

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Cons. de el registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente inscripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	470787		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			14 JUN. 1978		

5 ENE. 1979

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	CI-1751		15 junio 1977		Hungría

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D;A61K		- - -

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para preparar derivados de benzoquinolicina"

71	SOLICITANTE (ES)
	CHINOIN GYÓGSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría

72	INVENTOR (ES)
	Csaba Szántay, Lajos Szabó, István Tóth, Erzsébet Kanyó, Gyula Sebestyén y Sandor Virág

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

22840-77/KY/Vné
EX-HU

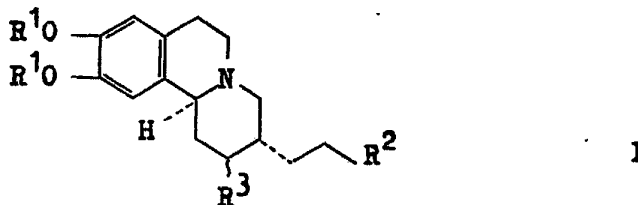
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-
ciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedi-
miento para preparar derivados de benzoquinolicina", con
prioridad de la solicitud húngara CI-1751 de fecha 15 junio
1977. -----

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un procedimien-
to para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula ge-
neral I -----



15. en la cual ambas R¹ significan un grupo alquilo que contiene
de 1 a 4 átomos de carbono o forman conjuntamente un grupo
metileno, -----

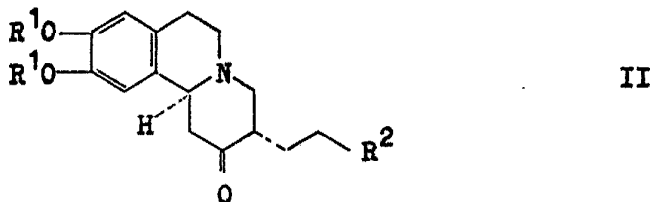
R^2 es ciano o un grupo alcóxicarbonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, - - - - -

R^3 es hidroxilo o alcóxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en una posición alfa- e beta-estérica, - - - - -

5. y de sales de adición de ácido de los mismos. - - - - -

Los nuevos derivados de benzoquinolicina de la fórmula general I preparados según la invención presentan actividad antiinflamatoria, analgésica e inhibidora de la secreción de jugos gástricos y son, por lo tanto, útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas. - - - - -

Los compuestos de benzoquinolicina de la fórmula general I son nuevos compuestos cuya preparación comprende reducir el grupo oxo de los derivados conocidos de benzoquinolicina de la fórmula general II - - - - -



15. que contienen un grupo oxo en la posición 2 (memorias de las patentes húngaras 153.695 y 155.959) y acilar, si se desea, el grupo hidroxilo de los compuestos obtenidos de la fórmula general I que contienen un grupo hidroxilo en la posición 2. Los compuestos de la fórmula general I pueden convertirse en

sales de adición de ácido por reacción de los compuestos de la fórmula general I con ácidos orgánicos e inorgánicos. - -

5. Dado que durante la reacción del grupo oxo en la posición 2 se forma un átomo de carbono quiral, la reducción origina dos epímeros: el derivado 2 alfa- y el derivado 2 beta-hidroxi. - - - - -

Según la invención el grupo oxo puede reducirse por medio de hidrógeno activado catalíticamente y también por medio de agentes reductores químicos. - - - - -

10. En el caso de que la reducción se realice por medio de borohidruro sódico se forman los dos epímeros posibles en cantidades diferentes. Se presume que el grupo hidroxi de la posición 2 del epímero formado en una cantidad mayor está en la posición beta porque esta posición es una posición ecuatorial más estable desde el punto de vista termodinámico. - -

20. Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por reducción, que contienen hidroxi en el lugar de R^3 , pueden acilarse por medio de las técnicas usuales de acilación para formar compuestos de la fórmula general I que contienen aciloxi en el lugar de R^3 . La acilación se realiza preferentemente con anhídridos de ácido, anhídridos mixtos o halogenuros de ácido, tales como cloruros de ácidos alifáticos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. - - - - -

La actividad de los compuestos preparados según esta invención se demuestra por medio de los resultados de ensayo de los siguientes compuestos: - - - - -

- 5. cloruro de 2 alfa-hidroxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina (Sc-TN-1), de 2 alfa-hidroxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina (Sc-TN-2), cloruro de 2-hidroxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-metilen-dioxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina
- 10. (Sc-TN-11). - - - - -

- 15. El efecto antiinflamatorio se ensayó por medio de los ensayos del edema de la pata, provocado por carragenina y serotonina, en ratas. Los compuestos se han administrado per os en forma de una suspensión con 1% de metilcelulosa 1 hora antes de la inyección del agente inductor de la inflamación. La actividad de los compuestos se determinó sobre la base de la diferencia del aumento de diámetro de la pata de los animales de control y tratados, medido el mismo día y el aumento se expresó en %. La significación se ensayó por medio del ensayo "t" de Student. Los resultados obtenidos se incluyen en las Tablas 1 y 2. - - - - -
- 20.

- 25. El efecto analgésico se ensayó en ratones hembra por medio del método de contacto térmico según Herr-Pórszász. Los compuestos se administraron per os en forma de una suspensión preparada con una disolución al 1% de metilcelulosa. El

tiempo de reacción al dolor se midió 1 y 2 horas antes y después del tratamiento. - - - - -

La actividad se calculó por comparación del valor antes del tratamiento y del tiempo de reacción medido. La prolongación del tiempo de reacción se expresó en %. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla III. - - - - -

Tabla I

Substancia	Dosis mg/kg	Número de animales control/tratados	Actividad %		
			1,5 h	3 h	4,5 h
SC-TN-1	100	10/10	68,9 ^{xxx}	60,6 ^{xxx}	33,1 ^{xxx}
	50	20/20	40,1 ^{xxx}	29,1 ^{xxx}	21,1 ^{xx}
	25	20/20	25,9 ^{xx}	11,5	5,4
SC-TN-2	100	10/10	48,3 ^{xxx}	46,9 ^{xxx}	23,3 ^x
	50	20/20	43,4 ^{xxx}	36,9 ^{xxx}	20,1 ^x
	25	20/20	23,6 ^{xx}	17,1	-
SC-TN-11	50	20/20	45,2 ^{xxx}	34,6 ^{xxx}	15,5
	25	10/10	25,2 ^{xx}	26,9 ^{xxx}	19,6 ^x
Indometacin	10	20/20	26,7 ^{xxx}	36,1 ^{xxx}	25,1 ^{xxx}
Fenilbuta zona	100	10/10	32,6 ^{xxx}	31,6 ^{xxx}	28,9 ^{xxx}
	50	10/10	26,5 ^{xx}	22,6 ^{xx}	20,6
Sal. Na	200	10/10	29,8 ^{xxx}	22,3 ^{xx}	17,2

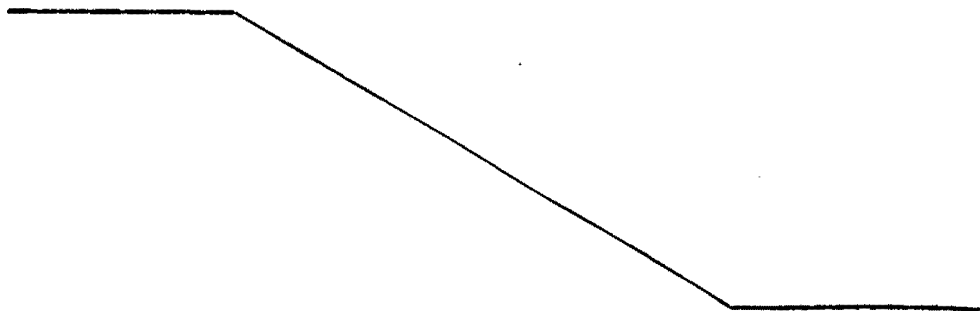


Tabla II

Substancia	Dosis mg/kg	Número de animales control/tratados	Actividad %		
			0,5 h	1 h	2 h
SC-TN-1	50	20/20	47,2 ^{xxx}	43,3 ^{xxx}	36,5 ^{xxx}
	25	20/20	27,3 ^{xxx}	30,5 ^{xxx}	20,3 ^x
	10	10/10	15,6	12,9	11,8
SC-TN-2	50	10/10	29,5 ^{xxx}	35,5 ^{xxx}	26,1 ^{xxx}
	25	20/20	24,4 ^{xxx}	21,8 ^{xx}	18,2
	10	10/10	22,3 ^{xx}	19,4 ^{xx}	16,7
SC-TN-11	50	20/20	45,4 ^{xxx}	48,9 ^{xxx}	45,5 ^{xxx}
	25	10/10	31,1 ^{xxx}	42,7 ^{xxx}	37,4 ^{xxx}
	25	10/10	5,6	1,4	1,6
	100	20/20	16,1	10,2	12,6

La Tabla I se refiere a la inhibición del edema pro-
vocado con carragenina y la Tabla II al provocado con seroto-
nina. Las abreviaturas y los símbolos utilizados en las Tablas
son como sigue: - - - - -

5. Sal. Na = salicilato sódico
xxx = p < 0,001
xx = p < 0,01
x = P < 0,05

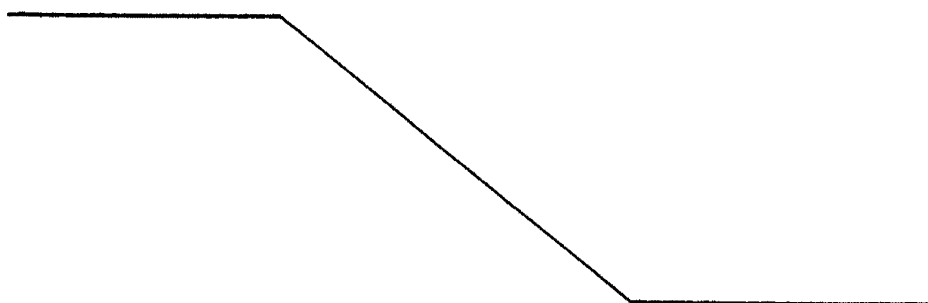


Tabla III

Substancia	Dosis mg/kg	Número de animales	Actividad %	
			1h	2h
SC-TN-1	100	20	42,2	29,6
	50	20	39,7	29,7
SC-TN-2	100	20	33,6	24,6
	50	20	26,9	35,9

Ejemplo 1

2 beta-hidroxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9, 10-dimetoxi-1, 2, 3, 4, 6, 7-
-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

5. Se suspenden 10 g (31,8 mmoles) de 2-oxo-3 alfa-
(2-cianoetil)-9, 10-dimetoxi-1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahidro-11b alfa
H-benzo(a)quinolicina en 120 ml de metanol absoluto y se añaden
1,20 g (31,8 mmoles) de borohidruro sódico, a 0°C y en
porciones, bajo agitación. Después de añadir todo el agente
reductor la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a tem-
10. peratura ambiente. La mezcla precipitada se filtra. Se obtie-
nen 4,5 g (44%) del compuesto del título (precipitan otros
1,1 g de sólido de las aguas madres y el rendimiento total
asciende al 55%). Si el sólido filtrado contiene también el
otro isómero, el producto se purifica por recristalización a
25. partir de metanol. - - - - -

P.F.: 160°C. La sal cloruro funde a 234°C

Análisis para la fórmula $C_{18}H_{24}N_2O_3$ (peso molecular: 316,39)

Calculado: C%: 68,32; H%: 7,64; N%: 8,856;

Hallado : C%: 68,03; H%: 7,65; N%: 8,97.

Espectro IR (KBr): a 3100 (-OH); 2310 (-CN); 1100 (C-O/H) cm^{-1} .

Espectro de masas (M/e, %): 316 (100); 317 (86,7); 300 (16,3);

5. 272 (562); 233 (67,5); 205 (74,3);

191 (60,2).

Ejemplo 2

2 alfa-hidroxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzoquinolicina

10. 0,5 g de las aguas madres obtenidas después de la separación del derivado 2 beta-hidroxi según el ejemplo anterior se somete a cromatografía en capa delgada sobre una placa de KG-PF₂₅₄₋₃₆₆, se revela con un sistema de benceno-metanol al 14:3 y se obtiene el compuesto 2 alfa-hidroxi. - - - -

15. Rendimiento: 120 mg, 23%. El valor de R_f del derivado 2 alfa-hidroxi es mayor que el del derivado 2 beta-hidroxi.

R.f.: 145°C

Espectro IR (KBr): a 3350 (-OH); 2300 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1065 (C-O(H)) cm^{-1} .

20. Espectro de masas (M/e, %): 316 (M^+ , 35); 276 (100); 218 (24); 205 (18); 191 (22).

Ejemplo 3

2-beta-acetoxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

- Se disuelven 1,14 g (3,60 mmoles) del derivado 2 beta-hidroxi-preparado según el ejemplo 1 en 15 ml de una mezcla al 1:1 de anhídrido de ácido acético y piridina y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se evapora al vacío y el residuo se toma en una pequeña cantidad de agua y se alcaliniza con disolución saturada de hidróxido amónico a pH = 8. Se obtienen 1,2 g del compuesto del título (95%). El sólido se purifica por recristalización a partir de metanol. - - - - -
- 5.
10. P.f.: 122°C. La sal cloruro se descompone a partir de 235°C. Análisis para la fórmula $C_{20}H_{26}N_2O_4$ (peso molecular: 358,54);
Calculado: C%: 60,80; H%: 7,14; N%: 7,08;
Hallado : C%: 60,92; H%: 7,24; N%: 7,20.
Espectro IR (KBr): 2780 (Banda de): a 2320 ($-C^{\equiv}N$); 1750 ($-C=O$); 1230-1250 ($C-O-C_{as}$); 1040 ($C-O-C_s$) cm^{-1} .
15. Espectro de masas (M/e, %): 360 (M+2)⁺, 9,0); 359 (M+1)⁺, 48); 358 (M⁺, 35); 316 (4); 300 (100); 298 (23); 272 (30); 247 (19); 233 (18); 206 (33).
20. Espectro de RMN (en deutero-cloroformo): delta = 6,74 y 6,67 (2H, s, protones aromáticos), a 5,15 (1H, m, $-CH-OCO-CH_3$, J = 24 Hz); 4,14 (6H, s, $-OCH_3$); 2,12 (3H, s, $-OCO-CH_3$) ppm.

EJEMPLO 4

25. 2 alfa-acetoxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

Se disuelven 0,20 g (0,63 mmoles) de derivado 2 alfa-hidroxi preparado según el ejemplo 2 en 5 ml de una mezcla al 1:1 de piridina y de anhídrido de ácido acético y la disolución se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se vierte en una pequeña cantidad de hielo, después de lo cual el pH se ajusta a 8 por medio de la adición de disolución saturada de hidróxido amónico. El sólido precipitado se filtra y se lava con metanol. Se obtienen 160 mg (70%) del compuesto del título. - - - - -

5. P.f.: 148-149°C
Espectro IR (KBr): a 2300 ($\text{-C}\equiv\text{N}$); 1740 (C=O); 1230-1260 (C-O-C_{as}) cm^{-1} ,
Análisis para la fórmula: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (peso molecular: 358,54):
Calculado: C%: 60,80; H%: 7,14; N%: 7,08;
Hallado : C%: 60,94; H%: 7,32; N%: 7,34.
Espectro de masas (M/e, %): 358 (M^+ , 17); 319 (3); 301 (20); 300 (100); 206 (9); 191 (6).
Espectro RMN (en deutero-cloroformo): a delta = 6,63 (2H, s, protones aromáticos); 4,78 (1H, m -CH-OCO-CH_3); 3,68 (6H, s, -OCH_3); 2,15 (3H, s, -OCO-CH_3) ppm.

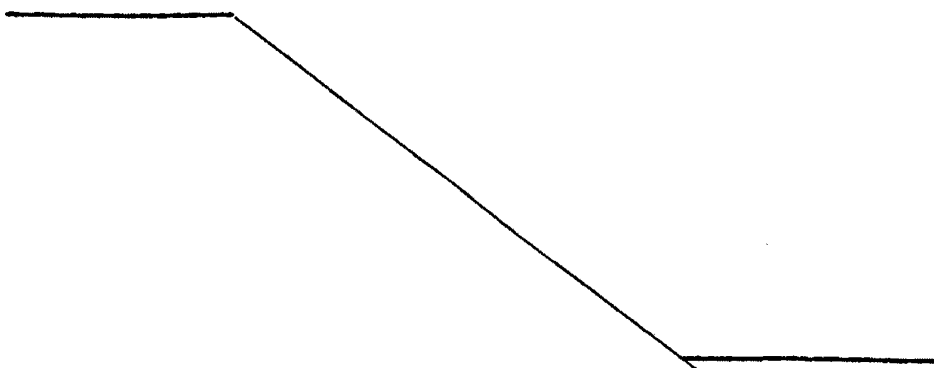
Ejemplo 5
2 beta-hidroxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

- Se disuelven 10,0 g (29,2 mmoles) de 2-oxo-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11 alfa H-

- benzo(a)quinolicina en 150 ml de metanol absoluto. Se añaden 1,1 g (29,2 mmoles) de borohidruro sódico a 0°C bajo agitación. Acabada la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante media hora. La disolución se neutraliza con una pequeña cantidad de ácido acético y se evapora al vacío. El residuo se toma en agua, se alcaliniza con una disolución saturada de hidróxido amónico, se extrae con diclorometano y, después de secar con sulfato magnésico anhidro, la capa orgánica se evapora al vacío. Recristalizan
5. 9,48 g de residuo a partir de etanol. Se obtienen 4,77 g (47,5%) del compuesto del título. Al reposar precipitan de las aguas madres otros 2 g (20%) del compuesto del título. El rendimiento total asciende a 6,77 g (67,5%). - - - - -
- 10.

P.f.: 136°C. El cloruro funde a 210°C.

15. Análisis para la fórmula $C_{20}H_{28}N_2O_3$ (peso molecular: 344,44);
Calculado: C%: 69,80; H%: 8,20; N%: 8,70;
Hallado : C%: 69,50; H%: 8,16; N%: 8,33.
Espectro IR (KBr): a 3100 (-OH); 2770 (banda de Bohlmann):
2270 ($-C\equiv N$); 1040 (CO/H) cm^{-1} .



Ejemplo 6

2 beta-acetoxi-3 alfa-(2-cianoetil)9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

- Se disuelve 1,0 g (2,9 mmoles) del derivado 2 beta-
5. hidroxilado preparado según el ejemplo 5 en 15 ml de una mezcla al 1:1 de piridina y anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se evapora al vacío, después de lo cual el residuo se tritura con una pequeña cantidad de agua y se
10. alcaliniza con una disolución saturada de hidróxido amónico. Precipitan 750 mg (67%) del compuesto del título. El producto se recristaliza a partir de metanol. - - - - - P.f.: 99-102°C. El punto de fusión de la sal cloruro es 245°C. - - - - -
15. Análisis para la fórmula $C_{22}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl$ (peso molecular: 423,05): - - - - -
Calculado: C %: 62,48; H %: 7,39; N %: 6,63;
Hallado : C %: 62,62; H %: 7,70; N %: 6,93.
Espectro IR (KBr): 2720 (Banda de Bohlmann); 2300 ($-C \equiv N$);
20. 1730 ($-C=O$); 1230-1240 ($C-O-C_{as}$):
1020 ($C-O-C_s$) cm^{-1} . - - - - -
Espectro RMN (en deutero-cloroformo): $\delta = 6,68$ y $6,64$ (2H, s, protones aromáticos); α 4,74 (1H, m, $-CH-OCO-CH_3$, $J=24$ Hz); 4,18-4,92 (4H, q, $-OCH_2-$) ppm. - - - - -

25. Ejemplo 7

Cloruro de 2 beta-hidroxi-3 alfa-(2-metoxicarboniletal)-9,10-

dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

- Se suspenden 3,0 g (8,64 mmoles) de 2-oxo-3 alfa-(2-metoxicarboniletíl)-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina en 50 ml de metanol absoluto y, después de enfriar a 0°C, se añaden 220 mg de borohidruro sódico en 15 minutos. Después de añadir todo el agente reductor, la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Después de trabajar la mezcla por un método conocido en sí, el residuo se toma en metanol y se añade disolución metanólica de ácido clorhídrico. Precipitan 2,0 g (60%) de la sal cloruro del compuesto del título. - - - - -
P.f.: 214-215°C. La base libre se recristaliza a partir de metanol y funde a 115°C. - - - - -
15. Espectro IR (KBr): a 3400 (-OH); 2800, 2750 (bandas de Bohlmann); 1738 (-COOCH₃) cm⁻¹. - - - - -
- Análisis para la fórmula C₁₉H₂₇NO₅ (peso molecular: 349,40):
Calculado: C %: 65,35; H %: 7,80; N %: 4,02;
Hallado : C %: 65,30; H %: 7,87; N %: 3,94.
20. Espectro de masas (M/e, %): 349 (M⁺, 23); 348 (85); 347 (99);
303 (75); 231 (43); 204 (100);
190 (96). - - - - -

Ejemplo 8

25. 2 alfa-hidroxi-3 alfa-(2-metoxicarboniletíl)-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

Las aguas madres obtenidas después de la separa-

- ción del derivado 2 beta-hidroxi según el ejemplo 7 se concentran al vacío y el residuo se disuelve con diclorometano después de alcalinizar con carbonato sódico. El agua se elimina de la capa orgánica con sulfato magnésico anhidro y el residuo se evapora. Se obtiene 0,8 g de sólido que se purifica por cromatografía preparativa en capa delgada (revelado con una mezcla al 14:3 de benceno:metanol) y se obtienen 300 mg (10%) del compuesto del título. El valor de R_f del derivado 2 beta es mayor que el del derivado 2 alfa. - - - - -
5. P.f.: 121°C. - - - - -
10. Espectro IR (KBr): a 3450 (-OH); 2760 (banda de Bohlmann); 1742 (-COOCH₃) cm⁻¹. - - - - -

Ejemplo 9

15. 2 beta-acetoxi-3 alfa-(2-metoxicarboniletíl)-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

- Se disuelven 3,8 g del producto bruto obtenido según el ejemplo 7 en 64 ml de una mezcla al 1:1 de piridina y anhídrido de ácido acético y la mezcla se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se vierte con refrigeración sobre agua helada y el pH de la mezcla se ajusta a 8 con la adición de disolución saturada de hidróxido amónico. La substancia precipitada se filtra y se recristaliza a partir de metanol. Se obtienen 1,58 g del compuesto del título. El rendimiento con respecto al compuesto 2-oxo es de 35%. - - - - -
20. P.f.: 125°C. La sal cloruro funde a 238-239°C. - - - - -
- 25.

Análisis para la fórmula $C_{21}H_{29}NO_6$ (peso molecular: 319,46):

Calculado: C %: 64,43; H %: 7,46; N %: 3,57;

Hallado : C %: 64,70; H %: 7,28; N %: 3,88.

Espectro IR (KBr): a 2750 (Banda de Bohlmann); 1730 ($\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$);

5. 1220 (C-O-C) cm^{-1} . - - - - -

Espectro de masas (M/e, %); 391 (17); 390 (51); 389 (32);
331 (100); 303 (43); 204 (35). -

Ejemplo 10

10. Cloruro de 2 beta-hidroxi-3 alfa-(2-metoxicarboniletíl)-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

15. Se suspenden 2,2 g (5,94 mmoles) de 2-oxo-3 alfa-metoxicarboniletíl)-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina en 40 ml de metanol absoluto. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden 170 mg (5,96 mmoles) de borohidruro sódico en un tiempo de 15 minutos y bajo agitación. La mezcla de reacción se agita entonces durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se trata además como se ha descrito en los ejemplos anteriores. El aceite bruto obtenido como residuo se toma en metanol y el pH se ajusta a 5 con disolución de metanol-ácido clorhídrico. Se filtra la sal cloruro precipitada del compuesto del título. Rendimiento:

1,4 g (58%). - - - - -

P.f.: 178-179°C. - - - - -

Análisis para la fórmula $C_{21}H_{31}NO_5 \cdot HCl$ (peso molecular:

378,56 + 36,46): - -

Calculado: C %: 60,85; H %: 7,78; N %: 3,48;

Hallado : C %: 60,90; H %: 7,82; N %: 3,62.

Espectro IR (KBr): a 3400 (-OH); 1740 (-COOCH₃); 1620 (sistema aromático) cm⁻¹. - - - - -

5. Ejemplo 11

2 beta-acetoxi-3 alfa-(2-metoxicarboniletíl)-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina

10. Se toman 3,8 g del derivado aceitoso y bruto 2 beta-hidroxi preparado según el ejemplo 10 en 46 ml de una mezcla al 1:1 de piridina y anhídrido de ácido acético y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Entonces la mezcla se concentra al vacío y se añade agua helada bajo refrigeración. El pH de la mezcla obtenida se ajusta a 8 con disolución saturada de hidróxido amónico. El sólido precipitado se filtra y se recristaliza a partir de metanol. Se obtienen 1,41 g (31,1%) del compuesto del título (el rendimiento con relación al compuesto 2-oxo asciende a 31,1%). - - - - -

15. P.f.: 104-105°C. La sal cloruro funde a 222-223°C. - - - - -

20. Análisis para la fórmula C₂₃H₃₃NO₆ (peso molecular: 419,51):

Calculado: C %: 65,85; H %: 7,92; N %: 3,33;

Hallado : C %: 65,77; H %: 8,00; N %: 3,54.

Espectro IR (KBr): a 2860, 2750 (bandas de Bohlmann); 1730 (-C=O); 1230 (C-O-C) cm⁻¹. - - - - -

25. Espectro de masas (M/e, %): 418 (M⁺, 57), 359 (100), 332 (46); 233 (36). - - - - -

Ejemplo 12

2 beta-hidroxi- y 2 alfa-hidroxi-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-
metilendioxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quino-
licina

5. Se agita 1,0 g (3,35 mmoles) de 2-oxo-3 alfa-(2-cianoetil)-9,10-metilendioxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b alfa H-benzo(a)quinolicina en 15 ml de metanol y se añade 0,153 g (4,00 mmoles) de borohidruro sódico al sistema agitado con un agitador magnético a 0°C. La mezcla de reacción se agita
10. adicionalmente durante 30 minutos a 0°C y la substancia cristalina precipitada se filtra y se lava con agua. Se obtiene 0,463 g del compuesto del título. Se añaden 2 gotas de ácido acético glacial a la disolución metanólica, se evapora hasta la sequedad, el residuo se tritura con disolución de bicarbonato sódico a 1,5% y la disolución acuosa se agita con diclorometano. Esta disolución se seca con sulfato magnésico anhidro, se evapora hasta la sequedad y el residuo se recristaliza a partir de metanol. Se obtiene así otro 0,232 g de compuesto 2 beta-hidroxi del compuesto del título. - - - - -
- 15.
20. Las aguas madres metanólicas se separan en una placa KG-PF₂₅₄₋₂₅₆ de cromatografía preparativa en capa delgada. -

Se obtiene una cantidad total de 0,453+0,232+0,111 g (de la placa) = 0,796 g (79%) del compuesto 2 beta-hidroxi. $R_f = 0,29$ (revelado con mezcla al 14:3 de benceno:metanol).

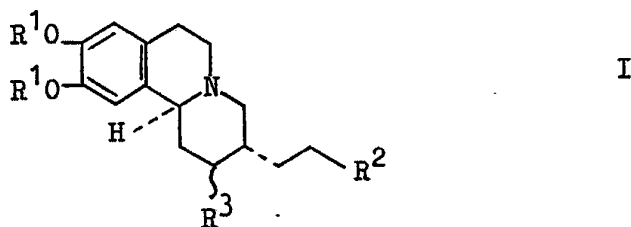
- P.f.: 185-186°C. - - - - -
- Espectro IR (KBr): a 3510 (-OH); 2360 (-CN) cm⁻¹. - - - - -
- Análisis para la fórmula C₁₇H₂₀N₂O₃ (peso molecular: 300,35):
- Calculado: C %: 67,97; H %: 6,71;
5. Hallado : C %: 67,99; H %: 6,70.
- Espectro de masas (M/e, %): M⁺ 300 (85,1); 299 (100); 283
(24,3); 256 (56,9); 216 (78,1);
189 (63,2); 175 (67,2); 174
(32,1). - - - - -
10. Espectro RMN en deutero-cloroformo: a δ = 5,88 (2H, s,
-O-CH₂-O-); 6,54; 6,61 (2H, s, protones
aromáticos) ppm. - - - - -

- Se obtiene una cantidad total de 0,091 g (9,0%)
del derivado 2 alfa-hidroxi del compuesto del título. R_F =
15. 0,27 (placa KG-G, revelada con una mezcla al 14:3 de bence-
no:metanol). - - - - -
- P.f.: 136-138°C. - - - - -
- Análisis para la fórmula C₁₇H₂₀N₂O₃ (peso molecular: 300,35):
- Calculado: C %: 67,97; H %: 6,71;
20. Hallado : C %: 67,91; H %: 6,70.
- Espectro IR (KBr): a 3100-3500 (-OH); 2360 (-CN) cm⁻¹. - - -
- Espectro RMN (en deutero-cloroformo): a delta = 5,76 (2H, s,
-O-CH₂-O-); 6,41, 6,49 (2H, 2s, protones aromáticos)
ppm. - - - - -

25. A los efectos consiguientes se declaran de novedad
y propiedad para España, sus territorios y plazas de sobera-
nía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

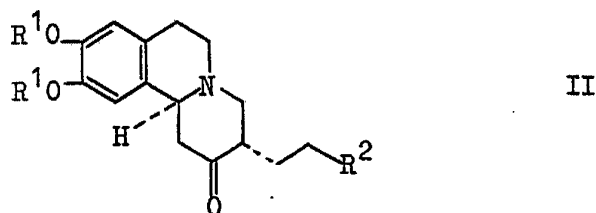
1.- Procedimiento para preparar derivados de benzoquinolicina y, más particularmente, para preparar compuestos de la fórmula general - - - - -



5. en la cual ambas R¹ significan un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o forman conjuntamente un grupo metileno, - - - - -

R² es ciano o un grupo alcoxycarbonilo que contiene alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, - - - - -

10. R³ es hidroxilo o alcanciloxi que contiene alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en una posición alfa o beta, - - - - -
y de sales de adición de ácido de los mismos, - - - - -
caracterizado porque comprende tratar un compuesto 2-oxo de la fórmula general II - - - - -



pe

en la cual R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente, con un agente reductor y hacer reaccionar el compuesto obtenido de la fórmula general I, en la cual R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente y R^3 es hidroxilo en la posición alfa o beta, si se desea, con un agente acilante y/o convertirlo en una sal de adición de ácido y/o separar los compuestos que contienen R^3 en posición alfa y beta. - - - - -

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar borohidruro sódico como agente reductor. - - - - -

10.

3.- Procedimiento para preparar derivados de benzoquinolicina y, más particularmente, para preparar compuestos de la fórmula general I, en la cual R^3 es acetoxi y R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente, caracterizado porque comprende utilizar anhídrido de ácido acético como agente acilante. - - - - -

15.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOQUINOLICINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinte hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

20.

MADRID 14 JUN. 1978

P. A. M. CURELL SUÑER

mcm/maf.