

177508

P.- 5690.-



Nº. 9506-Case 7073-US.Serial 660.414.-

29 ABR. 1947

177508

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 8 de abril de 1947 con el Nº. 1.775.080

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROBERT C. ELDERFIELD y JAMES D. HEAD, de nacionalidad norteamericana, residentes el 1º en 19 South Drive, Hastings-on-Hudson, Nueva York, N. Y. y el 2º en 425 West 119th Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS ANTIMALARICOS"

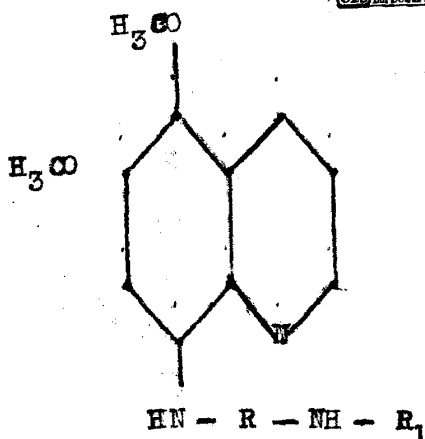
Este invento se refiere a ciertos nuevos preparados antimalaricos y al procedimiento de prepararlos.

El presente invento crea los nuevos antimalaricos que comprenden quinoleínas 5,6-dimetoxi-8-substituidas, representadas por la formula siguiente:

5

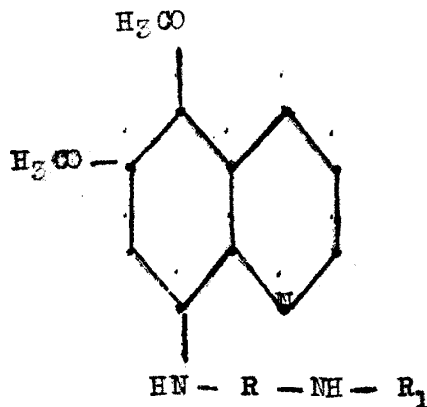


77500



5 donde R es una cadena polimetilénica con 4 a 5 átomos de carbono y substituida con uno de los radicales metilo y etilo, y R₁ es un radical alcohílico con 1 a 6 átomos de carbono; y sus sales.

10 El presente invento crea además un procedimiento de preparar nuevos antimalaricos que comprenden quinoleínas 5,6-dimetoxi-8-substituidas representadas por la fórmula siguiente:



15 donde R es una cadena polimetilénica con 4 a 5 átomos de carbono y substituida con uno de los radicales metilo y etilo, y R₁ es un radical alcohílico con 1 a 6 átomos de carbono; comprendiendo dicho procedimiento condensar

20 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína y el hidrohloruro de un haluro



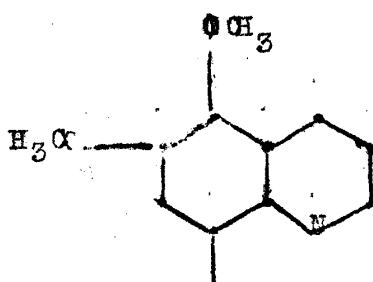
177508

alcoholaminoalcohílico de la fórmula siguiente:



donde R y R₁ poseen el mismo significado que anteriormente y Ha es uno de los halógenos cloro y bromo.

5 Los nuevos antimaláricos son quinoleínas 5,6-dimetoxi-8-substituidas representadas por la fórmula siguiente:



(1)

10



donde R representa un radical tetra o pentametilénico metil o etil substituido, y R₁ representa un radical alcohilo con hasta 6 átomos de carbono; y sus sales. Así, R puede ser un radical butílico metil substituido, tal como 1-metilbutilo, un radical butílico etil substituido, tal como 4-etilbutilo, una radical pentílico metil substituido, tal como 1-metilpentilo, o un radical pentílico etil substituido. Los ejemplos de los radicales R₁ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y los diversos radicales butilo, pentilo y hexilo.

20

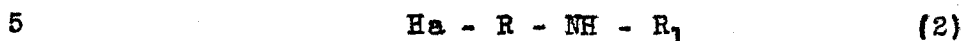
Estas nuevas quinoleínas substituidas poseen acción antimalárica que parece ser favorable en comparación con la plasmocquina y, cuando se usan en unión de la quinina, tener valor curativo en el Pl. vivax-malaria humano.



1947

177508

Las nuevas quinoleínas substituidas pueden prepararse condensando 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína con un hidrohalaro de un haluro alcohilaminoalcohilico de la fórmula siguiente:



donde R y R₁ tienen el mismo significado que en la fórmula 1 y Ha representa uno de los halógenos cloro y bromo y es, con preferencia, bromo. Esta condensación se lleva a cabo, deseablemente, mezclando en agua caliente dos proporciones moleculares del hidrobromuro de bromuro alcohilaminoalcohilico con una proporción molecular de 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína, con suficiente neutralizador de fosfato disódico-ácido cítrico para determinar un pH de aproximadamente 4.8. La mezcla se mantiene dentro de unos pocos grados desde 45°C. durante 12 a 14 horas y la temperatura se eleva luego progresivamente, manteniéndose finalmente a unos 95-100°C. durante 5-6 horas. Luego la mezcla se vierte en agua fría y se alcaliniza, por ejemplo, con solución de hidróxido sódico o potásico, que pone en libertad, como base libre, la deseada quinoleína 5,6-dimetoxi-8-substituida. Esta es separada por extracción con éter, y puede purificarse sometiendo a extracción la solución etérea con una solución tampon de acetato sódico en ácido acético y recuperando la deseada quinoleína substituida desde la solución tampon alcalinizándola y extrayendo con éter. La solución etérea final se destila en una atmosfera inerte a una presión de menos de unos 0.5 mm. y a una temperatura de baño de unos 225-250°C., para dar la deseada base libre



1947

177500

en forma purificada.

5 Las quinoleínas 5,6-dimetoxi-8-substituidas pueden caracterizarse en la forma de sus oxalatos. Ha de hacerse observar que el ácido oxálico no se une siempre en relación estequiométrica con la base orgánica y que la caracte-
10 rización puede llevarse a cabo determinando los porcentajes de base y ácido oxálico en las sales, y calculando las cifras de carbono e hidrógeno a partir de estos valores. Las bases de quinoleína 5,6-dimetoxi-8-substituidas son un
15 tanto inestables y, deseablemente, son convertidas en sus sales, por ejemplo, los hidroháluros, los fosfatos, los citratos, etc.

La 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína empleada en la condensación es bien conocida técnicamente y se describe
15 específicamente en la patente norteamericana número 1.879.538.

Los siguientes son ejemplos del invento:

Ejemplo 1.-

20 La 5,6-dimetoxi-8-(1'-metil-4'-isopropilaminobutilamino)-quinoleína puede prepararse como sigue:

El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-isopropilaminobutilico empleado en este ejemplo, y ciertos otros hidrobromuros correspondientemente usados en los ejemplos 4, 5, 6 y 7 se preparan como sigue:

25 Se reduce con isopropóxido de aluminio 1-cloropentanon-4 o 1-bromohexanon-5 para formar el correspondiente carbinol que luego se hace reaccionar con una alcoholamina



177500

5 primaria substituyendo así el átomo de halógeno con un grupo alcohilamínico. El carbinol alcohilamínico resultante se halógena preferiblemente con un haluro de tionilo substituyendo de este modo el grupo hidroxilo con un átomo de halógeno y dando el deseado haluro de alcohilaminoalcohilo en forma de su sal ácida de adición, a partir de cuya sal se obtiene la base amínica libre por tratamiento con un álcali tal como el hidróxido sódico.

10 Una mezcla de 57.8 grs. (0.2 moles) de hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-isopropilaminobutilico, 30 ml. de agua caliente (40-50°C), 17.4 grs. (0.1 moles) de 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína y suficiente neutralizador de ácido cítrico-fosfato disódico para llevar la solución a un p^H de 4.8, se mantiene dentro de unos pocos grados desde 45°C, con agitación, durante un periodo de 12-14 horas. Luego la temperatura se aumenta a 60°C durante una hora, luego a 70°C. durante una hora y, finalmente, a 95-100°C. durante 5-6 horas. La mezcla de reacción caliente se vierte luego en 100 ml. de agua fría y se trata con 100 15 ml. de solución de hidróxido potásico 40%. La mezcla resultante se somete a extracción a la temperatura ambiente con 50 ml. de éter y luego, dos veces, con porciones de 20 ml. de éter. Los extractos etéreos se combinan y se someten a extracción con una solución tampón prepa- 20 rada añadiendo acetato sódico a una solución al 10% de ácido acético, hasta que la solución sea neutra o muy ligeramente básica al ensayarla con papel rojo Congo. Esta extracción tampón se hace deseablemente primero con



171500

una porción de 50 mls., luego con porciones sucesivas de 10 mls., hasta que no se observe coloración fuerte de la solución acuosa. Los extractos también combinados se someten luego a extracción con éter, deseablemente en tres porciones de 10 mls., y luego se combinan con un volumen igual de hidróxido potásico acuoso al 40%. Desde la solución acuosa resultante, la base de quinoleína substituida se separa por extracción con éter, deseablemente en forma sucesiva con una porción de 30 mls. y dos porciones de 10 mls., los extractos etéreos combinados se secan, por ejemplo, sobre sulfato de magnesio, y se filtran. El extracto etéreo se concentra luego sobre un baño de vapor y el residuo se destila, primero a una temperatura de unos 150°C., bajo vacío parcial, y luego a una presión de menos de 0,5 mm. en una atmósfera inerte, por ejemplo, de nitrógeno. Esto da la deseada 5,6-dimetoxi-8-(1'-metil-4'-isopropilaminobutilamino)-quinoleína, que hierve a 190-195°C. a 0,3 mm. de presión. Forma un oxalato que funde a 138-141°C.

20 Ejemplo 2.-

La 5,6-dimetoxi-8-(1'-metil-5'-isopropilaminopentilamino)-quinoleína puede prepararse por el procedimiento del ejemplo 1 salvo que, en lugar del hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-isopropilaminobutilico, se hace uso del hidrobromuro de bromuro 1-metil-5-isopropilaminopentilico. Este puede prepararse como sigue: el derivado sódico del éster acetoacético se hace reaccionar con bromuro trimeti-



177500

lenico y el producto de condensación resultante se somete a hidrólisis cetónica para obtener 1-bromohexanona-5. Esta hexanona se reduce al correspondiente hexanol mediante reducción con isopropóxido de aluminio en solución de isopropanol. El hexanol así obtenido se hace reaccionar con isopropilamina durante unos 6 días a la temperatura ambiente, para obtener 1-(N-isopropilamina)-hexanol-5. Este aminoalcohol se convierte en hidrobromuro de bromuro 1-metil-5-isopropilaminopentílico tratando con bromuro tionílico una solución benzénica fría del aminoalcohol. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-5-isopropilaminopentílico precipita en forma de sólido y, después de recristalización desde una mezcla de acetona y éter, funde a 142-143,4°C.

Ejemplo 3.-

La 5,6-dimetoxi-8-(4'-etil-4'-etilaminobutilamino)-quinoleína puede prepararse por el procedimiento del ejemplo 1, salvo que en lugar del hidrobromuro allí empleado se hace uso de hidrobromuro de bromuro 4-etil-4-etilaminobutílico. Este último compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 4.-

La 5,6-dimetoxi-8-(1'-metil-4'-etilaminobutilamino)-quinoleína puede prepararse según la marcha del ejemplo 1, salvo que en lugar del hidrobromuro allí empleado se hace uso del hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutílico.



177500

Ejemplo 5.-

5 La 5,6-dimetoxi-8-(1'-metil-4'-n-propilaminobutila-
mino)-quinoleína puede prepararse de acuerdo con el pro-
ceso del ejemplo 1, salvo que en lugar del hidrobromuro
allí empleado se hace uso del hidrobromuro de bromuro
1-metil-4-n-propilaminobutilico.

Ejemplo 6.-

10 La 5,6-dimetoxi-8-(1'-metil-4'-isobutilaminobuti-
lamino)-quinoleína puede prepararse según el procedimien-
to del ejemplo 1, salvo que en lugar del hidrobromuro
allí empleado se hace uso del hidrobromuro de bromuro
1-metil-4-isobutilaminobutilico.

Ejemplo 7.-

15 La 5,6-dimetoxi-8-(1'-metil-4'-terc.butilaminobuti-
lamino)-quinoleína puede prepararse según la marcha del
ejemplo 1, salvo que en lugar del hidrobromuro allí em-
pleado, se hace uso del hidrobromuro de bromuro
1-metil-4-terc.butilaminobutilico.

Ejemplo 8.-

20 Puede repetirse cualquiera de los ejemplos prece-
dentes, salvo que se hace uso de hidrobromuros de otros
bromuros alcohilaminoalcohilicos de formula 2, para pro-
ducir otras quinoleínas 5,6-dimetoxi-8-substituidas de
fórmula 1, y sus sales.



177500

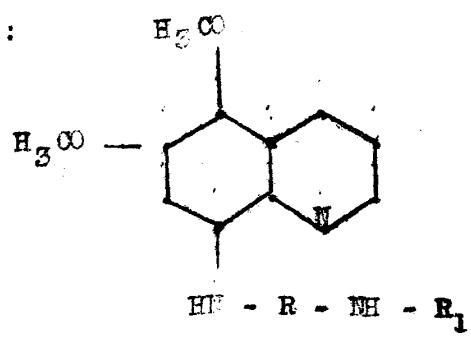
El invento descrito y reivindicado en esta Memoria puede ser manufacturado y usado por o para el Gobierno de los EE. UU. sin el pago de ningún canon por dicho concepto.

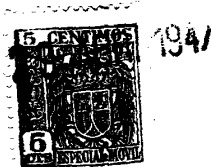
5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 8 de abril de 1946, bajo el número 660.414, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

- N O T A -
=====

10 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:

15 1º.- Un procedimiento de preparar nuevos compuestos anti-maléricos, que comprenden quinoleínas 5,6-dimetoxi-8-substituidas, representadas por la fórmula siguiente:





477500

5 donde R es una cadena polimetilénica con 4 a 5 átomos de carbono y substituida con uno de los radicales metilo y etilo, y R₁ es un radical alcohólico con 1 a 6 átomos de carbono; comprendiendo dicho procedimiento la condensación de 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína y el hidrohalegenuro de un halegenuro alcohilaminoalcohílico de la fórmula siguiente:



10 en la cual R y R₁ tienen la misma significación que en lo anterior, y Ha es uno de los halógenos cloro y bromo.

2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual la 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína y el hidrohalegenuro se condensan en solución acuosa neutralizada a un pH de aproximadamente 4,8.

15 3º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual la 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína y el hidrohalegenuro se mezclan en solución acuosa neutralizada a un pH de aproximadamente 4,8, dicha mezcla es mantenida dentro de unos pocos grados de 20 45°C., durante un período de unas 12 a 14 horas, y la temperatura es incrementada progresivamente a unos 100°C. y mantenida a este valor durante varias horas.

25 4º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual la 5,6-dimetoxi-8-aminoquinoleína se condensa con el hidrobromuro de un bromuro de alcohilaminoalcohilo.



177500

5º.- Un procedimiento de preparar nuevos compuestos antimaláricos.

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

5 Esta Memoria consta de doce hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 29 ABR. 1947

P.A.

Alberto de Eizaburu

Por Deber