

176768

P.- 5542.-



Nº 9191 - US. Serial

nº. 648.832.-

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

176768

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

E S P A Ñ A

por **VEINTE años**

a nombre de **NATHAN LINCOLN Y JOHN O'NEILL VAN HOOK**, de nacionalidad norteamericana, residentes en c/o Departamento de química de la Universidad de Maryland, College Park, Maryland, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR NUEVAS COMBINACIONES CON PROPIEDADES ANTIMALARICAS"

El presente invento se refiere a una nueva droga antimalárica que parece caracterizarse por una combinación única de propiedades químico-terapéuticas, y a procedimientos para prepararla.

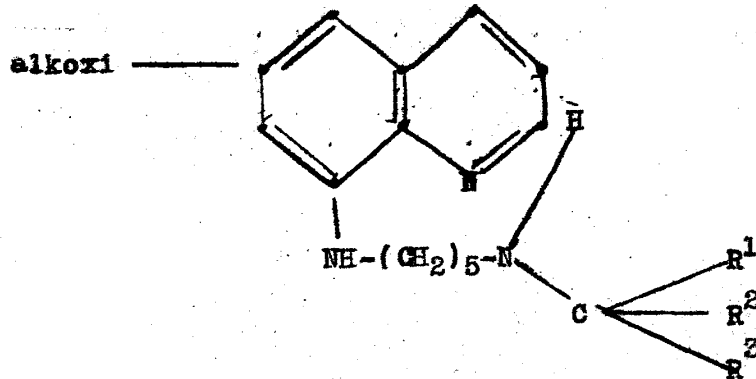
5

Según el presente invento, se ofrece una nueva serie de combinaciones de la siguiente fórmula estructural;



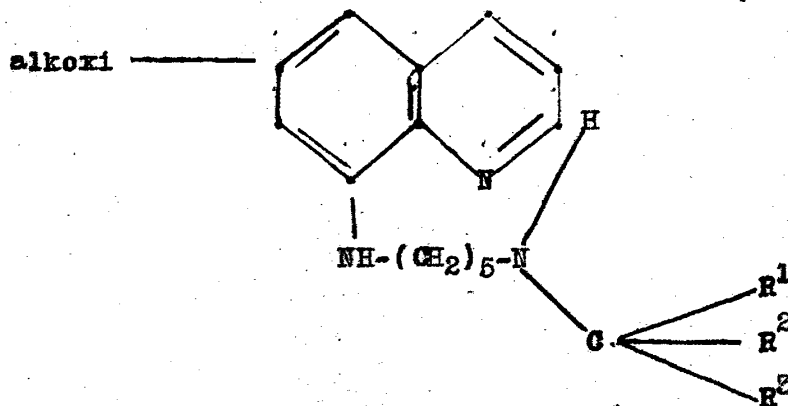
EB. 1937

176768

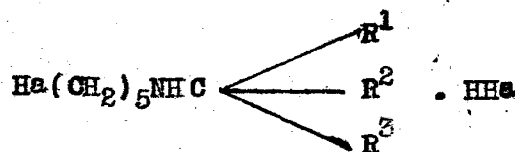


donde R^1 y R^2 son grupos alquílicos y R^3 representa hidrógeno o un grupo alquílico y sus sales.

10 El presente invento ofrece además un procedimiento de preparar nuevas combinaciones, representadas por la siguiente fórmula:



20 donde R^1 y R^2 son grupos alquílicos y R^3 es hidrógeno o un grupo alquílico; que comprende hacer reaccionar una 8-amino-6-alkoxi-quinolina con un hidrohalegenuro de 1-halo-5-alkilaminopentano de la siguiente fórmula:





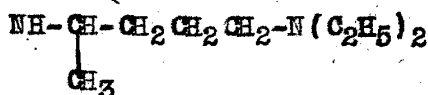
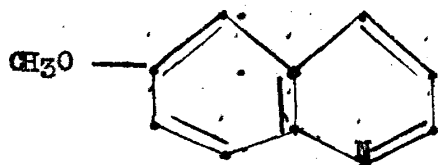
1 947

176768

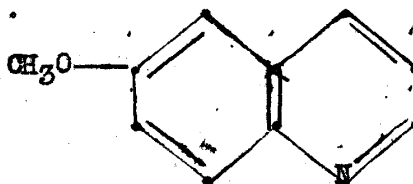
donde R^1 , R^2 y R^3 tienen la misma significación anterior y
Ha representa un miembro del grupo halógeno.

Durante la década pasada, la pamaquina(I) y la
plasmocida(II)

5



I Pamaquina



II Plasmocida

10

han despertado considerable interés entre los malaricólogos
a causa de su presunta capacidad para ejercer una acción cu-
rativa contra la malaria vivax, cuando se administran junta-
mente con una droga supresora, tal como la quinina.

15

A pesar de esta propiedad única y altamente desea-
ble de la pamaquina y la plasmocida no se han empleado en ge-
neral por la profesión médica en el tratamiento de la malaria
vivax. La razón del no uso relativo, de estas drogas únicas
se debe, por lo menos en parte, a su carácter altamente tóxi-
co cuando se administran a niveles de dosificación curativos.

20

La toxicidad de la pamaquina se caracteriza por la
aparición de síntomas gastro-intestinales, por varios sinto-
mas referibles al sistema nervioso central, por metehemoglo-
binemia y, lo que es más importante, por episodios hemolíti-
cos, incluyendo la anemia hemolítica. Pero la objeción más
grave contra la terapéutica de la pamaquina es el hecho de

25



1947

176768

que una notable proporción de individuos, (acaso 5-10%) especialmente de razas no caucásicas, que ingieran al día una dosis pequeña tal como 80 miligramos de esta droga manifiestan en algunos casos en un término tan breve como de dos a cinco días, tales síntomas de anemia hemolítica que requieren una suspensión inmediata de la terapéutica de la pamaquina, y la pronta iniciación de medidas vigorosas para combatir estos adversos síntomas. Por esta susceptibilidad insolitamente de los no-caucásicos, por ejemplo, negros, chinos etc., a la anemia hemolítica producida por la pamaquina, la droga es practicamente inútil para el tratamiento de la malaria en las poblaciones indígenas que viven en la zona tropical, donde, por supuesto es especialmente alta la aparición de la enfermedad.

En cuanto a la toxicidad de la plasmocida (II) es evidentemente mayor que la de la pamaquina. Los extensos trabajos sobre la plasmocida que se han comunicado en la bibliografía rusa, indican que el daño irreparable del sistema nervioso central que se manifiesta en los experimentos en monos, es también característico de la toxicidad de esta droga en el hombre.

El presente invento ofrece una droga antimalárica nueva y mejorada.

También ofrece el invento una nueva droga caracterizada por su gran actividad contra la malaria vivax, junto con su toxicidad relativamente baja para los seres humanos en comparación con la toxicidad de la pamaquina.

También ofrece el invento una droga antimalárica

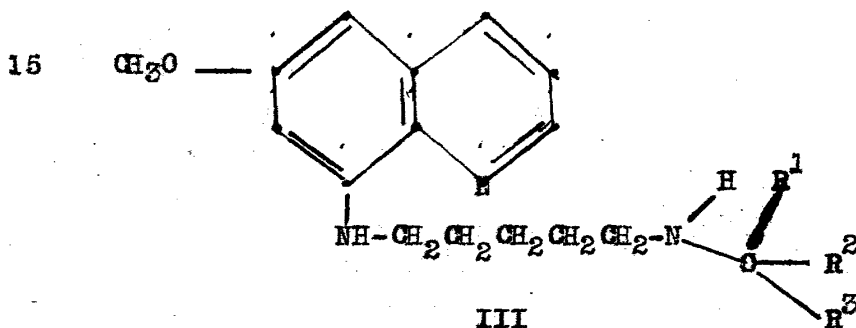


176768

que puede ejercer una acción curativa contra la malaria vivax a dosis bien toleradas por los seres humanos.

5 Este invento ofrece una droga que tiene la acción curativa de la pamaquina contra la malaria vivax humana, pero se caracteriza por una toxicidad considerablemente menor para el ser humano.

10 Los datos anteriores se han conseguido como resultado de una extensa investigación, emprendida con el fin de ampliar el margen entre la dosis de la droga que puede ejercer una acción curativa comparable a la de la pamaquina y la cantidad que produciría manifestaciones tóxicas en una proporción apreciable de los individuos que tomaran la droga. Los objetivos se realizaron en definitiva por la síntesis de un nuevo análogo de la pamaquina de la fórmula general III



20 donde R^1 y R^2 son grupos alquílicos y R^3 es hidrógeno o un grupo alquílico. El representante preferido de esta clase es la 6-metoxi-8-(5-isopropilaminopentilamino)quinolina, donde R^1 y R^2 son grupos alquílicos y R^3 es hidrógeno. Esta combinación (en adelante llamada SN 15.276), bien como

25 base libre o en forma de una sal, a base de los ensayos comparativos de toxicidad en el mono, resultó ser como de un cuarto a una mitad de tóxica que la pamaquina. Además



176768

a base de los ensayos comparativos contra el P. lophurde en el pato, parece caracterizarse por una eficacia antimalarica aproximadamente de una a tres veces la de la pamaquina.

5 A base de estos datos, la ventaja terapéutica de este nuevo antimalárico sobre la pamaquina es, pues, del orden de unos 4 a 6. Estos datos están en parte corroborados por pruebas preliminares, pero aún incompletas, en seres humanos, que indican aproximadamente:

10 1) que la SN 13.276 es para el hombre aproximadamente la mitad de toxica que la pamaquina, basada en la formación de methemoglobina, sintomatología y depresión de la sangre de blanco.

15 2) que es por lo menos igual a la pamaquina en su eficiencia antimalárica en pacientes humanos atacados de malaria vivax; y

20 3) que, usada en combinación con cantidades supresoras de una droga como la quinina (que parece aumentar la acción terapéutica de SN 13.276) ejerce una acción curativa contra la malaria vivax a dosis bien toleradas por el enfermo.

25 Esta nueva droga, pues, parece poseer una combinación unica de propiedades químico-terapéuticas a saber, acción curativa contra la malaria vivax, junto con una toxicidad para el huésped humano considerablemente menor que la pamaquina.

Para exponer con mas claridad la naturaleza del presente invento, se describirán ahora con considerable detalle varios ejemplos especificos que ilustran la preparación de combinaciones típicas.

14 FEB 1947

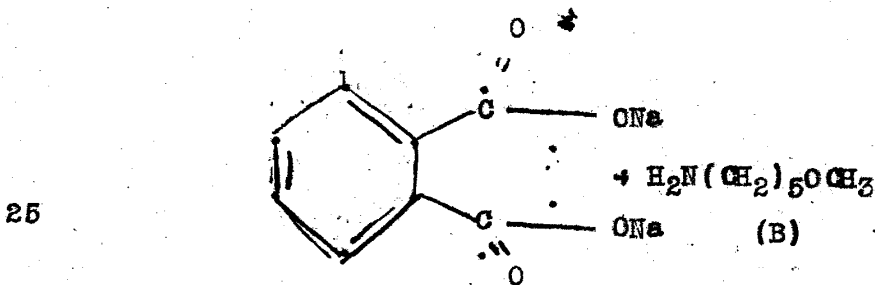
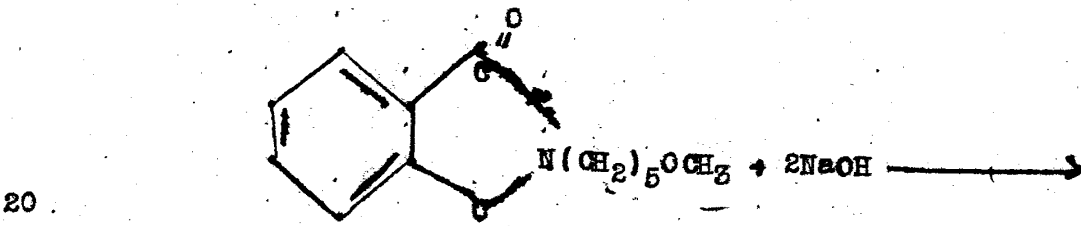
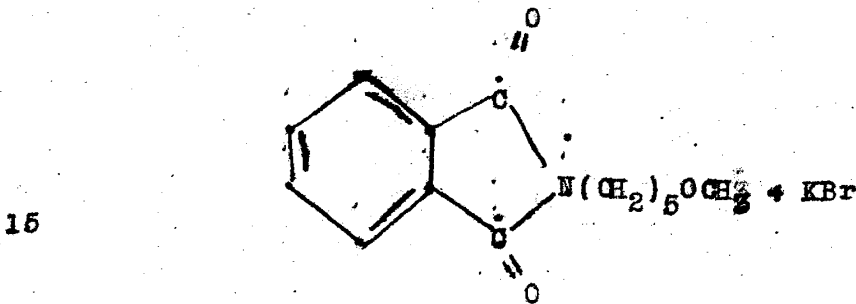
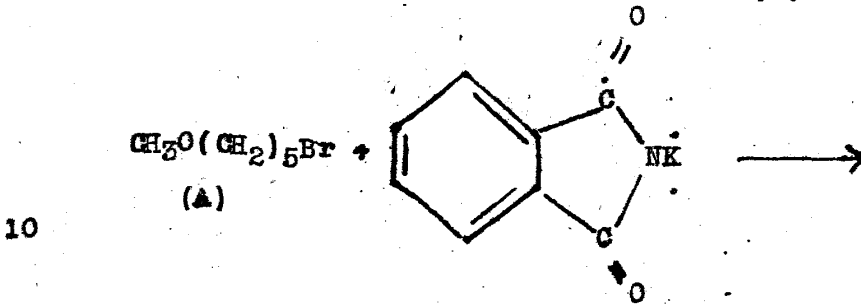
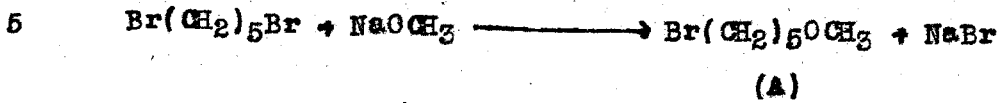


176768

Ejemplo 1

Preparación de 8-(5'-isopropilaminopentilamino)-6-metoxiquinolina (SN 13.276), por la síntesis de Gabriel.

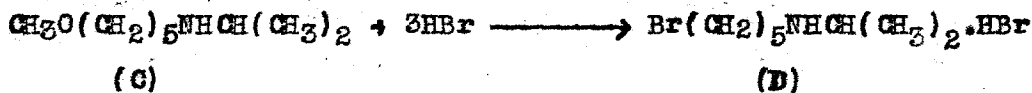
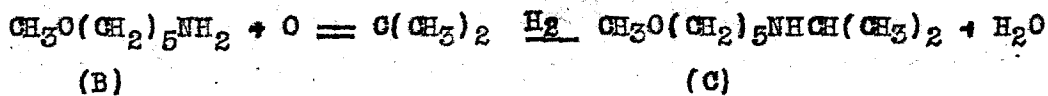
Las reacciones abajo descritas para la preparación de SN 13.276 pueden representarse por el siguiente esquema



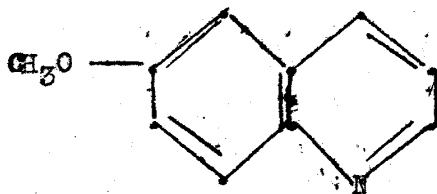
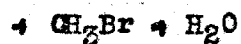


1347

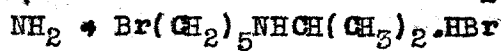
76768



5

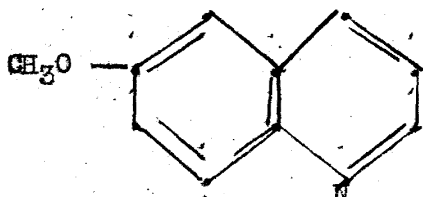


10



(D)

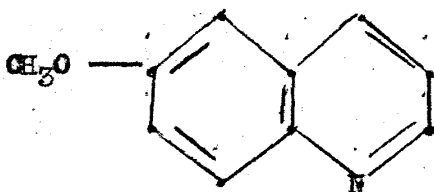
1. reflujo etanol
2. NaOH



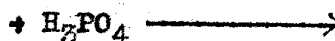
15



(E - SN 13,276)



20

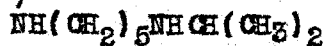
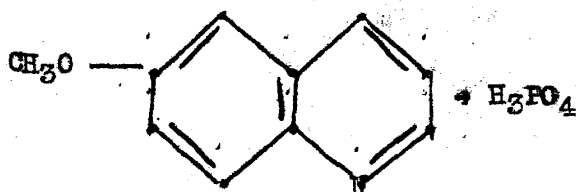


(E-SN 13,276)



347

176768



(F - SN 13,276 monofosfato)

5

A. Preparación de 1-Bromo-5-metoxipentano.

4 moles de metóxido sódico en 2.5 litros de metanol anhidro se añaden en unas dos horas a una solución de 4.0 moles (920 g.) de 1.5-dibromopentano en éter o cualquier otro disolvente inerte. La mezcla se agita bajo reflujo durante la adición del metóxido y luego hasta que la reacción esta virtualmente completa, despues de lo cual la mayor parte del disolvente se separa por destilación. Luego la mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con disolvente.

10

15

Las lavaduras y el filtrado combinado se extraen luego varias veces con agua y finalmente se secan. Despues de separar el agente desecador por filtración, el disolvente se destila de la mezcla y el residuo se fracciona al través de una columna adecuada. Despues de una obtención previa compuesta principalmente de 1,5-dimetoxipentano, la fracción principal 1-bromo-5-metoxipentano, hierve a 124-6°C/100 mm. El rendimiento es aproximadamente 40%.

20

B. Preparación de 1-amino-5-metoxipentano.

Una mezcla equimolar de ftalimida potásica y 1-bromo-5-metoxipentano se calienta a 150-170°C. durante 18

25



1947

176768

horas con agitación. El producto se extrae con varias porciones de alcohol caliente y se filtra del bromuro potásico. Después de separar el grueso del alcohol por destilación, el residuo se somete a reflujo durante 5 horas con un gran exceso de una solución: de 1:1 de hidróxido potásico en agua. La amina libertada se extrae seca y destila. El 1-amino-5-metoxipentano hierve a 167-170°C.

El 1-amino-5-metoxipentano puede también prepararse por el procedimiento de SHELVE y BURTSFIELD (Ind. Eng. Chem., 33, 218, 1941) por la reacción de sodamida en amoníaco líquido sobre 1-bromo-5-metoxipentano. El rendimiento es como de un 40%.

El 1-amino-5-metoxipentano puede también prepararse por la reacción entre 1-bromo-5-metoxipentano y amoníaco.

C. Preparación del 1-isopropilamino-5-metoxipentano.

Esta combinación puede prepararse de varios modos :

1). Una mezcla de 1 mol de 1-bromo-5-metoxipentano y 2.2 moles de isopropilamina se agita en reflujo hasta que la reacción es virtualmente completa. La mezcla se vierte en un exceso de ácido clorhídrico diluido y se extrae con un disolvente adecuado para separar y dejar sin reaccionar 1-bromo-5-metoxipentano. Luego la solución acuosa se hace fuertemente alcalina con un considerable exceso de solución de hidróxido potásico al 50% y se extrae con éter. El extracto se seca sobre carbonato potásico anhidro y se destila después de separar por filtración el agente secador. Después de separar el éter y la isopropilamina en exceso, se

176768



17

1767

recoge el 1-isopropilamina-5-metoxipentano. El 1-isopropilamina-5-metoxipentano hierve a 93°C/20 mm. El rendimiento es superior al 80%.

5 2). El 1-isopropilamino-5-metoxipentano puede también prepararse de 1-amino-5-metoxipentano por un procedimiento similar al describe por Gope y Hancock (J. Amer. Chem. Soc. 64, 1503, 1942), para la preparación del 2-isopropilamino-etanol. El rendimiento de 1-isopropilamino-5-metoxipentano es aproximadamente 90%, basado en el 1-amino-5-metoxipentano. 10 La sustancia hierve a 93°C/20 mm.

D. Preparación de hidrobromuro de 1-bromo-5-isopropilamino-pentano.

Una solución de 1-isopropilamino-5-metoxipentano en un gran exceso de ácido bromhídrico concentrado se calienta en reflujo durante una 3 horas. El exceso de agua y el 15 ácido bromhídrico se separan por destilación a presión reducida y los últimos vestigios del líquido se separan calentando a 120°C a presión menor de 1mm. El producto resultante puede usarse directamente para la preparación de SN 13.276.

20 E. Preparación de 8-(5'-isopropilaminopentilamino)-6-metoxiquinolina (SN 13,276):

Una solución de 0.175 moles de hidrobromuro de 1-bromo-5-isopropil-aminopentano y 61 g. (0.35 mol) de 25 8-amino-6-metoxiquinolina en 300 ml. de etanol absoluto comercial, se calienta en reflujo durante 60 horas. Luego la mezcla se vierte en 750 ml. de agua y la solución resultante se hace fuertemente alcalina añadiendo un



1947

176768

considerable exceso de solución de hidróxido sódico al 33%. La solución alcalina se extrae con éter; después de separar el éter de los extractos combinados, se destila el aceite residual. La primera obtención se compone principalmente de 8-amino-6-metoxiquinolina sin reaccionar; el producto, 8-(5'-isopropilaminopentilamina)-6-metoxiquinolina, destila a 150-167°C/2 micras (temperatura de baño 170-195°C.). El rendimiento es como de un 50%, basado en el hidrobromuro de 5-bromo-1-isopropilaminopentano.

10 F. Preparación de monofosfato de 8-(5'-isopropilaminopentilamino)-6-metoxiquinolina (monofosfato de SN 13,276).

115 gramos (1 mol.) de ácido fosfórico al 85% se añaden lo más rápidamente posible a una solución bien agitada de 300 gramos (1 mol.) de 8-(5'-isopropilaminopentilamino)-6-metoxiquinolina en 3500 ml. de etanol de reflujo (95%). Se añade una pequeña cantidad de semilla y la mezcla se calienta en reflujo y se agita durante 15 minutos. Luego el frasco se enfría en un baño de hielo durante tres horas, continuando la agitación.

20 La droga precipitada se filtra y lava con unos 500 ml. de alcohol frío de 95%. El producto seco pesa unos 350-375 g.; se funde a 189-190°C..



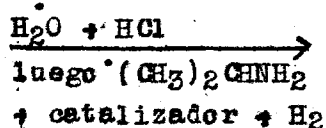
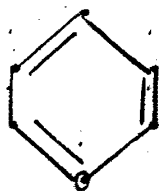
1917

176768

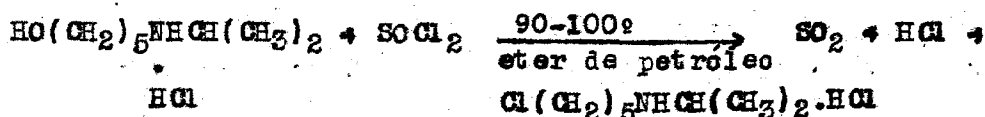
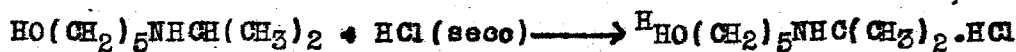
Ejemplo II.

Método alternativo de preparar SN 13.276 partiendo de dihidropirano.

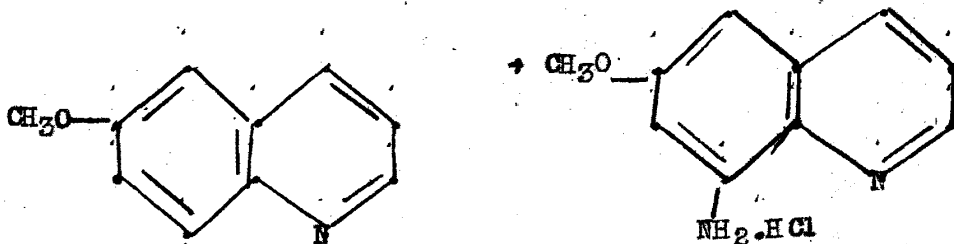
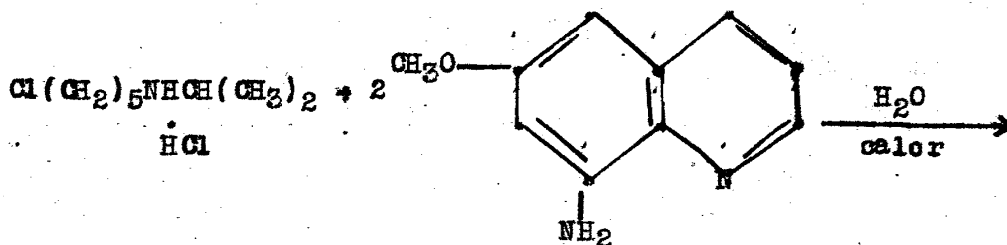
Las reacciones abajo descritas representan una aproximación alternativa al SN 13.276.



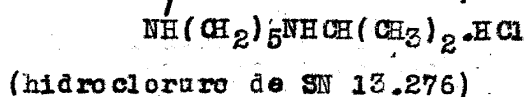
10



15



20





137

176768

A. Preparación de hidrocloruro de 5-isopropilamino-1-pentanol.

Una mezcla bien agitada de 84 ml. de ácido clorhídrico condensado y 1 litro de agua se enfría a 0-5° en un baño de hielo. Este se quita y se añade 336 g. (4.0 moles) de dihidropropano en una sola vez. La mezcla turbia resultante se agita hasta que se vuelve diáfana, tiempo en el cual la temperatura de la mezcla habrá llegado a un máximo de unos 35°C.. Continúa la agitación por unos 10 minutos. Luego el ácido se neutraliza con isopropilamina y el p^H se regula a unos 8.0. Durante la neutralización del ácido la temperatura de la mezcla se mantiene inferior a 15°C. por medio de un baño de hielo. Luego se añaden 236 gramos (4 moles) de isopropilamina; la amina se añade en porciones tales que la temperatura de la mezcla no rebase los 20°C.

La mezcla resultante se transfiere a una bomba de hidrogenación, se añade catalizador de hidrogenación, y la mezcla se hidrogena a 2.000-3.000 p.s.i. y a unos 25°C. La hidrogenación está virtualmente completa en unas 3 horas, y después de ella la mezcla se separa, se filtra del catalizador y se hace fuertemente alcalina añadiendo 60 g. de hidróxido sódico. La mezcla se hierve luego hasta que su temperatura de vapor llega a 100°C. para quitar el exceso de isopropilamina; en este punto hay presentes dos fases.

Se separan las capas, y la capa orgánica se añade a unos 4 litros de éter de petróleo (90-100°C.). La mezcla resultante se seca por destilación azeotrópica, y la solución seca de una fase se filtra para separar material inorgánico.



B. 1947

176768

Luego se insufla en la solución cloruro de hidrógeno seco, con lo cual se separa hidrocioruro de 5-isopropilamino-1-pentanol. El producto se filtra y seca a peso constante a 60°C. El rendimiento es de unos 513 g. (71%); el producto bruto se funde a 92-96°C. La recristalización del producto bruto da una sustancia que se funde a 97.7-98.4°C.

B. Preparación de hidrocioruro de 5-cloro-1-isopropilamino-pentano.

Cloruro de tionilo (1.056 g., 8.8 moles) disuelto en 1 l. de éter de petróleo (90-100%) se añade lentamente a una suspensión fría como hielo de 1.448 g. (8.0 moles) de hidrocioruro de 5-isopropilamino-1-pentanol en 8 litros de éter de petróleo de 90-100%; la adición requiere unas 2 horas. El hidrocioruro se convierte en un aceite gomoso espeso, que gradualmente se vuelve cristalino durante el calentamiento y enfriamiento subsiguientes. Después de añadir el cloruro de tionilo se calienta la mezcla a 50°C. con continuada agitación, y se calienta en reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría y el producto se filtra y seca a peso constante. El rendimiento es de 1.545 g. (97%); el producto bruto se funde a 112-120°C.. La recristalización da una sustancia que se funde a 120-123°C.

C. Preparación de 8-(5'-isopropilaminopentilamino)-6-metoxiquinolina.

Esta sustancia se prepara virtualmente por el mismo método que el describe en el ejemplo III, parte C.

Después de separar por filtración el hidrocioruro de 8-amino-6-metoxiquinolina, el filtrado y lavaduras combi-



176768

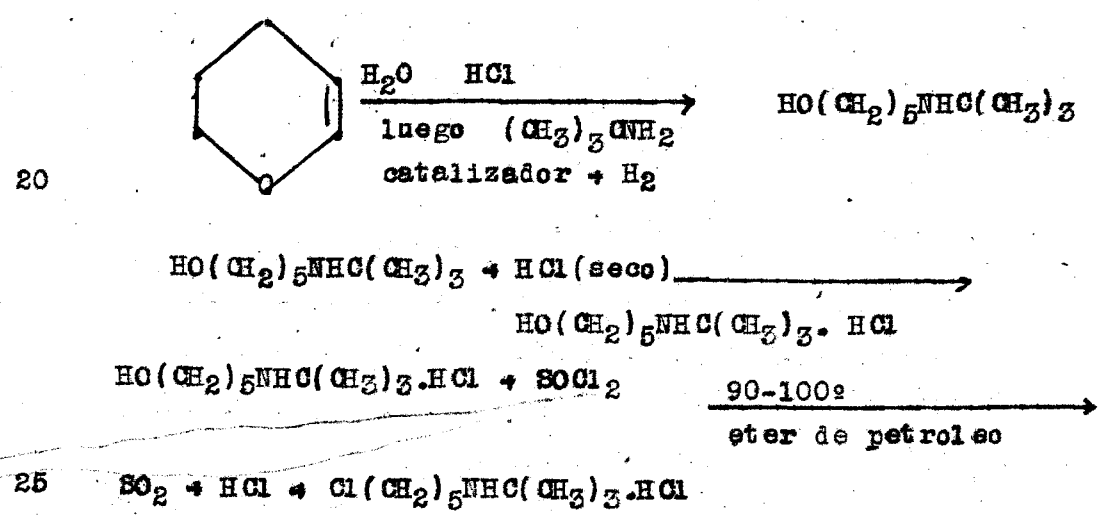
nados se hacen basicos a Congo por la adición de acetato sódico. Cualquier hidrócloruro precipitado de SN 13.276 se separa por filtración, y la solución resultante se extrae varias veces con éter para separar cualquier 8-amino-6-metoxiquinolina no reaccionada. La solución neutralizada se hace luego fuertemente alcalina con 23% de solución de hidróxido sódico y se le añade el hidrócloruro de SN 13.276, ya separado por filtración; la base libre se extrae con un disolvente adecuado.

Después de separar el disolvente por destilación, el producto se destila. El índice refractivo del producto bruto es $n_{20}^D = 1.5824$. El rendimiento 60-70%.

Ejemplo III

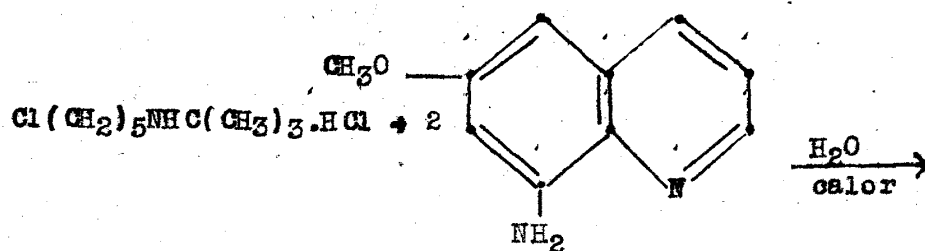
Preparación de 8-(5'-tert-butilaminopentilamino)-6-metoxiquinolina (SN 13.473):

Las reacciones descritas abajo para la preparación de SN 13.473 pueden representarse por el siguiente esquema

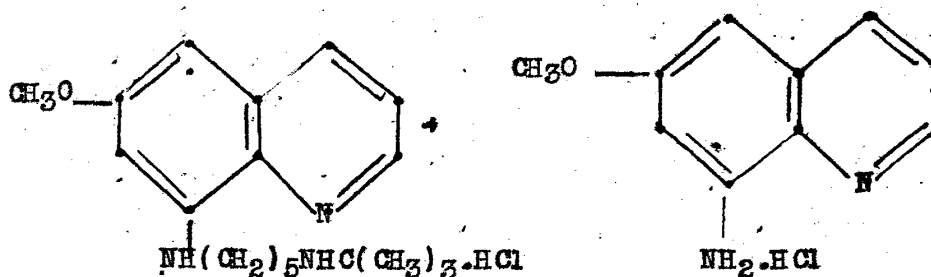




76768



5



(Hidróxido de SN 13.473)

10

A. Preparación de hidroclicuro de 1-tert.-butilamino-5-pentanol.

15

75 gramos (0,9 mol.) de dihidropirano se añaden rápidamente a una solución bien agitada de 19 ml de ácido clorhídrico concentrado en 200 ml. de agua enfriada a 10°. La temperatura de la mezcla sube rápidamente durante unos minutos y luego empieza a caer. Cuando ha empezado a caer del máximo se pone un baño de hielo alrededor del recipiente, y el p^{H} de la solución se lleva a unos 8.0 por la adición de tert.-butil-amina; aproximadamente se necesitan 18 g. de

20

amina. Luego se añaden 66 g. más de tert.-butil-amina (0,9 mol) y la mezcla se transfiere a un aparato para la hidrogenación catalítica.

25

La hidrogenación se realiza a cualquier presión deseada en presencia de un catalizador de metal, precioso o bajo. El uso del catalizador de Adams y una presión de



176768

unas 100 atm. determinan el termino de la hidrogenación en pocas horas. Después de separar el catalizador por filtración, la mezcla se hace fuertemente alcalina por adición de un exceso de solución de hidróxido sódico al 33%, y el exceso de terc.-butil-amina se separa por destilación hasta que la temperatura del vapor destilante llegue a unos 100°C. La mezcla se enfría y las capas se separan. La capa orgánica separada se mezcla con 1 l. aproximadamente de éter de petróleo de 90-100°, y el sistema de dos fases resultantes se seca por destilación azeotrópica, después de lo cual desaparece la segunda fase.

La solución de éter de petróleo seco del aminoalcohol se trata con cloruro de hidrógeno seco; el precipitado de hidrocioruro de 1-terc.-butilamino-5-pentanol se filtra y seca. El producto bruto se funde a 123-143°C; el rendimiento es como de 60%. La recristalización de una mezcla de etanol absoluto, acetona y éter da un producto que se funde a 153-153.5°C.

20 B. Preparación de hidrocioruro de 1-terc.-butilamino-5-cloropentano.

El hidrocioruro bruto descrito arriba en A. se trata con un exceso de cloruro de tionilo en éter de petróleo de 90-100° (1 mol hidrocioruro: 1.5 moles de cloruro de tionilo: 1.250 ml. de éter de petróleo). El cloruro de tionilo se añade lentamente a una suspensión del hidrocioruro en éter de petróleo mientras la mezcla se enfría en un baño de hielo. Se quita luego el baño refrigerante y la mezcla se calienta en reflujo durante varias horas.

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



176768

El producto se separa, primero como un aceite y luego como un solido pegajoso que se vuelve solo ligeramente pegajoso al final del periodo de calentamiento. La mezcla se enfria y el producto se filtra. La recristalización de un producto que se funde a 125-127°C; el producto bruto puede usarse directamente para la preparación de SN 13.473.

C. Preparación de 8-(5'-terc.-butilaminopentilamino)-6-metoxiquinolina (SN 13.473):

120 gramos (0.56 moles) de hidrocloreto de 1-terc.-butilamino-5-cloropentano en bruto se calientan con 196 g. (1.12 moles) de 8-amino-6-metoxiquinolina y 140 ml. de agua. La temperatura de la mezcla se mantiene a 45-50°C. durante 12 horas y luego a 90-100°C durante 5 horas.

La fusión resultante se vierte en 150 ml. de agua caliente que contiene 96 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se enjuaga el frasco con 100 ml. más de agua caliente y la enjuagadura se añade a la porción principal. La solución de ácido se enfria a 15°C., con lo cual cristaliza el hidrocloreto de 8-amino-6-metoxiquinolina; este se filtra y se lava con 300 ml. de agua fria.

Las lavaduras se combinan con el filtrado original y se añade acetato sódico para poner el pH a unos 5.0. El hidrocloreto de SN 13.473 se separa como precipitado gris contaminado con algo de 8-mono-6-metoxiquinolina. La recristalización da un producto que se funde a 169-170°C.

Relación con otros análogos de pamaquina.

Es, por supuesto, bien sabido que se han ensayado hasta ahora como antimaláricos un número muy grande de deri-

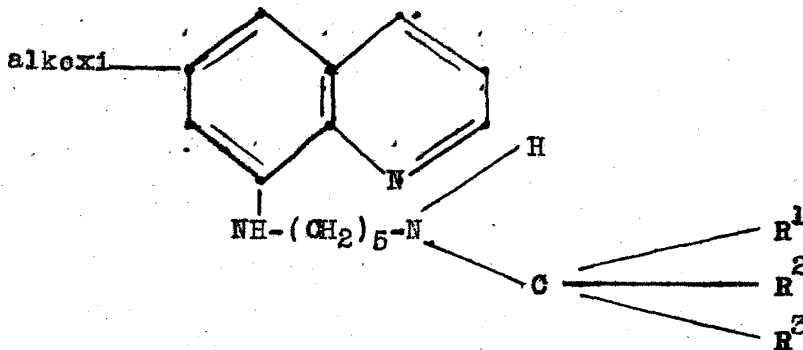


FEB. 1947

176768

vados sintéticos de 8-aminoquinolina siendo la mayoría de ellos variaciones de la molecula de pamaquina. Pero, que se sepa, antes del presente invento, ninguno de estos análogos u homologos resultó poseer la acción curativa contra la malaria vivax que caracteriza unicamente a la pamaquina y la plasmocida. Además, aunque antes de ahora se han sugerido varias 8-(mono-alkilenoamino)-quinolinas, las del tipo IV

10



IV

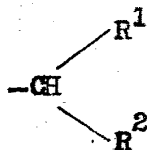
15

donde R^1 y R^2 son alquilos y R^3 es hidrógeno o alquilo, al parecer no se estudiaron, prepararon ni investigaron como antimalaricos, según nos ha sido posible determinar. Este tipo general IV, pues, parece representar una nueva clase de drogas antimalaricas.

20

Será evidente para los profesionales que pueden hacerse muchas variaciones en los ejemplos ilustrativos anteriores sin apartarse del espíritu y finalidad del invento. Así el grupo isopropílico en la cadena lateral básica de SN 13.276 puede reemplazarse por otro grupo del tipo

25

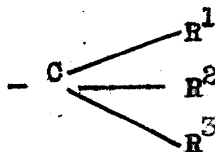




11 FEB. 1947

176768

5 donde R^1 y R^2 representan grupos alquílicos, el mismo o diferente, como ocurre en los diferentes homólogos isobutílicos e iso-amílicos de SN 13.276, y tipos similares de aminas secundarias de cadena ramificada. Igualmente, si se quiere, el grupo butílico terciario de SN 13.473 podría ser reemplazado por otros grupos alquílicos terciarios del tipo



10 donde R^1 , R^2 y R^3 son todos grupos alquílicos.

Es también evidente que las combinaciones del presente invento pueden prepararse en la forma de sus sales empleando una variedad de ácidos orgánicos o inorgánicos en diferentes proporciones equivalentes. Todas estas variaciones, modificaciones y extensiones similares de los principios del invento deben entenderse incluidos en la finalidad de las reivindicaciones anexas.

15 El invento descrito y reivindicado en la presente Memoria puede ser fabricado y empleado por o para el Gobierno de los Estados Unidos de América sin el pago de ningún canon sobre esta fabricación y uso.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 19 de febrero de 1946, bajo el número 648.832, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

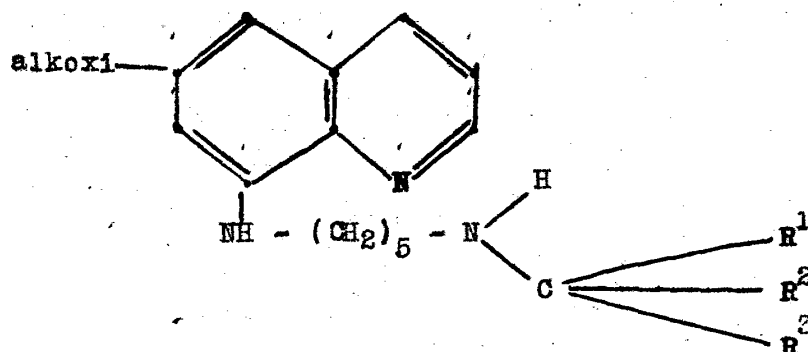


FEB 1947
76708

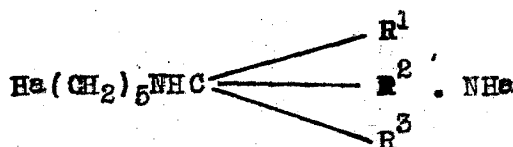
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 12.- Un procedimiento de preparar nuevas combinaciones representadas por la siguiente fórmula



15 donde R^1 y R^2 son grupos alquílicos y R^3 es hidrógeno o un grupo alquílico, procedimiento que comprende hacer reaccionar una 8-amino-6-alkoxi-quinolina con un hidrohalegenuro de 1-halo-5-alkilaminopentano de la siguiente fórmula



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen la misma significación que arriba



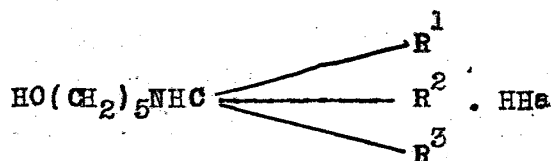
B. 1947

176768

y Ha representa un miembro del grupo halógeno.

2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, que comprende: convertir dihidropirano en un hidrohalegeno de 1-alkilamino-5-pentanol de la siguiente fórmula general

5



donde R^1 , R^2 y R^3 y Ha tienen el mismo significado que en el punto 1º, hacer reaccionar el hidrohalegeno así preparado con un halegeno de tionilo para formar el hidrohalegeno de 1-halo-5-alkilaminopentano, y luego hacer reaccionar el hidrohalegeno de 1-halo-5-alkilaminopentano con una 8-amino-6-alkoxiquinolina para producir la deseada 8-(mono-alkilaminoalkilenamino) quinolina.

15

3º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º que comprende: convertir un 1-halo-5-alkoxipentano en un 1-amino-5-alkoxipentano, preparar después un hidrohalegeno de 1-halo-5-alkilaminopentano de dicho 1-amino-5-alkoxipentano, y luego hacer reaccionar el hidrohalegeno así preparado con una 8-amino-6-alkoxiquinolina para producir la deseada 8-(monoalkilaminoalkilenamino)quinolina.

20

4º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º a 3º inclusive, en el cual la 8-amino-6-alkoxiquinolina es 8-amino-6-metoxiquinolina.

25

5º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º a 3º inclusive, en el cual un ácido mineral se hace reaccionar con la 8-(mono-alkilamino-

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



476768

alkilenamino)quinolina así preparada para producir una sal de adición ácida de la misma.

5 6º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º, en el cual la sal así preparada se incorpora a un antimalárico supresivo para producir una composición destinada a la terapéutica de la malaria.

7º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 6º, en el cual el antimalárico supresivo es la quinina.

10 8º.- Un procedimiento de preparar nuevas combinaciones con propiedades anti-maláricas.

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

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas por una sola cara.

15

P. A.

Madrid,

P.A. 11 FEB. 1947

Alberto de Eizaburu

Per Ptas
[Handwritten signature]

Ch/