

AÑO 1959

Expediente núm.



247903

# 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 Londres, Inglaterra,  
calle de ..... núm. ....

por:

«UN METODO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS QUINOLEINICOS»

Nº 13541

Agente Sr. Elizaburu

- 2 ABR. 1959



P.- 18.046

A 94 + A 95

247953

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

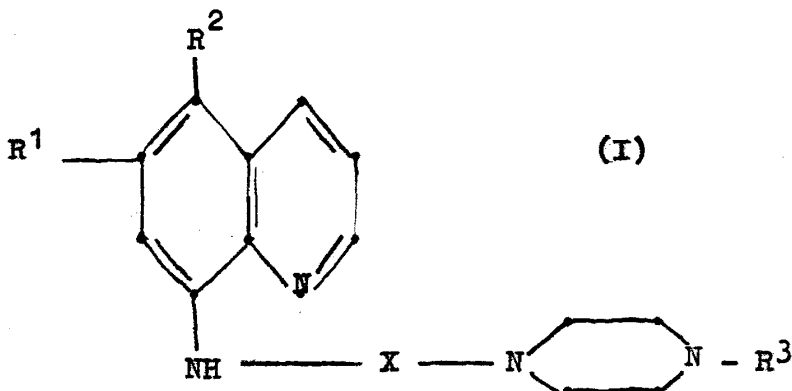
por VEINTE años

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

"UN METODO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS QUINOLEINICOS"

La presente invención se refiere a derivados de quinolina y a su fabricación.

Se ha encontrado que los compuestos de quinolina de la fórmula (I) y sus sales de adición ácidas presentan actividad en animales experimentales contra especies de Leishmania infecciosas para el hombre.





247953

En esta fórmula  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan grupos hidroxilo o alcoxi cada uno de los cuales tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y  $R^2$  puede ser también un átomo de hidrógeno,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y que lleva un grupo hidroxilo por lo menos sobre un átomo de carbono distinto del adyacente al anillo piperazina, y X es una cadena hidrocarbonada alifática, normal o ramificada, que tiene de tres a siete átomos de carbono, a condición de que, cuando  $R^1$  es un grupo metoxi y  $R^2$  y  $R^3$  son los dos átomos de hidrógeno, X tiene que ser distinto de un grupo hexametileno sin ramificar.

El compuesto 6-metoxi-8-(6-piperazinohexilamino)quinolina se ha descrito anteriormente y se ha ensayado contra la malaria, resultando con una actividad 10 veces menor que la de la primaquina, pero no hay referencia de otros ensayos. No se reivindica en la presente solicitud.

Los compuestos de la fórmula (I) que tienen  $R^1$  o  $R^2$  como un grupo hidroxilo se preparan convenientemente por hidrólisis ácida de los correspondientes alcoxi-compuestos. Estos alcoxi-compuestos están constituidos por un grupo 8-quinolinilamino, una cadena alquilo, un grupo piperazino y si se quiere, un grupo hidroxialquilo, y se preparan uniendo estas porciones por reacciones de condensación sucesivas entre las aminas adecuadas y agentes de alquilación. Los agentes de alquilación son derivados de la cadena alquilo o del grupo hidroxialquilo que contienen un átomo de halógeno o un grupo reactivo tal como un grupo hidrocarburo-sulfonilo (por ejemplo un grupo metano-sulfonilo, bencil-sulfonilo o p-toluenosulfonilo), y los derivados alquilantes del grupo hidroxialquilo incluyen óxidos de alquilo que tienen dos o tres átomos en el anillo.



ABR. 1959

# 247953

El grupo piperazino puede estar en esta fase sustituido en la posición N' con un grupo alcóxicarbonilo, que se elimina posteriormente del producto de condensación por hidrólisis alcalina, dando un compuesto que tiene  $R^3$  como un átomo de hidrógeno. Estas 8-N'-alcóxicarbonilpiperazinoalquilaminoquinolinas están descritas y reivindicadas en la patente No. 240.633.

La presente invención prevé que la condensación final puede hacerse en cualquiera de los tres átomos de nitrógeno en la cadena lateral de la molécula. Así:

(a) una 8-aminoquinolina puede condensarse con un agente alquilante derivado de una N-alquil-N'- $R^3$ -piperazina o una N-alquil-N'-alcóxi carbonilpiperazina, o

(b) una N- $R^3$ -piperazina o una N-alcóxicarbonilpiperazina puede condensarse con un agente alquilante derivado de una 8-alquil-aminoquinolina, o

(c) una 8-piperazinoalquilaminoquinolina puede condensarse con un agente alquilante derivado de un grupo hidroxialquilo, seguido de la eliminación por hidrólisis alcalina del grupo alcóxi carbonilo, si está presente.

Si se desea, la base libre de la fórmula (I) puede liberarse del medio de reacción y puede convertirse también en una sal de adición ácida.

La presente invención, en otro aspecto, proporciona preparaciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I) o sales de adición de los mismos, y proporciona también el método para la fabricación de dichas preparaciones farmacéuticas.

Los siguientes ejemplos (en los cuales todas las temperaturas se dan en grados centígrados) ilustran la invención.



247953

EJEMPLO I

Se calientan a reflujo durante 16 horas 6-metoxi-8-  
[3-N'-etoxicarbonilpiperazino propilamino]-quinolina (2,8  
gramos), hidróxido potásico (6 gr.) disuelto en agua (6 ml.)  
5 y metanol (56 ml.). La solución se decanta del sólido y se  
separa el metanol por destilación. Se añade agua sobre el re-  
siduo y el aceite liberado se aísla con éter y se convierte  
en el tri-hidrocloreuro de 6-metoxi-8- [3-piperazinopropilami-  
no] quinolina, que cristaliza de metanol en hojitas anaranja-  
10 das. Esta sal se convierte rápidamente en hidrato por exposi-  
ción al aire y funde a 225-227° con descomposición.

Se ha preparado del mismo modo el trihidrocloreuro de  
6-etoxi-8- [3-piperazinopropilamino] quinolina, que cristali-  
za de etanol en agujas microscópicas anaranjado-amarillentas,  
15 con punto de fusión 229-231°, con descomposición, a partir de  
6-etoxi-8-(3-N'-etoxicarbonilpiperazinapropilamino)-quinolina.

EJEMPLO II

Se calientan a reflujo durante 48 horas 6-etoxi-  
20 8-aminoquinolina (4,45 gr.), dihidrocloreuro de N-2-cloropro-  
pilpiperazina (5,6 gr.) y propanol normal (25 ml.). Se añade  
luego agua y la solución se alcaliniza con hidróxido sódico.  
La base liberada se aísla con éter y se distribuye entre un  
amortiguador citrato (pH 3,85) y cloroformo. La capa clorfó-  
25 mica contiene 6-metoxi-8-aminoquinolina. La capa acuosa se  
alcaliniza y la base liberada se disuelve en 3 equivalentes  
de ácido clorhídrico diluido. La solución se evapora a seque-  
dad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza de etanol  
seco formando cristales anaranjados de trihidrocloreuro de 6-  
30 etoxi-8- [2-piperazino-1-metiletilamino] -quinolina, con punto



247953

de fusión 203-207°, con descomposición .

EJEMPLO III

Se calientan a reflujo en atmósfera de nitrógeno duran-  
 te 72 horas 5:6-dimetoxi-8-aminoquinolina (15,7 gr.), dihidro-  
 bromuro de N-3-bromopropilpiperazina (22,4 gr.) y propanol  
 normal (100 ml.). La mezcla de reacción se disuelve en agua  
 y se alcaliniza, y la base que queda en libertad se separa con  
 éter, se seca y se destila. Hay una fracción de cabeza del ma-  
 terial de partida seguido del producto, 5:6-dimetoxi-8- [ 3-N'-  
 piperazinopropilamino ] quinolina, que destila a 220°, a 0,2 mm.  
 El trihidrocloruro es un sólido higroscópico de punto de fu-  
 sión bajo, de color rojo ladrillo.

EJEMPLO IV

Se calientan a reflujo durante 2 horas N-2-hidroxietil-  
 piperazina (39 gr.), clorobromuro de trimetileno (31,5 gr.) y  
 benceno seco (200 ml.). Después de enfriar, se separa la capa  
 bencénica y se extrae con HCl 3N (3 x 60 ml.). La adición de  
 NaOH 10N al extracto ácido, libera un aceite básico, que se  
 separa con éter, se seca y se destila rápidamente en alto va-  
 cio. La N-3-cloropropil-N'-2-hidroxietilpiperazina destila a  
 95-96° a 0,01 mm;  $n_D^{18}$  1,5067. Esta sustancia (5,2 gr.), hidro-  
 cloruro de 6-metoxi-8-aminoquinolina (5,7 gr.) y propanol nor-  
 mal (45 ml.) se calientan a reflujo durante 72 horas. Luego  
 se añade agua, seguido de álcali, y el producto básico que que-  
 da así en libertad se aísla con éter, se seca y se destila.  
 Después de una pequeña fracción de cabeza de 6-metoxi-8-amino-  
 quinolina, el producto, 6-metoxi-8 [ 3-N'-(2-hidroxietil)pi-  
 perazinopropilamino ] quinolina, destila a 233-238° bajo 0,05 mm.  
 con buen rendimiento. La base se disuelve en suficiente HCl- N  
 para formar un trihidrocloruro, y el residuo que queda después



247953

de evaporar el agua, se cristaliza de etanol que contiene 5% de agua. El trihidrocloruro forma placas de color naranja del dihidrato, que funden con descomposición a 221-222°.

EJEMPLO V

5 Se disuelve piperazina anhidra (10,3 gr.) en benceno caliente (103 ml. y se añade lentamente 6-metoxi-8-[3-cloro-propilamino] quinolina (5,74 gr.). La mezcla se calienta a reflujo durante 22 horas, se enfría y se extrae con ácido acético 2 N. El extracto se alcaliniza con hidróxido sódico  
10 y el aceite liberado se aísla con éter. El extracto etéreo se lava con agua cuatro veces, se seca y se evapora. La base residual se disuelve en tres equivalentes de ácido clorhídrico diluido, la solución se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo se cristaliza de metanol. El producto forma  
15 agujas naranja-amarillentas de trihidrocloruro de 6-metoxi-8-[3-piperazino propilamino] quinolina, que funde con descomposición a 232-233° y es idéntico al producto descrito en el Ejemplo I.

EJEMPLO VI

20 Se calientan en un baño a 130° durante 6 horas 6-metoxi-8 [3-cloro-propilamino] quinolina (5 gr.) y N-3-hidroxi-propilpiperazina (4,3 gr.). El fundido se disuelve en ácido clorhídrico diluido, la solución se alcaliniza y la base que queda en libertad se extrae con éter. El extracto  
25 etéreo se lava con agua y se seca, se evapora el éter y el residuo se destila a 0,01 mm. La 6-metoxi-8-[3-N-(3-hidroxi-propil)piperazinopropil-amino] quinolina destila a 233° y se convierte en el trihidrocloruro que cristaliza de etanol que contenga 12 % de agua en volumen, formando agujas  
30 prismáticas de color anaranjado-amarillento, con punto de

247953



fusión 234-236°, con descomposición .

#### EJEMPLO VII

5 Se dejan en solución en metanol (36 ml.), durante 4 días,  
6-metoxi-8- [ 3-piperazinopropilamino ] quinolina (3,6 gr.) y óxi-  
do de propileno (1,06 gr.) La evaporación del disolvente y la  
destilación del residuo da un rendimiento elevado de 6-metoxi-  
8- [ 3-N'-(2-hidroxi-propil)piperazinopropilamino ] quinolina, que  
10 hierve a 241° a 0,09 mm. La base se disuelve en suficiente HCl  
N para formar un trihidrocloruro y el residuo que queda después  
de evaporación del agua se recristaliza de etanol que contenga  
15% de agua. El trihidrocloruro forma agujas de color amarillo  
intenso, con punto de fusión 238-240° con descomposición.

15 Se prepara del mismo modo, partiendo de 6-metoxi-8-  
[ 6-piperazino hexilamino ] quinolina y óxido de propileno, 6-me-  
toxi-8- [ 6-N'-(2-hidroxi-propil)piperazino hexilamino ] -quinolina,  
con punto de ebullición 265-266° a 0,05 mm., que cristaliza en  
el colector, y se recristaliza de acetato de etilo resultando  
20 prismas blancos, con punto de fusión 108-110°, y el trihidro-  
cloruro, que cristaliza de etanol en prismas naranja-amarillen-  
tos, con punto de fusión 202-204°, con descomposición.

#### EJEMPLO VIII

25 Una solución de 6-metoxi-8- [ 2-piperazino-1-metiletila-  
mino ] -quinolina (6,3 gr.) en metanol (63 ml.) se enfría en  
hielo y se trata con óxido de etileno (1,4 gr.). La solución se  
deja a la temperatura ambiente durante 4 días y luego se desti-  
la. El producto, 6-metoxi-8- [ 2-N'-(2-hidroxi-etil)piperazino-1-  
metiletilemino ] quinolina, destila a 246-252° a 0,08 mm. Esta  
30 base se disuelve en tres equivalentes de ácido clorhídrico di-

247953



luido y la solución se evapora a sequedad bajo presión reducida. La goma que queda como residuo se cristaliza de metanol formando agujas pequeñas amarillentas del trihidrocloruro que funden a 214-216° con descomposición.

5 La 6-metoxi-8- [ 6-N'-(2-hidroxietyl)piperazinohexilamino ] -quinolina, que hierve a 278° a 0,15 mm., y el trihidrocloruro, que cristaliza de etanol que contenga 2,5 % de agua en volumen, en forma de agujas anaranjadas, con punto de fusión 218-220°, con descomposición, se han preparado del mismo modo a partir de 6-metoxi-8- [ 6-piperazinohexilamino ] quinolina y óxido de etileno.

10 El trihidrocloruro de 5:6-dimetoxi-8- [ 3-N'-(2-hidroxietyl)piperazino propilamino ] quinolina, que cristaliza de etanol en pequeñas agujas hidratadas, delicuescentes, color rojo ladrillo, con punto de fusión de 80°, aproximadamente, se ha preparado del mismo modo partiendo de 5:6-dimetoxi-8- [ 3-N'-piperazino propilamino ] quinolina y óxido de etileno. La base no se ha destilado sino que se ha disuelto directamente en tres equivalentes de HCl N.

#### EJEMPLO IX

25 Se calentaron a reflujo durante 7 horas 6-metoxi-8- [ 3-piperazino propilamino ] quinolina (2,4 gr.), preparada según el ejemplo 1, agua (9 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (6 ml.), y la solución se evaporó luego a sequedad bajo presión reducida. El residuo cristalino rojo se recristalizó de alcohol acuoso al 85%, formando agujas rojas lisas de trihidrocloruro de 6-hidroxi-8- [ 3-piperazino propilamino ] quinolina, que sinteriza a 140° pero no tiene punto de fusión definido.



248

247953

5 Se calentaron a reflujo durante 6 horas trihidrocloruro de 6-metoxi-8- [ 3-N'-(2-hidroxi-propil) piperazinopropilamino ] -quinolina (3 gr.), obtenido de acuerdo con el Ejemplo 8, agua (9 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (6 ml.). La evaporación de la solución a sequedad deja una goma roja que se cristaliza de etanol. Se separan agujas pequeñas de color anaranjado amarillento del trihidrocloruro de 6-hidroxi-8- [ 3-N'-(2-hidroxi-propil) piperazinopropilamino ] quinolina, de punto de fusión 216-218°, con descomposición.

10 Se calienta a reflujo con ácido clorhídrico 5 N (16 ml.) durante 16 horas, 6-metoxi-8- [ 6-piperazinoxilamino ] quinolina (2 gr.). Se separa por destilación a presión reducida el agua y el exceso de ácido, con lo cual queda un residuo cristalino de trihidrocloruro de 6-hidroxi-8- [ 6-piperazinoxilamino ] quinolina de punto de fusión poco definido.

EJEMPLO X

20 Una solución de 6-metoxi-8- [ 3-piperazinopropilamino ] quinolina (3 gr.) y glicidol (0,81 gr.) en etanol (30 ml.) se deja durante 4 días a la temperatura ambiente y luego se evapora. El residuo se extrae con cloroformo y la evaporación del extracto deja una base que se convierte en el trihidrocloruro. Esta sal, trihidrocloruro de 6-metoxi-8 [ 3-N'-(2,3-dihidroxi-propil) piperazinoxilamino ] quinolina, cristaliza de metanol en prismas amarillos que funden a 237-239° con descomposición.

EJEMPLO XI

30 Una solución de 6-metoxi-8- [ 4-piperazinoxilamino ] -quinolina (2,5 gr.) en metanol (25 ml.) se enfría a 0° y se trata con óxido de etileno (0,52 gr.). La solución se mantiene

247953

2 AB



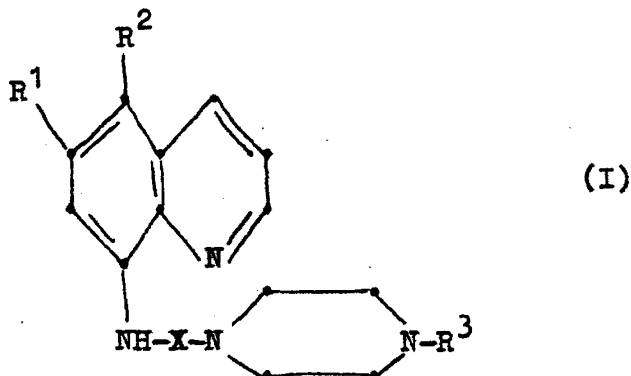
a la temperatura ambiente durante 5 días y luego se destila. El producto, 6-metoxi-8-[4-N'-(2-hidroxietil)piperazinobutilamino]quinolina, que hierve a 232-235° a 0,02 mm., se convierte en el trihidrocloruro, con punto de fusión 226-227°.

5 Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 17 de Marzo de 1.958, núm. 8547/58, 31 de Marzo de 1.958, núm. 10.194/58, 24 de Julio de 1.958, núm. 23.924/58 y 24 de Julio de 1.958, núm. 23.925/58, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1º.- Un método para la fabricación de compuestos quínicos de la fórmula (I) y sus sales de adición



30 en cuya fórmula R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan grupos hidroxilo o alcoxi, cada uno de los cuales tiene de uno a cuatro átomos de carbono y R<sup>2</sup> puede representar también un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo

247953



alquilo que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y lleva un grupo hidroxilo por lo menos sobre uno de los átomos de carbono distintos del adyacente al anillo piperazina, y X es una cadena hidrocarbonada alifática, normal o ramificada, que tiene de tres a siete átomos de carbono, a condición de que, cuando R<sup>1</sup> es un grupo metoxi y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos átomos de hidrógeno, X debe ser distinto de un grupo hexametileno no ramificado, que comprende: (1) la preparación de compuestos que tienen R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup> como un grupo hidroxilo por la hidrólisis ácida de los alcoxicompuestos correspondientes; y (2) la preparación de compuestos que tienen R<sup>1</sup> como grupo alcoxi y R<sup>2</sup> como átomos de hidrógeno o un grupo alcoxi, por reacciones de condensación entre: (a) una 8-aminoquinolina y un agente alquilante derivado de una N-alquil-N'-R<sup>3</sup>-piperazina o una N-alquil-N'-alcoxycarbonilpiperazina, o (b) una N-R<sup>3</sup>-piperazina o una N-alcoxycarbonilpiperazina y un agente alquilante derivado de una 8-alquilamino quinolina, o (c) una 8-piperazinoalquilaminoquinolina y un agente alquilante derivado de un grupo hidroxialquilo, seguido de la eliminación por hidrólisis alcalina del grupo alcoxycarbonilo, si está presente; y, si se desea, (3) la liberación de la base libre de la fórmula (I) del medio de reacción y, si se desea, (4) la transformación de la base libre de la fórmula (I) en una sal de adición ácida.

2<sup>a</sup>.— Un método según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el agente alquilante derivado de un grupo hidroxialquilo es óxido de etileno, óxido de propileno o glicidol.

3<sup>a</sup>.— Un método según se reivindica en la reivindicación

247953<sup>2</sup>



ción 1 para la preparación de 6-etoxi-8- [3-piperazino-propilamino] quinolina.

4<sup>a</sup>.- Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de 6-metoxi-8- [3-N<sup>1</sup>-(2-hidroxipropil)-piperazino-propilamino] quinolina.

5 5<sup>a</sup>.- Un método para la preparación de compuestos de la fórmula (I) que tiene R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup> como un grupo hidroxilo, por la hidrólisis ácida de los correspondientes alcoxi compuestos, cuando se preparan por el método reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2.

10 6<sup>a</sup>.- Un método para la preparación de 6-hidroxi-8- [6-piperazino-hexilamino] quinolina por hidrólisis ácida de 6-metoxi-8- [6-piperazino-hexilamino] quinolina.

15 7<sup>a</sup>.- Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seguido de la separación de la base libre de la fórmula (I) del medio de reacción.

8<sup>a</sup>.- Un método según se reivindica en la reivindicación 7, seguido de la transformación de la base libre de la fórmula (I) en una sal de adición ácida.

20 9<sup>a</sup>.- Un método para la fabricación de compuestos quinoléinicos.

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

25 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

- 2 ABR 1959

P.A.  
*[Handwritten signature]*