-(2,3,4-tri-O-acetil-D-xilopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihí-
 15 dro-2,2,4-trimetilquinolina, como un jarabe altamente vis-
 coso, que se cristalizó a partir de propanol. Punto de fu-
 sión $71-72^\circ$.

γ) KBr: 3,35; 3,65; 6,15; 6,30; 6,65; 6,95; 7,30; 7,50; 8,15;
 max 8,65; 8,95; 9,50; 10,15; 10,40; 10,65; 10,95; 11,40;
 20 11,65; 11,95; 12,10; 12,25; 12,70; 12,90; 13,35;
 13,70; 13,95; 14,50; 14,90 μ .

\int CDCl_3 : 1,10 s(3H); 1,37 t(J=7, OH); 1,42 s(6H); 1,78 s(3H);
 1,95 s(6H); 2,03 s(3H); 3,15-3,55 m(1H);
 3,75-4,35 m(3H); 4,60-5,60 m(5H); 6,58-6,68 m(2H);
 25 7,20-7,50 m(1H) ppm.

EJEMPLO 10

A una solución de 1-(2,3,4-tri-O-acetil-D-xilopi-
 ranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (3,2 g)

en CH_3OH absoluto (25 ml), se agregó NaOCH_3 (2,2M, 0,3 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego neutralizada (Amberlite IR-120 H^+) y filtrada, y el filtrado fue evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida, proporcionando 1,9 g de 1-D-xilopiranosil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina como sólido blanco amorfo.

γ) KBr: 2,95; 3,40; 6,20; 6,35; 6,70; 6,95; 7,20; 7,35;
7,60;

10 max 7,90; 8,25; 8,45; 8,50; 8,70; 8,95; 9,15; 9,50;
10,15; 10,50; 11,10; 11,45; 11,65; 12,30; 12,95;
13,35; 13,70; 14,90 μ .

$\int \text{CDCl}_3$: 0,95-1,53 m(9H); 1,95 m(3H); 2,80-4,60 m(11H);
5,45 m(1H); 6,50-6,80 m(2H); 7,10-7,38 (1H) ppm.

15 EJEMPLO 11

una solución de etoxiquina (30 g) en etilacetato (300 ml) fue agregada, dejándola caer a temperatura ambiente a una solución saturada y agitada de fosgeno en acetato de etilo (100 ml) . El fosgeno fue rápida y continuamente borboteado dentro de la solución agitada durante el periodo de adición (2 horas). Después de la adición de la etoxiquina se finalizó la disolución, el borboteo del fosgeno fue interrumpido y el disolvente fue destilado gradualmente (presión atmosférica). Al final de la destilación, se agregó CCl_4 (50 ml) y se continuó la destilación bajo un lento chorro de N_2 (para eliminar los residuos de fosgeno), se agregó otra porción de CCl_4 (50 ml). Se filtró la etoxiquina clohídrica no deseada (9,26 g), y el filtrado fue evapo-

rado hasta sequedad, bajo presión reducida, proporcionando 1-clorocarbonil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina como jarabe amarillo viscoso, que se recristalizó al reposar (31,67 g). La recristalización es a partir de acetona.

5 Punto de fusión 75,5-76,5°.

γ) KBr: 3,40; 5,70; 6,25; 6,70; 6,85; 7,05; 7,20; 7,40; 7,60

max 7,70; 7,90; 8,30; 8,65; 8,85; 9,00; 9,40; 9,55;

9,90; 10,25; 10,40; 10,50; 10,65; 10,80; 11,30;

11,50; 11,70; 12,10; 12,80; 13,60; 14,05; 15,00 μ :

10 ∫ CDCl₃: 1,47 t(J=7Hz; 3H); 1,53 s(6H); 2,08 d(J=1,5H);

4,11 quartet(J=7Hz); 5,68 dm (J=1,5Hz); 6,70-6,95

m(2H); 7,18-7,39 m(1H) ppm.

EJEMPLO 12

Se calentó (70-80°) una mezcla de 1,2,3,4-di-O-
 15 -isopropileno-D-glactopiranososa (1,3 g) y 1-clorocarbonil-6-
 -etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (1,4 g), con agi-
 tación en presencia de K₂CO₃ anhidro (140 mg) durante 40 mi-
 nutos. Después de enfriado, se agregó CHCl₃ (45 ml) y la
 solución fue filtrada, lavada con NaHCO₃ y H₂O acuoso satu-
 20 rado y secada sobre Na₂SO₄, filtrada y el filtrado fue eva-
 porado hasta sequedad, bajo presión reducida. El producto
 crudo fue purificado sobre una columna de sílice (acetato
 de etilo-benceno 1:9), proporcionando 2,0 g de 1-(1,2,3,4-
 -di-O-isopropilideno-6-D-galactopiranosiloxicarbonil)-6-
 25 -etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina como jarabe al-
 tamente viscoso (que se cristaliza en reposo). La recrista-
 lización es a partir de metanol.

Punto de fusión 124-126°.

γ KBr: 3,40; 5,90; 6,20; 6,35; 6,70; 6,90; 7,00; 7,10; 7,25
 max 7,40; 7,55; 7,60; 7,75; 8,00; 8,30; 8,60; 8,95; 9,20;
 9,40; 9,95; 10,20; 10,30; 10,50; 10,65; 10,90; 11,20;
 11,55; 12,25; 12,40; 12,95; 13,15; 13,60; 14,40;
 15,00 μ .

5

\int CDCl₃: 1,25-1,58 m(21H); 1,95 m(3H); 3,75-4,70 m(8H);
 5,42-5,65 m(2H); 6,55-6,82 m(2H); 7,18-7,42 m(1H)
 ppm.

EJEMPLO 13

10

1-(1,2,3,4-Di-O-isopropilideno-D-galactopiranosilo-
 xoxicarbonil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina
 (1,47 g) fue disuelta en 90% de ácido H₂O trifluoracético
 (14,7 ml) con agitación. La disolución fue mantenida a tem-
 peratura ambiente durante 10 minutos, luego evaporada has-
 ta sequedad, bajo presión reducida. El producto crudo fue
 purificado en una columna de sílice (acetona-benceno 3:2),
 proporcionando 1,0 g de 1-(6-galactopiranosiloxicarbonil)-
 -6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina puro, como só-
 lido amorfo blanco.

15

20 γ KBr: 2,95; 3,35; 5,90; 6,20; 6,30; 6,95; 7,20; 7,40; 7,75
 max 8,00; 8,25; 8,50; 8,75; 9,20; 10,40; 10,75; 11,50;
 12,35; 13,10; 13,80; 14,90 μ .

\int CDCl₃: 1,13-1,50 m(9H); 1,83 m(3H); 3,43-4,60 m(9H) ;
 (+D₂O) 5,43 m(1H); 6,48-6,75 m(2H); 6,90-7,20 m(1H) ppm.

25

EJEMPLO 14

1-Clorocarbonil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trime-
 tilquinolina (3,47 g) y K₂CO₃ anhidro (1,7 g) fué agregado
 a una fusión agitada (140°) de 1,2,3,4-tetra-O-acetil-beta-

-D-glucopiranososa (5,0 g). Una segunda cantidad del derivado de clorocarbonilo (3,47 g) y K_2CO_3 (1,7 g) fue agregada después de 10 minutos desde la primera adición. Se detuvo al calentamiento después de un periodo total de 20 minutos.

5 Después de enfriado se agregó éter y la solución fue filtrada y evaporada. El producto crudo fue purificado sobre una columna de sílice (acetato de etilo-benceno 1:9), proporcionando 6,6 g de 1-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-6-D-glucopiranosil oxicarbonil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, como jarabe altamente viscoso que se cristalizó lentamente al reposar. La recristalización es a partir de isopropanol o hexano. Punto de fusión 123-125°.

10 ν KBr: 3,40; 5,75; 5,90; 6,25; 6,75; 7,05; 7,35; 7,55; 7,65
max 7,80; 8,10; 8,30; 8,60; 8,95; 9,25; 9,40; 9,70;
15 10,25; 10,50; 10,95; 11,15; 11,75; 12,05; 12,40;
13,25; 14,30 μ .

\int $CDCl_3$: 1,40 t(J=7Hz:3H); 1,45 s(6H); 2,00 m, 210 s(15H);
3,83-4,28 m(5H); 4,78-5,80 m(5H); 6,63-6,83 m(2H);
7,03-7,23 m(1H) ppm.

20 EJEMPLO 15

A una solución de 1-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-6-D-glucopiranosiloxicarbonil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (1,0 g) en CH_3OH absoluto (50 ml), se agregó 2,2M $NaOCH_3$ (0,5 ml), y la disolución fue mantenida a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de la neutralización (Amberlite IR-120 H^+) y filtración, la solución resultante fue tratada con carbón activo, filtrada y evaporada hasta sequedad, bajo presión reducida, proporcionando

25

0,56 g de 1-(6-D-glucopiranosiloxicarbonil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina como sólido amorfo y blanco puro. Recristalización a partir de H₂O. Punto de fusión 181-182°.

- 5 γ KBr: 2,95; 3,45; 5,95; 6,25; 6,40; 6,70; 6,80; 6,90; 7,00
 max 7,20; 7,40; 7,55; 7,75; 7,95; 8,15; 8,30; 8,55; 8,75;
 9,00; 9,25; 9,55; 10,10; 10,35; 10,75; 11,00; 11,60;
 11,90; 12,20; 13,10; 13,65; 14,45; 14,95 //
- 10 \int D₆-DMSO: 1,20-1,65 m(9H); 2,03 m(3H); 2,90-5,25 m(13H);
 5,65 m(1H); 6,65-6,98 m(2H); 7,15-7,43 m(1H)
 ppm.

EJEMPLO 16

Se disolvió con agitación 1-clorocarbonil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (2,8 g) en metanol
 15 absoluto (10 ml). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución fue tratada entonces con
 carbón activo, filtrada y evaporada hasta sequedad, proporcionando un material aceitoso y sin color que se cristalizó
 en reposo. Se obtuvo 1-carbometoxi-6-etoxi-1,2-dihidro-
 20 -2,2,4-trimetilquinolina puro (2,2 g) mediante recristalización a partir de metanol. Punto de fusión 54,5-56,5°
 (metanol).

- 25 \int CDCl₃: 1,41 t(J=7,0Hz); 1,50 s(9H); 2,00 d(J=1,5Hz; 3H);
 3,70 s(3H); 4,08 quartet (J=7,0Hz 2H); 5,54 dm
 (J=1,5Hz; 1H); 6,62-7,48 m(3H) ppm.
- γ KBr: 3,30; 3,39; 5,87; 6,19; 6,35; 6,69; 6,73; 6,92;
 7,18; 7,38;
 max 7,51; 7,70; 7,95; 8,30; 8,36; 8,52; 8,67; 8,95;

9,15; 9,39; 9,49; 9,90; 10,10; 10,35; 10,60; 10,70; 11,40;
11,60; 12,30; 12,70; 13,10; 13,60; 15,70 μ .

EJEMPLO 17

2,3,4,6-Tetra-O-acetil-beta-D-glucosa (5,0 g)
5 fueron calentados con agitación hasta 140°. Una mezcla bien
mezclada de 1-clorocarbonil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-tri-
metilquinolina (4,0 g) y K₂CO₃ anhidro (2,0 g) fue agregado
al derivado de glucosa molido, bajo un lento chorro de nitró-
geno. Se agregó otra cantidad de derivado de clorocarbonilo
10 bien mezclado (4,0 g) y de K₂CO₃ anhidro (2,0 g) a la mez-
cla de reacción caliente, 5 minutos después del final de la
primera adición. Se continuó la agitación y el flujo de ni-
trógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción fue en-
friada entonces hasta la temperatura ambiente. El jarabe
15 obscuro y viscoso obtenido fue disuelto en CHCl₃, filtrado
y evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida. El jara-
be obtenido fue cromatografiado en una columna de sílice
(benceno-acetato de etilo 9:1). El producto deseado 1-(2,3,
4,6-tetra-O-acetil-1-D-glucopiranoxilcarbonil)-6-etoxi-1,2-
20 -dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, fue aislado en forma casi
pura (TLC) (4,4 g). El mismo fue identificado de acuerdo con
su espectro IR (NaCl
max: 3,22; 3,25; 3,29; 5,70; 5,81 μ)
Se agregó metilato sódico (2,2 ml, 0,5 ml) a una solución
de dicha trimetilquinolina (2,2 g) en metanol absoluto
25 (50 ml). La solución fue mantenida a temperatura ambiente
durante 20 minutos y luego neutralizada (Amberlite IR-120
(H⁺)). La resina fue filtrada bajo presión reducida y el
filtrado evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida,

dejando 1-(1-D-glucopiranosiloxicarbonil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (1,5 g) casi puro. Punto de fusión: 98-101° dioxano-hexano.

5 ν KBr: 3,02; 3,28; 3,30; 3,36; 3,40; 3,46; 3,50; 5,82; 6,20;
 max 6,35; 6,70; 6,75; 6,84; 6,96; 7,08; 7,18; 7,21;
 7,38; 7,48; 7,58; 7,71; 7,79; 7,87; 7,93; 7,98;
 8,12; 8,52; 8,70; 8,96; 9,18; 9,50; 9,78; 9,96;
 10,20; 10,40; 10,70; 11,10; 11,30; 11,50; 11,70;
 12,00; 12,20; 12,40; 13,20; 13,60; 14,10; 15,70 μ

10 EJEMPLO 18

Se hizo pasar amoniaco seco durante 15 minutos a través de una solución de 1-clorocarbonil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (1,5 g) en benceno (15 ml) y etanol (6 ml). El cloruro amónico fue filtrado y el filtrado
 15 evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida. La adición del hexano produjo la precipitación del 1-carboxamido-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (620 mg) como un material blanco cristalino (denominado a continuación como "etoxiquina ureido").

20 ν CHCl₃: 2,72; 2,82; 2,92; 3,35; 3,41; 3,48; 5,98; 6,22;
 max 6,32; 6,71; 6,78; 6,88; 6,99; 7,21; 7,30; 7,77;
 7,81; 7,89; 8,35; 8,56; 8,91; 9,10; 9,50; 9,90;
 10,30; 10,90; 10,80; 11,50; 11,70; 15,80 μ .
 \int CCl₄: 1,38 t(J=7,0Hz;3H); 1,43 s(6H); 1,95 d(J=1,5Hz;3H);
 25 3,93 quartet (J=7,0Hz;2H); 5,40 d(J=1,5Hz;1H);
 5,63 m (2H); 6,40-6,70 m(2H); 6,95-7,28 m(1H) ppm.

EJEMPLO 19

Se agregó PCl₅ (6,7 g) a una suspensión enfriada

- hasta la congelación y agitada, de carbobenzoxiglicina (6,3 g) en éter seco (35 ml). Se continuó la agitación hasta que todos los sólidos se disolvieron. La suspensión fue filtrada, el filtrado enfriado en un baño de hielo y se agregó
- 5 etoxiquina (19,6 g). Se continuó agitando durante 15 horas. La etoxiquina hidrocioruro obtenida fue filtrada, y el volumen de disolvente fue hecho decrecer bajo presión reducida, produciendo la precipitación de 1-carbobenzoxiglicil-6-
- 10 de fusión 112-113^o (isopropanol).
- ν KBr: 3,05; 3,25; 3,35; 5,80; 6,05; 6,20; 6,45; 6,70; 6,85
 max 6,95; 7,05; 7,20; 7,60; 7,95; 8,10; 8,55; 9,00; 9,50;
 9,90; 10,40; 10,60; 10,80; 11,00; 11,45; 11,75;
 12,05; 12,40; 12,50; 13,40; 13,50; 14,35 μ :
- 15 \int CDCl₃: 1,40 t(J=7,0Hz; 1,45 s(9Hz); 1,95 d(J=1,5Hz; 3H);
 3,68-4,25 m(4H); 5,05 s(2H); 5,55 m(2H); 6,48-7,48
 m(8H) ppm.

EJEMPLO 20

- Se agregó PCl₅ (3,9 g) a una suspensión agitada
- 20 de carbobenzoxi-beta-alanina (3,9 g) en éter seco (18 ml) a -10^o. Se continuó agitando hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución fue filtrada, el filtrado enfriado en un baño de hielo y se agregó etoxiquina (11,5 g). Se continuó agitando durante 15 horas. El hidrocioruro de etoxi-
- 25 quina formado fue filtrado y el filtrado evaporado entonces hasta sequedad. El material aceitoso y viscoso obtenido fue cromatografiado en una columna de sílice. El producto deseado, 1-(carbobenzoxi-beta-alanil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-

-trimetilquinolina (4,0 g) fue eluido de la columna con benceno-etilacetato (9:1 V/V) punto de fusión 68-70° (hexano).

5 γ KBr: 3,00; 3,22-3,32; 3,35; 3,38; 3,48; 5,82; 6,11;6,45;
 max 6,58; 6,62; 6,72; 6,74; 6,85; 6,98; 7,09; 7,23;7,47;
 7,58; 7,79; 8,08; 8,30; 8,61; 8,80; 8,98; 9,30;
 9,55; 9,80; 10,60; 10,80; 10,90; 11,20; 11,50;
 11,80; 12,10; 12,40; 12,80; 13,40; 14,30; 15,70 μ .
 10 \int CDCl₃: 1,40 t(J=7,0Hz); 1,46 s(9H); 1,96 d(J=1,5 Hz;3H);
 2,55 dd(J=6,0Hz;2H); 3,40 dm(J=6,0 Hz;2H); 4,00
 quartet (J=7,0Hz;2H); 5,00 s(2H); 5,48 dm(J=1,5
 Hz;1H); 6,66 m(3H); 7,26 s(5H) ppm.

EJEMPLO 21

Una mezcla de 1-(carbобенzoxiglicil)-6-etoxi-1,2-
 15 -dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (0,40 g) disuelta en metanol (10 ml), ciclohexano (0,1 ml) y 10% de Pd/C (0,4 g),
 fue calentada hasta refluir con agitación, durante 15 minutos. Después de enfriada a temperatura ambiente, el catalizador fue filtrado y el filtrado evaporado hasta sequedad,
 20 bajo presión reducida, dejando un material aceitoso y viscoso (0,22 g). El producto deseado, 1-glicil-6-etoxi-1,2-
 -dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, un compuesto aceitoso, viscoso e incoloro, fue purificado mediante una columna cromatográfica (sílice, benceno-acetona 2:3).

25 γ NaCl: 2,97; 3,02; 3,36; 3,41; 3,48; 6,02; 6,22; 6,35;
 6,71;
 max 6,97; 7,21; 7,37; 7,71; 7,91; 8,10; 8,30; 8,65;
 8,98; 9,20; 9,52; 9,90; 10,40; 10,70; 11,50; 11,70;

12,10; 12,40; 13,20; 13,50; 15,60 // .

\int CCl₄: 1,48 t(J=7Hz), 1,57 s(9H); 2,08 m(3H); 3,36 m(2H);
4,13 m(4H); 5,68 m(1H); 6,88 m(3H) ppm.

EJEMPLO 22

5 se disolvió 1-(carbобенzoiglicil)-6-etoxi-1,2-
-dihidro-2,2,4-trimetil-quinolina (1,0 g) en una solución
de un 45% de HBr CH₃COOH (que había sido tratada con unos
pocos cristales de fenol antes del uso). La solución fue
10 mantenida a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se a-
gregó entonces éter (20 ml), produciendo la precipitación
de una goma amarilla. La goma fue disuelta en agua (20 ml)
y la disolución fue neutralizada con NaHCO₃. La mezcla fue
extraída con éter (3 x 10 ml), la solución de éter fue seca-
da (Na₂SO₄) y filtrada, y el filtrado evaporado hasta seque-
15 dad, bajo presión reducida, dejando un material aceitoso y
amarillo pálido (0,43 g). Se obtuvo un producto puro median-
te la columna cromatográfica (sílice, benceno-acetona 2:3),
que era idéntico, (según el TLC IR y NMR) con el 1-glicil-
-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina obtenido en el
20 ejemplo 21.

EJEMPLO 23

 Una solución de 1-(carbобенzoiglicil)-6-etoxi-
-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (1,0 g), ácido L-tar-
tárico (0,55 g) y ciclohexano (0,3 ml) en metanol (25 ml)
25 fue calentada hasta refluir con agitación, en presencia de
Pd/C al 10% (1,0 g) durante 15 minutos. El catalizador fue
filtrado después de enfriado, y el filtrado evaporado hasta
sequedad, bajo presión reducida. El material obtenido se

cristalizó después de haber sido tratado con isopropanol. El material cristalino blanco (0,9 g) fue recrystalizado a partir de agua, y se identificó como la sal tartrato del producto obtenido en los ejemplos 21 y 22. Punto de fusión

5 136-137°.

γ) KBr: 2,88; 3,00; 3,05; 3,35; 3,39; 3,44; 5,78; 5,97; 6,22;
 max 6,70; 6,79; 7,01; 7,20; 7,39; 7,51; 7,68; 7,84; 8,02;
 8,23; 8,59; 8,80; 8,98; 9,28; 9,33; 9,55; 9,90;
 10,20; 10,40; 10,70; 11,10; 11,40; 11,60; 11,80;
 10 12,00; 12,20; 12,70; 13,30; 14,70; 15,50 μ .

EJEMPLO 24

Se repitió precisamente el ejemplo 21 con 1-(carbobo-
 benzoxi-beta-alanil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetil-
 quinolina como material de partida. El producto purificado,
 15 un material aceitoso y amarillo pálido, fue identificado co-
 mo 1-(beta-alanil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetil-quinolina.

γ) NaCl: 2,98; 3,03; 3,31; 3,37; 3,42; 3,49; 6,05; 6,21; 6,35;
 max 6,71; 6,87; 6,97; 7,21; 7,36; 7,72; 7,89; 8,11;
 20 8,30; 8,60; 9,00; 9,30; 9,52; 9,90; 10,80; 11,50;
 12,30; 13,20; 13,50 μ .

ccl₄: 1,50 t(J=7,0Hz), 1,57 s(9H); 2,08 m(3H); 2,60 dd
 (J=6,0Hz; 2H); 3,03 m(4H); 4,10 quartet (J=7,0Hz;
 2H); 5,60 m(1H); 6,81 m(3H) ppm.

25 EJEMPLO 25

Se repitió el ejemplo 23 con 1-(carbobo-
 benzoxi-beta-alanil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina
 (3,0 g), ácido L-tartárico (1,6 g), ciclohexano (0,6 ml),

CH₃OH (60 ml) y Pd/C al 5% (3,0 g). El producto cristalino blanco, (3,0 g), la sal tartrato de 1-(beta-alanil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina obtenido, fue recristalizado a partir de H₂O. Punto de fusión 157-158°.

5 √ KBr: 2,88; 2,97; 3,17; 3,37; 3,42; 3,47; 3,49; 5,79; 6,08;
 max 6,17; 6,38; 6,70; 6,89; 7,00; 7,09; 7,18; 7,31;
 7,40; 7,70; 7,86; 7,98; 8,10; 8,22; 8,55; 8,81;
 8,99; 9,32; 9,57; 10,20; 10,40; 10,70; 11,10; 11,40;
 11,50; 11,70; 11,80; 12,10; 12,20; 12,70; 13,00;
 10 13,40; 13,70; 14,70; 15,20; 15,60 μ .

EJEMPLO 26

Una mezcla de metil-(tri-O-acetil-D-glicopiranosilbromuro)-uronato (4,9 g) y etoxiquina (5,4 g) fue calentada hasta 80° y agitada durante 12 horas. Se agregó acetona (40 ml) y la etoxiquina-hidrobromuro obtenida fue filtrada. El filtrado fue evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado sobre una columna de sílice, (benceno-acetato de etilo 18:1) para proporcionar 4,0 g de 1-(metil-tri-O-acetil-D-glucopiranosilurono)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina; punto de fusión 122,5-123° (metanol).

15 √ KBr: 3,35; 5,65; 6,15; 6,30; 6,65; 6,75; 6,95; 7,00; 7,20;
 max 7,45; 8,05; 8,15; 8,80; 9,05; 9,40; 9,55; 9,65; 9,80;
 10,20; 10,75; 11,05; 11,25; 11,45; 11,65; 12,40;
 25 12,70; 13,50; 13,70; 14,70; 14,95 μ .

EJEMPLO 27

Se agregó NaOCH₃ (0,4 ml) a una solución de 1-(metil-tri-O-acetil-D-glucopiranosilurono)-6-etoxi-1,2-dihidro-

-2,2,4-trimetilquinolina (1,0 g) en metanol absoluto (50 ml). La disolución obtenida fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, luego neutralizada con Amberlite IR-120 (H^+). La resina fue filtrada, el filtrado tratado con
 5 carbón activo, filtrado y evaporado bajo presión reducida, proporcionando 1-(metil-D-glucopiranosilurono)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina como sólido amorfo e incoloro (0,62 g).

ν KBr: 2,90; 3,10; 3,35; 5,70; 6,20; 6,35; 6,75; 6,85; 6,95;
 10 max 7,20; 7,35; 7,45; 7,75; 7,90; 8,05; 8,30; 8,40; 8,70;
 9,10; 9,20; 9,55; 9,80; 9,95; 10,10; 10,30; 10,70;
 11,10; 11,50; 11,60; 12,30; 12,80; 13,45; 13,75;
 14,20; 16,0 μ .

$\int D_6$ DMSO: 1,00-1,55 m(9H); 1,95 m(3H); 3,75, 3,10-4,25 m,
 15 4,40-4,75 m; 4,90-5,43 m(13H); 5,50 m(1H);
 6,48-6,85 m(2H); 7,13-7,45 m(1H) ppm.

EJEMPLO 28

Se disolvió 1-(metil-tri-O-acetil-D-glucopiranosilurono)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (0,5
 20 g) en metanol absoluto (50 ml) saturado con amoníaco. La solución obtenida fue mantenida durante 18 horas a 8° . Luego fue evaporada hasta sequedad, bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol y la solución obtenida fue tratada con carbón activo y evaporada hasta sequedad para
 25 proporcionar 1-(D-glucopiranosiluronamida)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina como sólido incoloro; punto de fusión $114-115^{\circ}$.

ν KBr: 2,90-3,05; 3,35; 3,40; 3,50; 5,95; 6,20; 6,35; 6,75;

max 7,00; 7,05; 7,20; 7,35; 7,80; 8,25; 8,55; 8,70;
 9,00; 9,20; 9,50; 9,85; 10,30; 11,00; 11,50; 11,60;
 12,30; 13,00; 13,45 μ .

5 \int CDCl₃: 1,05-1,53 m(9H); 1,95 m(3H); 2,75-5,00 m(12H);
 5,55 m(1H); 6,32-6,75 m(2H); 7,05-7,35 m(1H) ppm.

EJEMPLO 29

Una mezcla agitada de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-
 -galactoril dicloruro (1,7 g) y de etoxiquina (3,56 g) fue
 calentada a 120° durante 3 horas. La mezcla resultante fue
 10 suspendida en acetona caliente y el sólido precipitante (e-
 toxiquin hidrocioruro) fue filtrado. El filtrado fue luego
 evaporado hasta sequedad, bajo presión reducida. El produc-
 to de reacción crudo fue cromatografiado sobre una columna
 de sílice (benceno-acetato de etilo 9:1), proporcionando
 15 0,65 g de di-(6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetil-1-quinolil)-
 amido-2,3,4,5-tetra-O-acetil-ácido glactárico; punto
 de fusión 254,5-255,5° (acetona).

20 \int KBr: 3,32; 3,37; 3,40; 3,48; 5,72; 5,92; 6,23; 6,68; 6,77;
 max 6,88; 7,00; 7,27; 7,52; 7,72; 7,83; 7,94; 8,09; 8,26;
 8,59; 8,83; 8,97; 9,08; 9,48; 9,58; 9,90; 10,20;
 10,50; 10,80; 11,50; 11,75; 11,85; 12,00; 12,20;
 13,45; 13,80; 15,15; 15,55 μ .

25 \int CDCl₃: 1,00-2,20 m(36H); 4,10 quartet (J=7,0Hz; 4H);
 4,82 s(2H); 5,60 m(2H); 5,67 s(2H); 6,60-6,97 m
 (4H); 7,30-7,57 m(2H) ppm.

EJEMPLO 30

Se disolvió etoxiquina glucosido (5 g) en propi-
 leno glicol (95 g) mediante mezclado bajo condiciones esté-

riles, para proporcionar una disolución que puede ser utilizada para inyecciones.

EJEMPLO 31

Una mezcla que comprende:

5	Etoxiquina galactosida	5,0 g
	Lactosa	15,0 g
	Alimento de aceite de soja	80,0 g

Se mezcla a fondo en un mezclador Fisher-Kendall para proporcionar una mezcla que puede ser utilizada como un prealimento para alimentar animales.

EJEMPLO 32

Etoxiquina galactosida (50 partes) y Lactosa de grado U.S.P. (200 partes) son granuladas juntas con una disolución al 10% de Polivinilpirrrolidona (PVP)-K30 en isopropanol. Al granulado seco y cribado se le añade un 5% de almidón seco y un 0,3 % de estearato de magnesio y se mezcla bien. Toda la masa es comprimida en tabletas, cada una de las cuales pesa unos 0,265 g y contiene 50 mg de etoxiquina galactosida.

En los siguientes ejemplos se ilustra la actividad de algunos de los compuestos de la fórmula general I. Se utilizaron ratones albinos en todos los ejemplos. Los ratones del grupo A recibieron una dieta con una baja concentración de vitamina E (8 ppm) durante 6 semanas a partir de los 12 días después de su nacimiento. Este tratamiento produjo una deficiencia señalada de vitamina E y una sensibilidad incrementada respecto al envenenamiento por hierro. El grupo de ratones B recibió el alimento comercial

normal (Vit. E conc. 150 ppm). Ambos grupos de ratones eran de la misma edad.

EJEMPLO 33

5 Quince ratones deficientes en vitamina E (nivel de vitamina E en la sangre 0,2 mg%) del grupo A y 20 ratones alimentados normalmente (nivel de vitamina E en la sangre 1,4 mg%) del grupo B fueron inyectados intraperitonealmente con una solución al 10% de un complejo de hierro dextrano a una dosis de 100 mg de Fe/Kg peso del cuerpo. La mortalidad
10 observada después de 5 días en el grupo A fue de 14/15 y en el grupo B de 1/20.

EJEMPLO 34

Ocho ratones deficientes en vitamina E fueron inyectados subcutáneamente con una disolución al 20% de etoxiquin-glucosida en propilenglicol a una dosis de 200 mg/
15 kg de peso del cuerpo. Una disolución de un 10% de complejo de hierro-dextrano fue inyectada inmediatamente después intraperitonealmente en una dosis de 1000 mg/kg peso del cuerpo. La mortalidad observada después de 5 días fue de 1/8.

20 EJEMPLO 35

Se repitió exactamente el ejemplo 34, pero la solución de etoxiquinglucosida fue inyectada subcutáneamente a una dosis de 400 mg/kg de peso del cuerpo, a 10 ratones. La mortalidad observada después de 5 días fue de 0/10.

25 EJEMPLO 36

Una mezcla de una solución de un 10% de hierro-dextrano y una solución al 20% de la etoxiquina-glucosida en propilenglicol fue preparada e inyectada intraperitonea-

mente a 8 ratones deficientes en vitamina E a una dosis de 1000 mg de Fe y 200 mg de glucosido/kg peso del cuerpo. La mortalidad observada después de 5 días fue de 1/8.

EJEMPLO 37

- 5 Se repitió el ejemplo 34 pero se utilizó etoxiquina-galactosida en vez de etoxiquina-glucosida. La mortalidad observada después de 5 días fue de 2/8.

EJEMPLO 38

- 10 Se repitió el ejemplo 34 en nueve ratones, pero se utilizó 1-(2-acetamida-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina en dimetil sulfóxido (DMSO) en una dosis de 250 mg/kg por peso del cuerpo, en lugar de etoxiquina-glucosido en propilenglicol. La mortalidad observada después de 5 días fue de 2/9.

15 EJEMPLO 39

Se repitió el ejemplo 36, pero se utilizó 1-(2-acetamido-D-glucopiranosil)-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina en lugar de etoxiquina-glucosido. La mortalidad observada después de 5 días fue de 1/8.

20 EJEMPLO 40

Se repitió el ejemplo 36 sobre 10 ratones, pero se utilizó 1-D-xilopiranosil-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina en vez de etoxiquin-glucosido. La mortalidad observada después de 5 días fue de 1/10.

25 EJEMPLO 41

Se disolvió una mezcla seca, finamente pulverulenta, de polvo de hierro-dextrano (3,3 g) que contenía 30% de Fe, etoxiquin-glucosido (0,2 g) y NaCl (0,1 g), con una

buena agitación en agua, para inyecciones, para proporcionar 10 ml de solución. La solución preparada de esta forma fue inyectada intraperitonealmente a 9 ratones deficientes en vitamina E en una dosis de 100 mg de Fe y 200 mg de etoxiquin-glucosido/kg de peso del cuerpo. La mortalidad observada después de 5 días fue de 0/9.

EJEMPLO 42

Ocho ratones con deficiencia de vitamina E recibieron diariamente una inyección subcutánea de etoxiquina ureido, durante tres días consecutivos. La dosis por inyección fueron equivalentes a 100 mg de etoxiquina/kg de peso del animal. El compuesto probado fue disuelto en propilenglicol, para proporcionar así la dosis requerida mediante la inyección de 0,1 ml de solución por 10 g de peso del cuerpo. La solución de hierro dextrano (1000 mg Fe/kg) de peso del cuerpo fue inyectada intraperitonealmente junto con la última inyección de etoxiquina ureido. La mortalidad observada después de 5 días fue de 0/8.

EJEMPLO 43

Se repitió el ejemplo 42 en ocho ratones, pero se utilizó etoxiquina gluconamida pentacetato en vez de etoxiquina ureido. La mortalidad observada después de 5 días fue de 1/8.

EJEMPLO 44

Se mezcló homogéneamente alimento deficiente en vitamina E finamente molido con etoxiquina ureido y se reguló hasta una concentración de 0,2% w/w equivalente de etoxiquina.

Se alimentaron dos grupos (A y B) de ocho ratones deficientes en vitamina E libremente con el alimento anterior. Después de tres días de alimentación, los animales del grupo A recibieron una inyección intraperitonea de hierro dextrano (1000 mg Fe/kg peso del cuerpo).

El grupo B recibió la misma inyección intraperitonea pero después de alimentarlos durante siete días.

Los animales fueron observados durante los siguientes 5 días consecutivos a las inyecciones de hierro dextrano.

La mortalidad observada fue: 0/8 para el grupo A (tres días de alimentación), 0/8 para el grupo B (siete días de alimentación).

EJEMPLO 45

Se repitió el ejemplo 44 en dos grupos de ocho ratones cada uno, pero con etoxina galactosida en vez de etoxiquina ureido.

La mortalidad observada fue: 2/8 para el grupo A (alimentado durante tres días); 0/8 para el grupo B (alimentado durante siete días).

EJEMPLO 46

Se distribuyeron 5 ml alicuotos de una suspensión de célula de hígado en un medio esencial mínimo EAGLES (MEM) regulado a una concentración de $4 \cdot 10^5$ célula/ml en tres platos de tejido estéril (Falcon). Se utilizó un cuarto plato para la solución Blank. Se agregó subsiguientemente etoxiquina-gluconamida desde una solución de 0,2% de agua a todos los platos para obtener las siguientes combinaciones:

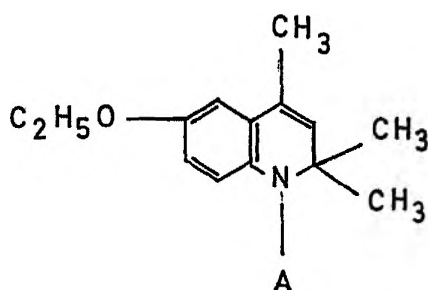
Muestra número	Suspensión de célula en MEM	Cantidad de etoxiquina gluconamida	Tiempo de incubación
1	5 ml	400 γ	4
2	5 ml	200 γ	4
3	5 ml	200 γ	1
4	5 ml Blank (sin células, sólo MEM)	400 γ	4

Los platos fueron incubados a 37^o en un incubador CO₂, el plato N^o 3 durante 1 hora, los platos 1, 2 y 4 durante 4 horas cada uno. Los platos fueron retirados seguidamente del incubador y el contenido centrifugado a 1500 r.p.m. durante 5 minutos. Los sobrenadantes fueron retirados con benceno, los extractos de benceno fueron secados y el disolvente quitado en vacío. Los residuos fueron disueltos en benceno y en los extractos típicamente fluorescentes de las muestras 1, 2 y 3, se detectó etoxiquina mediante TLC. No se halló etoxiquina gluconamida mediante el método mencionado.

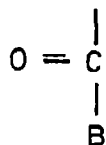
Por otra parte, el extracto de la muestra n^o 4, tratado de la misma forma, mostró claramente la presencia de etoxiquina gluconamida, pero no la de etoxiquina.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, de fórmula general I:



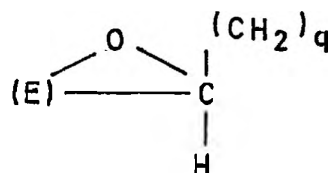
en la que A significa uno de los siguientes grupos:



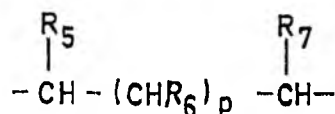
- 5 B significa: a) $(\text{CHOR}')_n \text{R}$ en la que R' significa H, acilo, alquilo o radical aralquilo; R significa CH_2OH , carboxilo, carboxilalquilo, carboxiarilo, carboxiarilo-alquilo, radical carboxamida; significando R''' para COR''' el radical etoxiquina; o significando R'' para CH_2OR un acilo, aralquilo o radical alquilo; y significando n un entero de 2-6;
- 10 b) $(\text{CHR}''''')_m \text{N}^+ \text{R}_1 \text{R}_2 \text{R}_3 \text{X}^-$ en la que R''''' significa H, un alquilo arilo, aralquilo, radical heterocíclico sustituido o insustituido, y para $(\text{CH}_2)_q \text{COOH}$, donde $q = 1-3$; R_1 , R_2 y R_3 significan el mismo o diferente H, un alquilo, cicloal-
- 15 quilo, arilo o radical heteroalquilo sustituido o insustituido y cualquiera de los dos radicales de R_1 , R_2 y R_3 junto con el átomo N pueden formar un radical heterocíclico;

E

- X significa una sal no tóxica fisiológicamente aceptable que forma anión; y m significa un entero de 1-6; c) (CHR''''') mNR_1R_2 en la que R''''' , R_1 , R_2 y m tienen el mismo significado que anteriormente y R_2 puede significar también un grupo bloqueante de N adecuado; d) $NR'_1R'_2$ en la que R'_1 y R'_2 significan el mismo o diferente alquilo, cicloalquilo, arilo o radical heteroarilo substituído o insubstituído, para 2 átomos de hidrógeno o junto con el átomo N puede formar un radical heterocíclico; e) OR_4 en la que R_4 significa arilo, alquilo, polihidroxialquilo, cicloalquilo o

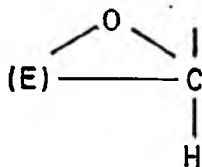


en la que E significa



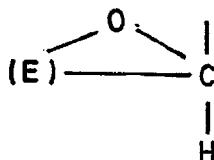
- R_5 , R_6 y R_7 significan el mismo o diferente H, CH_2OH , CH_2OAcilo , OH, OAcilo, NHAcilo, NH_2 , $\text{N}^+\text{H}_3\text{X}^-$ teniendo el mismo significado que antes, o uno de ellos por COOR_8 , en la que R_8 significa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo substituído o insubstituído; p significa un entero de 1 o 2, y q significa un entero de 0 o 1;

f)



Ep

en la que E tiene el mismo significado que antes; y
g) halógeno; o



en la que E tiene el mismo significado que antes excluyendo la posibilidad de que a) R_8 significa H; y b) R_5 , R_6 y R_7 significa $\text{N}^+\text{H}_3\text{X}^-$, pero R_5 , R_6 y R_7 pueden significar también CONH_2 , caracterizado por el hecho de que cuando A significa $\text{O} = \text{C} - (\text{CHOR}')_n\text{R}$, donde n, R' y R tienen el mismo significado indicado antes, la etoxiquina es hecha reaccionar con un haluro ácido que lleva grupos hidróxilo protegidos, en presencia de un aceptor de ácido, y en los compuestos obtenidos se puede escindir los grupos protectores, si se desea, por métodos conocidos en sí.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada en un disolvente inerte.

3. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el disolvente es benceno o éter.

4. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada a una temperatura elevada.

24

5. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que el aceptor de ácido es seleccionado de entre el grupo que comprende la trietilamina, la N,N-dimetilamina, el carbonato potásico o un exceso de etoxiquina.

6. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que los grupos protectores de hidroxilo son seleccionados de entre los grupos alquilo, aralquilo, acilo, por ejemplo metilo, bencilo, acetilo y benzoilo.

7. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que cuando A significa $O=C-(CHR''''')_m N^+ R_1 R_2 R_3 X^-$, o bien $O=C-(CHR''''')_m N R_1 R_2$, en las que R''''', R₁, R₂, R₃, X y m tienen los mismos significados anteriores, la etoxiquina es hecha reaccionar con un haluro de acilo que lleva un grupo amino protegido, y el grupo protector puede ser escindido por métodos conocidos en sí, y la sal que es obtenida puede ser convertida, si se desea, en la base libre.

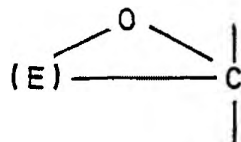
8. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado por el hecho de que el grupo protector es un grupo benciloxicarbonilo o un grupo t-butoxicarbonilo.

9. Procedimiento para la obtención de derivados

20

de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado por el hecho de que cuando A significa $O=C-NR'_1R'_2$, teniendo R'_1 y R'_2 los mismos significados indicados para este caso, se hace reaccionar 1-clorocarbonilo-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina con amoníaco o una amina adecuada, en presencia o no de un disolvente anhidro adecuado y a temperatura ambiente o elevada.

10. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado por el hecho de que cuando A significa



teniendo E el mismo significado indicado en la reivindicación 1, la etoxiquina es hecha reaccionar con un halógeno glicosilo que lleva grupos hidróxilo protegidos y grupos amino protegidos, si los hay, en presencia de un aceptador de ácido y, si se desea, los grupos protectores pueden ser escindidos por métodos conocidos por sí.

11. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada en un disolvente inerte.

12. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1, 10 y 11, caracterizado por el hecho de

2

que el disolvente es acetona, metil-etilo cetona o dioxano.

13. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 10 a 12, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada a temperatura elevada.

14. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 10 a 13, caracterizado por el hecho de que el aceptador de ácido es seleccionado de entre la trietilamina, N,N-dimetil-anilina, un exceso de etoxiquina y carbonato potásico.

15. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que cuando A significa $O=C-OR_4$ en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula general I de la reivindicación 1, la 1-clorocarbonilo-6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina es hecha reaccionar con un compuesto de la fórmula general R_4OH en la que R_4 tiene el mismo significado que anteriormente, en presencia de un aceptador de ácido y, si se desea, los grupos protectores de compuestos de polihidroxilo, si es que lo hay, pueden ser escindidos por métodos conocidos en sí.

16. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1 y 15, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada a $60-140^{\circ}$.

2

17. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1, 15 y 16, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada en un disolvente inerte.

5 18. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según las reivindicaciones 1, 15 y 17, caracterizado por el hecho de que el disolvente es un hidrocarburo, por ejemplo tolueno; un éter, por ejemplo, dioxano; o una cetona, por ejemplo
10 metil-etil-cetona.

19. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 15 a 18, caracterizado por el hecho de que el aceptador de ácido es seleccionado
15 de entre la trietilamina, N,N-dimetil-anilina, un exceso de etoxiquina y carbonato potásico.

20. Procedimiento para la obtención de derivados de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina.

La presente memoria descriptiva consta de cuarenta y cuatro hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 26 de enero de 1978

ABIC LTD.

P.a.



26