

29



P.- 5691.-

177509

Nº 9508-Case 7075.-US.Serial 660.416.-

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

29 ABR. 1947

MEMORIA DESCRIPTIVA

177509

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 177.509.

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, y el 2º en 425 West 119th Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS ANTIMALARICOS"

El invento se refiere a ciertos preparados antimalaricos nuevos y a un procedimiento para obtenerlos.

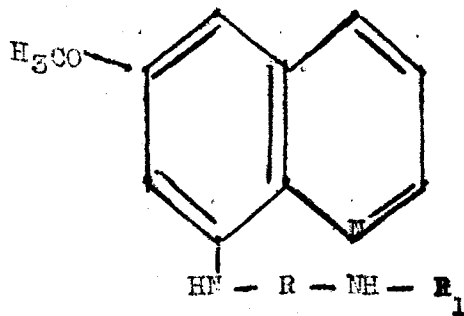
El presente invento crea los nuevos preparados antimalaricos que comprenden quinoleinas 6-metoxi-8-substituidas representadas por la formula siguiente

5



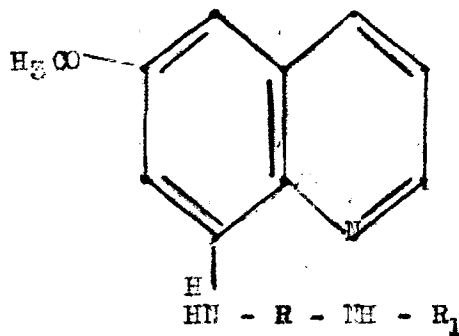
1947

177509



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

10 El presente invento crea además un procedimiento de preparar los nuevos compuestos antimaláricos que comprenden quinoleínas 6-metoxi-8-substituidas representadas por la fórmula siguiente:



15 donde R es una cadena polimetilénica que tiene de 4 a 5 átomos de carbono y substituida con uno de los radicales metilo y etilo, y R₁ es un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; comprendiendo dicho procedimiento la condensación de 6-metoxi-8-aminoquinoleína y el



29 1947

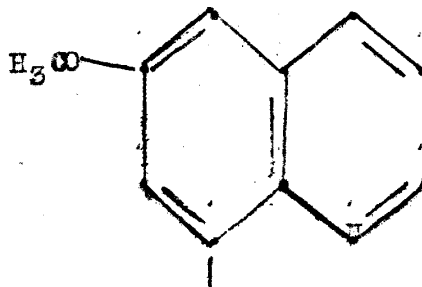
177509

Hidrohaluro de un haluro alcohilaminoalcohilico de la formula siguiente:



5 en la cual R y R₁ tienen el mismo significado que anteriormente y Ha es el halogeno cloro o bromo.

Los nuevos preparados antimalaricos son quinoleínas 6-metoxi-8-substituidas representadas por la formula siguiente:



10



donde R representa un radical tetra o pentametileno metil o etil substituido, y R₁ representa un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono; y sus sales. Así, R puede ser un radical butilico substituido con metilo, tal como 15 1-metil-butilo, un radical butilico substituido con etilo, tal como 4-etil-butilo, un radical pentilo substituido con metilo, tal como 1-metil-pentilo, o un radical pentilico substituido con etilo. 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 antimalarica que parece ser favorable en comparación con



R. 1947

177509

la plasmoguina y, cuando se usan conjuntamente con la quinina, tener valor curativo en el Pl. Vivax malaria humano.

5 Las nuevas quinoleínas substituidas pueden prepararse condensando 6-metoxi-8-aminoquinoleína con un hidroháluro de un haluro alcohilaminoalcohílico de la forma siguiente:



10 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 una proporción molecular del hidrobromuro de bromuro alcohilaminoalcohílico con dos proporciones moleculares de
15 6-metoxi-8-aminoquinoleína estando presente como tampón el mol extra de quinoleína. La mezcla se mantiene dentro de unos pocos grados desde 45°C. durante 12-14 horas, y la temperatura se eleva luego progresivamente manteniéndose finalmente a 95-100°C. durante 5 a 6 horas. Luego
20 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 6-metoxi-8-substituida. Esta se separa por extracción con éter, y puede ser purificada extrayendo la solución
25 etérea con una solución tampón acuosa de acetato sódico en ácido acético, y recuperando la deseada quinoleína substituida desde la solución tampón alcalinizándola y



1947

177509

sometiéndola a extracción con éter. La solución etérea final se destila en atmósfera inerte a una presión de menos de unos 1.5 mm. y a una temperatura de baño de unos 225-250°C., para dar la deseada base libre.

5 Las quinoleínas 6-metoxi-8-substituidas pueden caracterizarse en la forma de sus oxalatos. Se hace observar que el ácido oxálico no se une siempre en relación estequiométrica con la base orgánica y que la caracterización puede realizarse determinando los porcentajes de base y de
10 ácido oxálico en las sales y calculando desde estos valores las cifras de carbono e hidrógeno. Las bases de quinoleína 6-metoxi-8-substituida son no tanto inestables y, deseablemente, son convertidas en sus sales, por ejemplo, los hidroháluros, fosfatos, citratos, etc.

15 Los siguientes son ejemplos del invento:

Ejemplo 1.-

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-etilaminobutilamino)-quinoleína puede ser preparada como sigue:

20 El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutilico puede prepararse haciendo reaccionar el derivado sódico de éster acetoacético con cloruro de etileno y sometiendo el producto de condensación resultante a hidrólisis cetónica para obtener 1-cloropentanona-4. Esta se reduce
25 con isopropóxido de aluminio y el producto de reacción se hace reaccionar con etilamina para dar 1-etil-aminopentanol-4 que, al tratarse con bromuro tionílico da hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutilico, de punto de fusión 147-148°C.



177509

Una mezcla de 275 grs. de hidrobromuro de bromuro
1-metil-4-etilaminobutilico, 300 ml. de agua caliente
(40-50°C.) y 348 grs. (2 moles) de 6-metoxi-8-aminoquino-
leina se mantienen a una temperatura que se aparte pocos
5 grados de 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 final-
mente a 95-100°C. durante 5 a 6 horas. La mezcla de
reacción caliente se vierte entonces en un litro de agua
10 fria y se trata con 1 litro de solución de hidróxido potá-
sico al 40%. La mezcla resultante se somete a extrac-
ción a la temperatura ambiente, primero con 500 ml. de
éter y luego, dos veces, con porciones de 200 ml. de éter.
Los extractos etereos se combinan y someten a extracción
15 con una solución tampon preparada añadiendo acetato sódico
a una solución al 10% de ácido acético hasta que la solu-
ción sea neutra o muy ligeramente basica cuando se ensaya
con el papel rojo Congo. Esta extracción tampon se hace
deseablemente primero con una porción de 500 ml., luego
20 con porciones sucesivas de 100 ml. hasta que no se observa
coloración fuerte de la solución acuosa. Los extractos
tampon combinados se someten luego a extracción con éter,
deseablemente en tres porciones de 100 ml., y se combinan
luego con un volumen igual de hidróxido potásico acuoso
25 al 40%. De la solución acuosa resultante se separa la
base quinoleínica substituida por extracción con éter,
deseablemente con una porción de 300 ml. y dos porciones
sucesivas de 100 ml., secándose, por ejemplo, sobre sulfa-
to magnesico, los extractos etéreos combinados y filtran-



177509

dose. 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 tal como nitrógeno. Esto da la deseada 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-etilaminobutilamino)-quinoleína, que hierve a 185-190°C. a 0.4 mm. de presión. Forma un oxalato que funde a 175-178°C.

Ejemplo 2.-

10 Puede prepararse 6-metoxi-8-(1'-metil-5'-isopropilaminopentilamino)-quinoleína mediante el procedimiento del ejemplo 1, salvo que, en lugar de hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutilico, se emplea el hidrobromuro de bromuro 1-metil-5-isopropilaminopentilico.

15 Este último puede prepararse como sigue: El derivado sódico de ester acetoacético se hace reaccionar con bromuro trimetilénico y el producto de condensación resultante se somete a hidrólisis cetónica para obtener 1-bromo-hexanona-5.

20 Esta hexanona se reduce al correspondiente hexanol por reducción con isopropóxido aluminico 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.

25 Este aminohexanol se convierte en hidrobromuro de bromuro 1-metil-5-isopropilaminopentilico por tratamiento de una solución fría en benceno del aminohexanol con bromuro tionilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-5-isopropilaminopentilico precipita como un sólido que, después



177509

de recristalización desde una mezcla de acetona y éter,
funde a 142-143,4°C.

Ejemplo 3.-

La 6-metoxi-8-(4'-etil-4'-etilaminobutilamino)-qui-
5 noleína puede ser preparada según el procedimiento del
ejemplo 1, salvo que, en lugar del hidrobromuro allí em-
pleado, se hace uso del hidrobromuro de bromuro 4-etil-4-
etilaminobutilico. El hidrobromuro de bromuro 4-etil-4-
etilaminobutilico puede prepararse haciendo reaccionar
10 cloruro de magnesio y 3-metoxi-propilo con propionaldehido
para formar 1-metoxi-hexanol 3. Mediante tratamiento
con cloruro tiónilico el hexanol se convierte en 1-metoxi-
3-clorohexano, que luego se hace reaccionar con un exceso
de etilamina para formar 1-metoxi-4-etilaminohexano que
15 se somete a reflujo con ácido bromhídrico 48%, dando de
este modo hidrobromuro de bromuro 4-etil-4-etil-aminobuti-
lico, punto de fusión 115-117°C.

La 6-metoxi-8-(4'-etil-4'-etil-aminobutilamino)-
quinoleína hierve a 167-169°C., a 0.1 mm. de presión, y
20 forma un mono-oxalato que funde a 184-186°C.

Ejemplo 4.-

Puede prepararse 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-isopropi-
laminobutil-amino) quinoleína mediante el procedimiento
del ejemplo 1, salvo que en lugar del hidrobromuro allí
25 empleado se hace uso de hidrobromuro de bromuro 1-metil-
4-isopropilaminobutilico. El hidrobromuro de bromuro



177509

1-metil-4-isopropilaminobutilico puede prepararse en la misma forma que el hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutilico del ejemplo 1 haciendo reaccionar sucesivamente 1-cloropentanol-4 con isopropilamina y bromuro tionilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-isopropilamino-butilico funde a unos 150-152°C.

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-isopropilaminobutilamino)-quinoleína hierve a 175-178°C., a 0.2 mm. de presión. Forma un oxalato que funde a 133-136°C.

Ejemplo 5.-

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-n-propilaminobutilamino)-quinoleína puede prepararse por el procedimiento del ejemplo 1, salvo que, en lugar del hidrobromuro que allí se emplea, se hace uso de hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-n-propilaminobutilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-n-propilaminobutilico puede prepararse del mismo modo que el hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutilico del ejemplo 1 haciendo reaccionar sucesivamente 1-cloropentanol-4 con n-propilamina y bromuro tionilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-n-propilaminobutilico funde a unos 210-212°C.

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-n-propilaminobutilamino)-quinoleína hierve a 175-178°C., a 0.2 mm. de presión. Forma un oxalato que funde a 165-167°C.

Ejemplo 6.-

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-isobutilaminobutilamino)-



1947

177509

quinoleína puede prepararse por el procedimiento del ejemplo 1, salvo que, en lugar del hidrobromuro allí empleado, se hace uso de hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-isobutilaminobutilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-isobutilaminobutilico puede prepararse en la misma forma que el hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutilico del ejemplo 1, haciendo reaccionar sucesivamente 1-cloropentanol-4 con isobutilamina y bromuro tionilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-isobutilaminobutilico funde a unos 235 a 237°C.

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-isobutilaminobutilamino)-quinoleína hierve a 180-184°C. a 0.3 mm. de presión. Forma un oxalato que funde a 169-173°C.

Ejemplo 7.-

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-terc. butilamino-butilamino)-quinoleína puede prepararse por el procedimiento del ejemplo 1, salvo que en lugar del hidrobromuro allí empleado se hace uso de hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-terc. butilaminobutilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-terc.-butilaminobutilico puede prepararse en la misma forma que el hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-etilaminobutilico del ejemplo 1 haciendo reaccionar sucesivamente 1-cloropentanol-4 con butilamina terc. y bromuro tionilico. El hidrobromuro de bromuro 1-metil-4-terc. butilaminobutilico funde a unos 179-180°C.

La 6-metoxi-8-(1'-metil-4'-terc. butilaminobutila-



1947

177509

mino)-quinoleína hierve a 180-185°C. a 0.3 mm. de presión.
Forma un oxalato que funde a 140-145°C.

Ejemplo 8.-

5 Cualquiera de los ejemplos anteriores puede repetirse, salvo que se hace uso de hidrobromuros de otros bromuros alcohilaminoalcohilicos de fórmula 2, para producir otras quinoleínas 6-metoxi-8-substituidas de fórmula 1, y sus sales.

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

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 8 de abril de 1946, bajo el número 660.416, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

* P O T A *

*

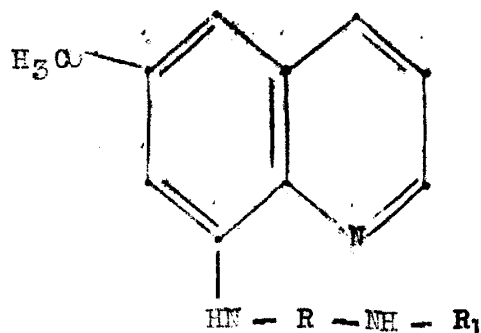
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1º.- Un procedimiento de preparar nuevos compuestos antimaláricos que comprenden quinoleínas 6-metoxi-



20 1947 177509

8-substituidas, representadas por la formula siguiente:



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 alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono; comprendiendo dicho procedimiento condensar 6-metoxi-8-aminoquinoleína y el hidrohalaro de un haluro alcoholaminoalcoholico de la formula siguiente:

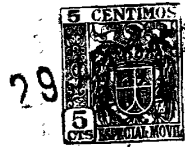


donde R y R₁ tienen el mismo significado que anteriormente y Ha es el halogeno cloro o bromo.

2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual se condensa 6-metoxi-8-aminoquinoleína con el hidrobromuro de un bromuro alcoholaminoalcoholico.

15 3º.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º o 2º, en el cual la 6-metoxi-8-aminoquinoleína y el hidrohalaro se condensan en una solución acuosa y en presencia de una porción extramolecular de 6-metoxi-8-aminoquinoleína como tampón.

20



177509

4º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 3º, que comprende mantener la mezcla resultante dentro de unos pocos grados de 45°C., durante un periodo de unas 12 a 14 horas, aumentando luego progresivamente la temperatura a unos 100°C y mantenerla a dicha temperatura durante varias horas.

5

5º.- Un procedimiento de preparar nuevos compuestos anti-maláricos.

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

10

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

29 ABR. 1947

Madrid,

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por el autor
[Signature]