

AÑO 1958

Expediente núm.

240833



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por veinte años, en España

a favor de

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, de nacionalidad

británica domiciliado en 183-183, Huston Road,

XX calle de Londres, Inglaterra. núm.

por:

"UN MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUTOS DE QUINOLETINA"

Nº 6596

Agente Sr. ELZABURO

19 JUN 1958

Case A 82

REHECHA I



240633

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

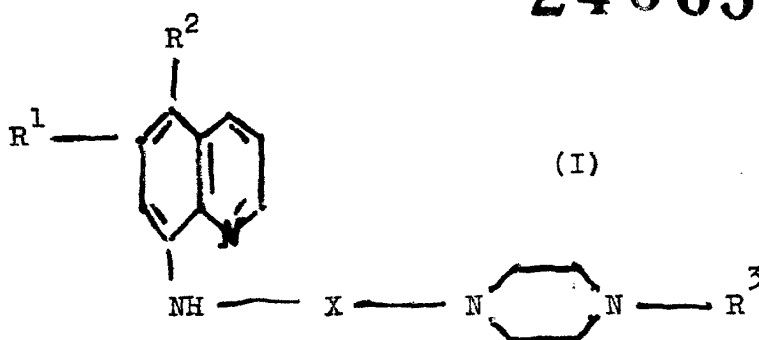
" UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE QUINOLEINA "

El presente invento se refiere a derivados de quinoleína y la fabricación de los mismos.

Se ha descubierto que los compuestos quinoleínicos de la fórmula general (I) definida a continuación poseen actividad antiprotozoaria. En particular los compuestos presentan actividad en animales experimentales frente a la especie Leishmania que infecta al hombre, y tienen una toxicidad relativamente baja para el huésped o portador.



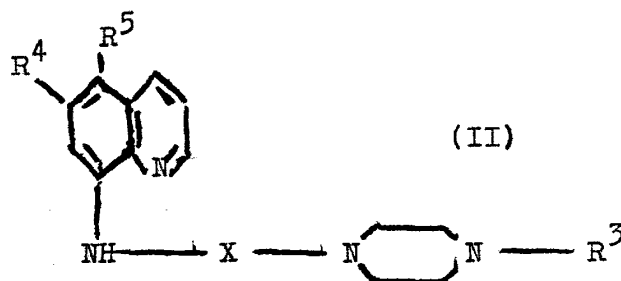
240633



En esta y en las fórmulas posteriores R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan grupos hidroxilo o grupos alcoxilo que tengan cada uno de uno a cuatro átomos de carbono y R^2 puede ser asimismo hidrógeno, R^3 es un grupo alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono o un grupo alcocarbonilo en el que el grupo alcoxi tenga de uno a cuatro átomos de carbono, y X es una cadena hidrocarbonada alifática lineal o ramificada que tenga de dos a ocho átomos de carbono.

El presente invento en un aspecto comprende compuestos de la fórmula general (I) y sales de los mismos por adición de ácido.

Los compuestos del presente invento pueden obtenerse por cualquier camino de síntesis apropiado. Se obtienen de forma conveniente mediante la reacción de una amina sustituida de la fórmula A-X-Y con una amina de la fórmula H-B dando un compuesto de la fórmula general (II)



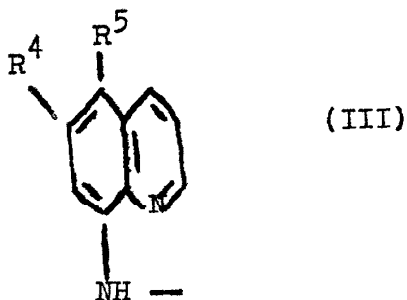
En esta fórmula y en las posteriores R^4 es un grupo alcoxilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, R^5 es hidró-

240633

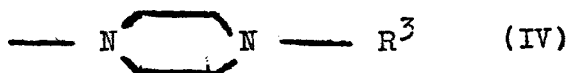
19



geno o un grupo alcoxilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, A y B son diferentes y cada uno es, bien un radical 8-amino-quinolilo de la fórmula (III)



o un radical piperazino de la fórmula (IV)



5 e Y es halógeno o un grupo de reactividad semejante, como por ejemplo un grupo alcanosulfonilo (por ejemplo metanosulfonilo), aralcanosulfonilo (por ejemplo bencilsulfonilo) o aranosulfonilo (por ejemplo p-toluensulfonilo). Así, para preparar un compuesto de la fórmula general (II) puede hacerse reaccionar una 8-halógenoalquilaminoquinoleína con una piperazina,
10 o puede hacerse reaccionar una halogenoalquillpiperazina con una 8-aminoquinoleína.

Los compuestos de la fórmula general (I) que tengan uno o dos grupos hidroxilo unidos al anillo quinoleínico se obtienen por hidrólisis en condiciones ácidas de un compuesto de la
15 fórmula general (II).

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general (I) que tengan R³ en forma de grupo metilo pueden obtenerse

240633



nerse muy convenientemente por reducción de un compuesto de la fórmula general (I) que tenga R^3 en forma de grupo alcoxi-carbonilo con un agente reductor poderoso, por ejemplo hidruro de litio y aluminio:

5 Las sales por adición de ácido se obtienen convenientemente a partir de la base libre de la fórmula general (I) una vez que esta última se ha liberado del medio de reacción.

El presente invento, en otro aspecto, comprende el método antes descrito de preparación de los compuestos de fórmula general (I) y las sales de los mismos por adición de ácido.

Todavía en otro aspecto, el presente invento, comprende preparaciones farmacéuticas antiprotozoicas, como tabletas, cápsulas y soluciones y suspensiones en líquidos, que contengan un compuesto de la fórmula general (I) o una sal del mismo por adición de ácido, junto con un vehículo apropiado para ello.

Los compuestos de la fórmula general (I) y las sales de los mismos por adición de ácido pueden presentarse como solución en líquidos que contengan agua, como suspensión en aceite, o en forma de dosis unitarias, por ejemplo en cápsulas, en cuyo caso el vehículo es la propia cápsula dura o blanda de gelatina, o bien como tabletas. En este último caso, el compuesto se granula y a continuación se mezcla con un agente aglutinante, en lubricante y si se desea un excipiente, y la mezcla se comprime en tabletas. En dichas tabletas el vehículo comprende un agente de granulación (como almidón o gelatina), el agente aglutinante (por ejemplo algodón), el lubricante (por ejemplo estearato magnésico) y el excipiente (por ejemplo lactosa).



21 333

El presente invento comprende también métodos de fabricación de preparaciones farmacéuticas antiprotozoarias mediante la adición de un compuesto de la fórmula general (I) o una sal del mismo por adición de ácido, con una carga apropiada para ello.

El invento se describirá a continuación refiriéndose a los ejemplos siguientes en los que todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Una solución de N-2-hidroxietil-N'-metilpiperazina (23 g) en cloroformo seco (40 ml) se trató con una mezcla de cloruro de tionilo (45 g) -cloroformo (150 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante una hora. La solución se evaporó a sequedad a presión reducida, dando un sólido pardo que se cristalizó a partir de alcohol desnaturalizado, formando prismas blancos de diclorhidrato de N-2-cloroetil-N'-metilpiperazina, punto de fusión 210-211°.

Se calentaron conjuntamente a reflujo durante 72 horas el clorhidrato de 8-amino-6-metoxiquinoleína (5,7 g), el cloro-compuesto anterior (5,9 g), acetato sódico anhidro (8,2 g) y alcohol acuoso al 50 % (15 ml). El producto se diluyó con agua y se alcalinizó con hidróxido sódico. El producto básico liberado se aisló con éter y se repartió entre un tampón de citrato (pH 3,85) y cloroformo. La capa clorofórmica contenía 8-amino-6-metoxiquinoleína sin reaccionar, mientras que el tampón contenía 6-metoxi-8-(2-N'-metilpiperazinoetilamino) quinoleína que se liberó por adición de hidróxido sódico. El producto se convirtió en el triclóridrato, que es muy soluble

247633



en agua, pero cristaliza desde metanol en agujas de color amarillo oscuro, punto de fusión 217-219°, con descomposición.

EJEMPLO 2

5

N-metilpiperazina (70 g), clorobromuro de trimetileno (52,5 g) y benceno seco (250 ml) se calentaron a reflujo durante cuatro horas. Después de enfriar, el bromhidrato de N-metilpiperazina se separó por succión, y el filtrado se extrajo con HCl 3N (3 x 75 ml.). Este extracto se enfrió y se trató con exceso de hidróxido sódico sólido, la base liberada se aisló con éter y se destiló. La 3-N-cloropropil-N'-metilpiperazina tenía una punto de ebullición 108-110° a 12 mm.

Se calentaron a reflujo durante 80 horas el clorhidrato de 8-amino-6-metoxiquinoleina (23,6 g), este cloro-compuesto (20,2 g) y n-propanol (120 ml). Por adición de agua y álcali se liberó el producto básico que pudo separarse en material de partida (punto de ebullición 135° a 0,3 mm) y 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazino-propilamino)quinoleina (Punto de ebullición 200° a 0,3 mm) bien por destilación fraccionada o bien por el método de extracción con disolvente descrito en el ejemplo 1. El triclorhidrato se cristalizó de alcohol acuoso dando agujas afeiltradas amarillo-naranja, punto de fusión 218-220° con descomposición.

25 El triclorhidrato de 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazino-propilamino)quinoleina, preparado análogamente a partir de 8-amino-6-etoxiquinoleina, cristalizó desde metanol en prismas amarillo-naranja, punto de fusión 227-229°, con descomposición.

240633

1958 JUN 15 58

EJEMPLO 3

Bromuro de 3-fenoxipropilo (12,7 g), N-etilpiperazina (26 g) y metanol (35 ml) se dejaron estar durante 72 ho-
5 ras. El metanol se eliminó por destilación y el residuo se alcalinizó con hidróxido sódico acuoso al 25%, y la base liberada se aisló con éter, se secó y se destiló. Después de una fracción de cabeza de N-etilpiperazina sin reaccionar, destiló el producto N-etil-N'-3-fenoxipropilpiperazina a 135-
10 137° a 0,45 mm. Se calentó a reflujo durante 24 horas con exceso de ácido bromhídrico concentrado y a continuación se destiló con vapor para eliminar el fenol. Por evaporación a sequedad a presión reducida se obtuvo el dibromhidrato de N-3-bromopropil-N'-etilpiperazina blanco cristalino, que des-
15 pués de recristalización desde alcohol desnaturalizado tenía punto de fusión 215,5-216,5°.

La 8-amino-6-metoxiquinoleina (4,4 g), el dibromhidrato anterior (9,9 g) y n-propanol (25 ml) se calentaron a reflujo durante 72 horas. El producto básico se ais-
20 ló y se destiló; la 6-metoxi-8-(3-N'-etilpiperazinopropilamino)-quinoleina hirvió a 195-200° a 0,1 mm. El triclorhidrato cristalizó desde metanol en agujas naranja, punto de fusión 232-234° con descomposición.

La 6-etoxi-8-(3-N'-etilpiperazinopropilamino) quinolei-
25 na, preparada análogamente, tenía punto de ebullición 205° a 0,15 mm y el triclorhidrato cristalizó desde metanol en agujas naranja de punto de fusión 230 - 232 ° con descomposición.

30

EJEMPLO 4



193

5 El diclorhidrato de N-2-cloropropil N'-metilpiperazina, preparado a partir del correspondiente hidrox-compuesto por el método del ejemplo 1, cristalizó desde isopropanol en agujas blancas, punto de fusión 210-211°, que eran higroscópicas.

10 La condensación de este compuesto con el clorhidrato de 8-amino-6-metoxiquinoleína por el método del ejemplo 1 dió lugar al triclorhidrato de 6-metoxi-8-(2-N'-metilpiperazino-1-metiletilamino)-quinoleína que cristalizó desde alcohol desnaturalizado en prismas amarillo oro, punto de fusión 208-209° con descomposición. La presencia en este producto, y productos análogos que contengan la cadena isoprófilica, del compuesto isómero, en este caso el triclorhidrato de 6-metoxi-8-(2-N'-metilpiperazino-2-metiletilamino)-quinoleína, no puede ser evitada.

15 El correspondiente 6-etoxi-compuesto, agujas amarillo - naranja de etanol, punto de fusión 192-195°, se preparó análogamente por el método del ejemplo 3.

20

EJEMPLO 5

25 El diclorhidrato de N-2-cloropropil-N'-etilpiperazina, preparado por el método de los ejemplos 1 y 4, cristalizó desde etanol en agujas blancas, punto de fusión 217-219° con descomposición.

30 La 8-amino-6-metoxiquinoleína (4,4 g) y la sal anterior (6,6 g) se calentaron en un baño a 120-135° durante 6 horas. El producto se disolvió en agua y la base se liberó, se aisló y se destiló en vacío, hirviendo a 198-203° a 0,4 mm. El triclorhidrato, probablemente de 6-metoxi-8-(2-N' - etil-

240633



piperazino-1-metiletilamino)quinoleina, cristalizó de etanol seco en agujas amarillo oscuras, punto de fusión 177-180° con efervescencia.

5

EJEMPLO 6

1-bromo-6-metoxihexano (25 g), N-metilpiperazina (19,5 g) y alcohol acuoso al 90 % (140 ml) se calentaron a reflujo durante 20 horas. Se eliminó el alcohol por destilación a presión reducida y el residuo se alcalinizó con hidróxido sódico. La base, la N-6-metoxihexil-N'-metilpiperazina se extrajo con cloroformo, se secó y se destiló a 123-126° a 4,5 mm. La base se calentó a reflujo con exceso de ácido bromhídrico concentrado durante cuatro horas, y la solución se evaporó a continuación a sequedad a presión reducida. El residuo sólido de dibromhidrato de N-6-bromohexil-N'-metilpiperazina cristalizó de alcohol desnaturalizado en grupos de agujas blancas suaves de punto de fusión 237-238° con descomposición.

20 El dibromhidrato y la 8-amino-6-metoxiquinoleina se condensaron por el método del ejemplo 3, destilándose el producto básico en vacío. La 6-metoxi-8-(6-N'-metil-piperazinohexilamino) quinoleina hirvió a 218-224° a 0,1 mm. El triclorhidrato cristalizó desde etanol seco en agujas pardo anaranjadas de punto de fusión 232-233° con descomposición.

25

EJEMPLO 7

Toluen-p-sulfonato de n-propilo (29 g), clorhidrato de N-etoxicarbonilpiperazina (17,8 g) carbonato sódico anhidro

30



958

240633

(11 g) y n-propanol (70 ml) se calentaron a reflujo durante 20 horas. El filtrado se evaporó a sequedad y el producto gomoso residual se disolvió en solución N de hidróxido sódico. Esta solución alcalina se extrajo con éter se secó y
5 destiló la N-etoxicarbonil-N-n-propilpiperazina que tenía punto de ebullición 127-128° a 11 mm. El destilado se calentó a reflujo con exceso de ácido clorhídrico concentrado durante 24 horas. La evaporación a pequeño volumen y la adición de hidróxido sódico sólido liberó la N-n-propilpiperazina bruta
10 que se aisló con éter y se destiló, punto de ebullición 60-62° a 11 mm.

La N-n-propilpiperazina (2,8 g) y la 8-(3-cloropropil-amino)-6-metoxi-quinoleina (2,9 g) se calentaron en un baño a 140° durante 7 horas. Por enfriamiento se obtuvo una masa
15 groseramente cristalina que se disolvió en ácido clorhídrico diluido. El producto básico se liberó con álcali y se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua y a continuación se agitó con HCl N. El extracto ácido se evaporó a sequedad a presión reducida produciendo una masa cristalina rojo anaranjada de la que se obtuvo por recristalización desde metanol el
20 triclorhidrato de 6-metoxi-8-(3-N'- n-propilpiperazinopropilamino)quinoleina, punto de fusión 235-237° con descomposición.

Mediante métodos análogos se obtuvieron la N-etoxicarbonil-N-isopropilpiperazina, punto de ebullición 128-130° a 14
25 mm., n_D^{22} 1,4714, N-isopropilpiperazina, punto de ebullición 76-78° a 26 mm, n_D^{22} 1,4735, y el triclorhidrato de 6-metoxi-8-(3-N'-isopropilpiperazinopropilamino)quinoleina agujitas amarillas de metanol, punto de fusión 233-237° con descomposición.

Se utilizaron métodos similares para preparar la N-etoxicarbonil-N'-n-butilpiperazina, punto de ebullición 140-142° a
30

240633



14 mm, n_D^{20} 1,4687, N-n-butilpiperazina, punto de ebullición 77,5-80° a 13 mm, n_D^{22} 1,4689, y 6-metoxi-8-(3-N'-n-butilpiperazinopropilamino)quinoleina, punto de ebullición 193-195° a 0,05 mm, triclorhidrato (cristalizado desde metanol) punto de fusión 242-244° con descomposición.

Análogamente se obtuvieron la N-etoxicarbonil-N'-isobutilpiperazina, punto de ebullición 148-152° a 23 mm, n_D^{22} 1,4620, N-isobutilpiperazina, punto de ebullición 78-80° a 13 mm, y 8-(3-N'-isobutilpiperazinopropilamino)6-metoxiquinoleina, punto de ebullición 182-184° a 0,005 mm, triclorhidrato (cristalizado desde metanol) punto de fusión 248-250° con descomposición.

EJEMPLO 8

La N-3-cloropropil-N'-etoxicarbonilpiperazina, punto de ebullición 109° a 0,1 mm se preparó a partir de la N-etoxicarbonilpiperazina y clorobromuro de trimetileno y se condensó con 8-amino-6-metoxiquinoleina por los métodos del ejemplo 2. El producto, el diclorhidrato de 6-metoxi-8-(3-N'-etoxicarbonil-piperazinopropilamino)quinoleina cristalizó desde alcohol desnaturalizado en grupos de agujas amarillas, punto de fusión 194-195° con efervescencia.

La condensación de la N-3-cloropropil-N'-etoxicarbonilpiperazina y clorhidrato de 8-amino-6-etoxicarbonilpiperazinopropilamino)quinoleina, punto de ebullición 242-250° a 0,02 mm, el triclorhidrato (cristalizado desde etanol) formó agujas amarillas, punto de fusión 216-217° con descomposición.

EJEMPLO 9

240633



58

5 El triclórhidrato de 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleína (4g), obtenido en el ejemplo 2 se calentó a reflujo con ácido clorhídrico 4N (20 ml) durante 7 horas. Por concentración de la solución a sequedad a presión reducida se obtuvo un producto gomoso rojo-naranja que cristalizó desde metanol en agujas rojo-anaranjadas de triclórhidrato de 6-hidroxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleína, punto de fusión 227-229° con descomposición.

10 Esta sustancia es soluble en hidróxido sódico acuoso diluido.

15 El triclórhidrato de 6-hidroxi-8-(2-N'-metilpiperazinoetilamino)quinoleína se obtuvo análogamente a partir del producto del ejemplo 1. Se cristalizó desde alcohol acuoso (al 20 % de agua v/v) en agujas prismáticas de color naranja, punto de fusión 223-225° con descomposición.

20 El triclórhidrato de 6-hidroxi-8-(3-N'-etilpiperazino-propilamino)quinoleína, obtenido análogamente a partir del 6-etoxi-compuesto del ejemplo 3, se cristalizó de alcohol acuoso en agujas amarillas, punto de fusión 230-232° con descomposición.

El triclórhidrato de 6-hidroxi-8-(2-N'-etilpiperazino-1-metiletilamino)quinoleína, obtenido del producto del ejemplo 5, se cristalizó de etanol en granulos amarillos, punto de fusión 181-183°.

25 El triclórhidrato de la 6-hidroxi-8-(6-N'-metilpiperazinohexilamino)quinoleína, obtenido del producto del ejemplo 6, cristalizó desde alcohol acuoso (al 5 % de agua v/v), formando agrupamientos de agujas suaves de color naranja, punto de fusión 225-227° con descomposición.

30 Los compuestos descritos en el ejemplo 7 se convirtieron



19

de forma análoga en 6-hidroxi-compuestos. La solución en ácido clorhídrico de 6-hidroxi-8-(3-N'-n-propilpiperazinopropil-amino)quinoleina se trató con exceso de acetato sódico. Se separó un monoclóridato que se recristalizó desde alcohol
5 formando prismas de color de ante, punto de fusión 143-145°.

El triclorhidrato del correspondiente isopropil-compuesto cristalizó desde alcohol acuoso en agujas amarillas, punto de fusión 180°.

El clorhidrato del correspondiente n-butil-compuesto cristalizó desde agua en prismas de color gamuza, punto de fusión
10 119-121° y el del isobutilo en hojuelas casi blancas, punto de fusión 109-110°.

EJEMPLO 10

15

8-amino-6-etoxiquinoleina (28,2 g), dibromhidrato de N-6-bromohexil-N'-metilpiperazina (21,25 g) y n-propanol (200 ml) se calentaron a reflujo durante 72 horas.- La mezcla de reacción se diluyó con agua y se alcalinizó con NaOH10N y la base liberada se separó y se agitó a 100° durante 2 horas con hidróxido potásico acuoso al 30 %. La base se aisló a continuación con éter, se secó y se destiló. El exceso de 8-amino-6-etoxiquinoleina se recuperó como fracción de cabeza y el producto,
20 la 6-etoxi-8-(6-N'-metilpiperazinohexilamino)-quinoleina se destiló a 214-222° a 0,01 mm. El producto cristalizó lentamente y formó un maleato que cristalizó desde alcohol en agujas suaves de color crema, punto de fusión 166-167° con efervescencia.

30

EJEMPLO 11



20633

1-clorobutan-3-ol(25 g), N-metilpiperazina (27 g) y carbonato potásico seco (25 g) se calentaron a reflujo en xileno durante 18 horas. El xileno se eliminó del filtrado por destilación a presión reducida y el producto, el 1-N'-metilpiperazinobutan-3-ol, se destiló a 133-136° a 21 mm. Se añadió ácido bromhídrico (100 ml del 48 %) a esta sustancia (6 g) y de la solución resultante se destilaron 50 ml. El residuo se calentó a reflujo durante 5 horas y a continuación se concentró a sequedad a presión reducida dejando una sal cristalina, que se recristalizó de alcohol acuoso (al 5 % de agua v/v) formando placas blancas de dibromhidrato de N-3-bromobutil-N'-metilpiperazina, punto de fusión 234-235° con descomposición. La condensación de esta sal con 8-amino-6-metoxiquinoleina por el método del ejemplo 3 dió lugar a la 6-metoxi-8-(1-metil-3-N'- metilpiperazinopropilamino)quinoleina, punto de ebullición 192-195° a 0,05 mm.

EJEMPLO 12

6-metoxi-8-(3-N'-etoxicarbonilpiperazinopropilamino)-quinoleina (4,8 g) en éter anhidro (48 ml) se añadió a una solución agitada a reflujo de hidruro de litio y aluminio (1,5 g) en éter anhidro (75 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y a continuación se enfrió. Se trató sucesivamente con agua (1,5 ml), hidróxido sódico acuoso al 15 % (1,5 ml) y agua (4,5 ml). El filtrado de la suspensión resultante se evaporó a continuación y se destiló el producto, 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino) quinoleina, punto de ebullición 188-191° a 0,08 mm que es idéntico a la substancia descrita en el



1968

240633

ejemplo 2.

EJEMPLO 13

5 8-amino-5,6-dimetoxiquinoleina (16,5 g) y diclorhidra-
to de N-3-cloropropil-N'-metilpiperazina (19,1 g) se calen-
taron a reflujo en n-propanol (100 ml) durante 72 horas.
La mezcla de reacción se diluyó con agua y se alcalinizó con
hidróxido sódico. La base liberada se extrajo con cloroformo
10 y el extracto se secó y destiló. Pasó una fracción de ca-
beza de 8-amino-5,6-dimetoxiquinoleina sin alterar seguida
de la 5,6-dimetoxi-8-(3-N¹-metilpiperazinopropilamino)quino-
leina que hierve a 210° a 0,15 mm. El triclorhidrato cris-
talizó desde metanol-etanol en agujas de color-rojo ladrillo
15 claro que fundieron con descomposición a 224-225°.

EJEMPLO 14

 8-amino-5,6-dimetoxiquinoleina (8,2 g), N-3-cloropro-
20 pil-N'-etoxicarbonilpiperazina (14,2 g) HCl 10N (6,1 ml)
y n-propanol (40 ml) se calentaron a reflujo durante 72 ho-
ras. El producto se aisló por el método descrito en el ejem-
plo 13 y destiló a 224-227° a 0,05 mm. El diclorhidrato de
5,6-dimetoxi-8-(3-N'-etoxicarbonilpiperazinopropilamino)qui-
25 noleina cristalizó de isopropanol en agujas rojo ladrillo.
La sal absorbe agua de cristalización y funde dudosamente a
110-112°.

EJEMPLO 15



240633

El triclorhidrato (2 g) de 5,6-dimetoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)-quinoleina, preparado por el método del ejemplo 13, agua (6 ml) y ácido clorhídrico concentrado (4ml) se calentaron a reflujo durante 8 horas. La concentración de la mezcla de reacción a sequedad dió lugar a un sólido, que cristalizó desde etanol acuoso (10 % de agua v/v) en agujas rojo ladrillo claro. Esta substancia, el triclorhidrato de 5,6-dihidroxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)-quinoleina, fundió a 232-235° con descomposición.

10

EJEMPLO 16

Se preparó para su empleo en el mismo día una solución disolviendo triclorhidrato de 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleina (50 mg.) en agua 1) ml).

15

EJEMPLO 17

Se llenaron cápsulas duras de gelatina con triclorhidrato de 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleina (15 mg por cápsula).

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 22 de Marzo de 1.957, bajo el número 9418/57, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

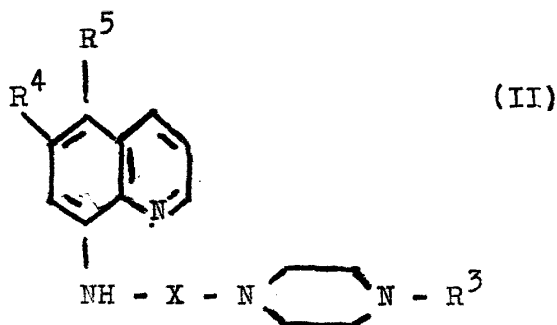
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España,

30

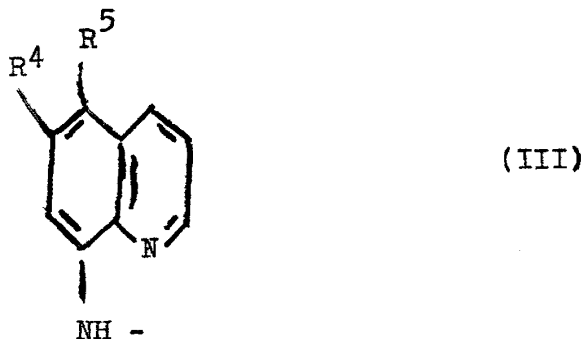


son los siguientes:

1ª.- Un método de preparación de compuestos de quinoleina de fórmula general (II)



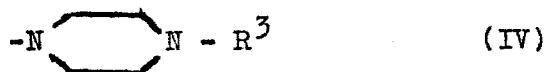
(en la que R^4 es un grupo alcoxilo que tenga de uno a cuatro
 5 átomos de carbono, R^5 es hidrógeno o un grupo alcoxilo que
 tenga de uno a cuatro átomos de carbono, R^3 es un grupo al-
 quilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono o un grupo
 alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxilo tenga de uno a
 cuatro átomos de carbono y X es una cadena hidrocarbonada ali-
 10 fática lineal o ramificada que tenga de dos a ocho átomos de
 carbono), y sales de los mismos por adición de ácido, que
 comprende la reacción de una amina sustituida de fórmula A-
 X-Y con una amina de la fórmula H-B en cuyas fórmulas A y B
 son diferentes y cada una representa bien un radical 8-quinolei-
 15 lamino de fórmula general (III)



240633'



o un radical piperazino de la fórmula general (IV)



e Y es halógeno o un grupo de reactividad análoga como un grupo alcanosulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo), aralcanosulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo) o aranosulfonilo (por ejemplo p-toluensulfonilo), seguido si se desea, de la liberación de la base libre y de la conversión de la última en una sal por adición de ácido.

2º.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 1, que comprende la hidrólisis ácida de un compuesto de fórmula general (II) dando un compuesto que tenga 1 ó 2 grupos hidroxilo en lugar de grupos alcoxilo unidos al núcleo de quinoleína, seguida si se desea de la liberación de la base libre y conversión de la última en una sal por adición de ácido.

3º.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende la reducción con un agente reductor energético (por ejemplo hidruro de litio y aluminio) de un compuesto quinoleínico en el que R^3 es un grupo alcoxicarbonilo dando un compuesto quinoleínico en el que R^3 es un grupo metilo, seguida si se desea de la liberación de la base libre y de la conversión de la última en una sal por adición de ácido.

4º.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 para la preparación de 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleína y sales de la misma por adición de ácido.

5º.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 para la preparación de 6-etoxi-8-(3-N'-



240633

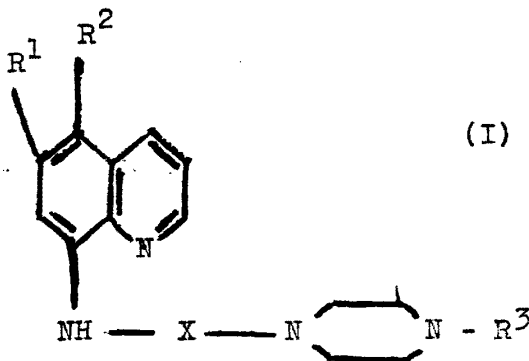
metilpiperazinopropilamino)quinoleina y sales de la misma por adición de ácido.

6º.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3 para la preparación de 6-hidroxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleina y sales de la misma por adición de ácido.

7º.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 2 para la preparación de 6-hidroxi-8-(3-N'-etilpiperazinopropilamino)-quinoleina y sales de la misma por adición de ácido.

8º.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3 para la preparación de 6-hidroxi-8-(6-N'-metilpiperazinoxilamino)quinoleina y sales de la misma por adición de ácido.

9º.- Un método para la fabricación de una preparación farmacéutica antiprotozoaria que comprende la adición de un compuesto de la fórmula general (I)



en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan grupos hidroxilo o grupos alcoxilo teniendo cada uno de 1 a 4 átomos de carbono y R^2 puede ser asimismo hidrógeno, R^3 es un grupo alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo al-



UN 1958

240633

coxicarbonilo en el que el grupo alcoxilo tenga de uno a 4 átomos de carbono y X es una cadena alifática hidrocarbonada lineal o ramificada que tenga de 2 a 8 átomos de carbono, o una sal del mismo por adición de ácido, a un excipiente apropiado para ellos.

10^o. - Un método para la fabricación de una preparación farmacéutica antiprotozoaria que comprende la mezcla de 6-metoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)-quinoleina, o una sal de la misma por adición de ácido, con un excipiente apropiado para ellos.

15^o. - Un método para la fabricación de una preparación farmacéutica antiprotozoaria que comprende la mezcla de 6-etoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleina o una sal de la misma por adición de ácido, con un excipiente apropiado para ellos.

20^o. - Un método para la fabricación de una preparación farmacéutica antiprotozoaria, que comprende la mezcla de 6-hidroxí-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinoleina, o una sal de la misma por adición de ácido, con un excipiente apropiado para ellos.

25^o. - Un método para la fabricación de una preparación farmacéutica antiprotozoaria que comprende la mezcla de 6-hidroxí-8-(3-N'-etilpiperazinopropilamino)quinoleina, o una sal de la misma por adición de ácido, con un excipiente apropiado para ellos.

30^o. - Un método para la fabricación de una preparación farmacéutica antiprotozoaria que comprende la mezcla de 6-hidroxí-8-(6-N'-metilpiperazinoxilamino)quinoleina o una sal de la misma por adición de ácido con un excipiente apropiado para ellos.

240633



15º.- Un método para la preparación de compuestos de quinoleína.

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

5 Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

19 JUN 1953

P. A.

Alberto de Elzabur
Per Piden

LC.