

248301

19 DIC. 1958



P.- 18.101

Case A96

248301

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

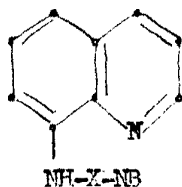
a nombre de THE WILCOX FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE QUINOLINA"

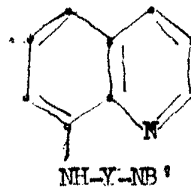
La presente invención se refiere a un nuevo método para la fabricación de derivados de quinolina.

De acuerdo con la presente invención, se preparan derivados de quinolina de la fórmula general (I) por reducción de un compuesto de fórmula general (II) con hidruro de aluminio y litio o con un reactivo de potencia reductora análoga

5



(I)



(II)

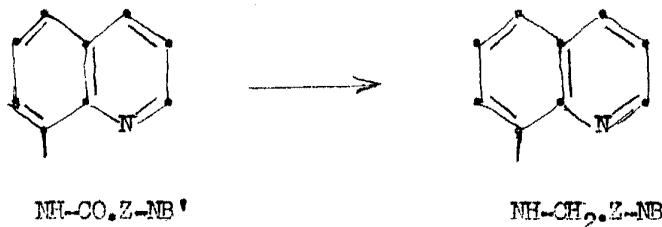


# 248301

En estas fórmulas y en las siguientes, X es un radical de fórmula  $-\text{CH}_2.\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2.\text{Z}-$ ,  $-\text{Z}.\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2.\text{Z}.\text{CH}_2-$ , Y es respectivamente un radical de fórmula  $-\text{CO}.\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}.\text{Z}-$ ,  $-\text{Z}.\text{CO}-$  o  $-\text{CO}.\text{Z}.\text{CO}-$ , Z es una cadena hidrocarbonada alifática normal o ramificada que tiene, por ejemplo, de uno a diez átomos de carbono, NB es lo mismo que NB' o el producto de la reducción de NB' que acompaña a la reducción de Y, NB' es un grupo amino primario, secundario o terciario (por ejemplo un grupo alquilamino, dialquilamino, piperolidino, piperidino, morfolino o piperazino, sustituido o sin sustituir), y uno o más de los átomos de carbono del residuo quinolina pueden llevar, si se desea, un sustituyente (por ejemplo, un alcoxi-grupo).

El método se ilustra por la siguiente secuencia de fórmulas:

(i)



(ii)



(iii)



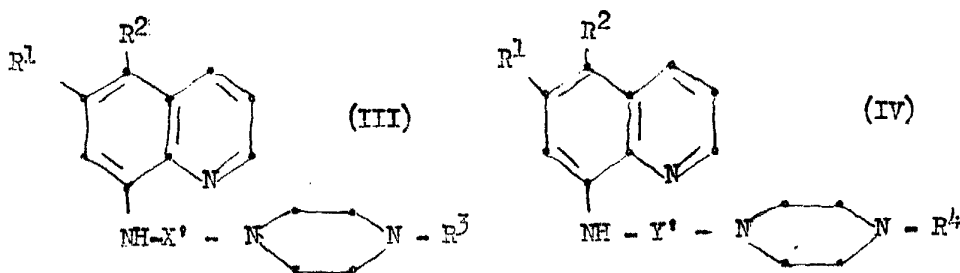
De acuerdo con la presente invención, en un aspecto particular, se



248301

preparan compuestos de quinolina de fórmula general (III) que tienen actividad antiprotozoaria, especialmente contra especies Leishmania y Trypanosoma cruzi, por reducción de un compuesto de fórmula general (IV) con hidruro de aluminio y litio o con un reactivo de poder reductor análogo.

5



10

En estas fórmulas X' e Y' tienen de 3 a 7 átomos de carbono cada una y, por lo demás, significan lo mismo que X e Y, respectivamente, R<sup>1</sup> es un alcoxi grupo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un alcoxi grupo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, cada uno de los cuales, aparte del adyacente al anillo piperazina, puede llevar un grupo hidroxilo, y R<sup>4</sup> tiene los valores de R<sup>3</sup> y puede ser también un grupo alcoxi carbonilo, alcanilo o alcoxi carbonil alquilo en el que el grupo alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo alcanilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

15

20

Cuando R<sup>4</sup> es un grupo alcoxycarbonilo, este grupo se reduce por el método de la presente invención, pasando a un grupo metilo; análogamente, un grupo alcanilo se reduce a grupo alquilo, y un grupo alcoxycarbonilalquilo se reduce a un grupo hidroximetilalquilo.

25

Se han preparado ya algunos compuestos comprendidos dentro de la fórmula general (I) por la reacción de una 8-halógenalquilaminoquinolina con amina o por la reacción de una 8-aminoquinolina con una N-halógenalquilamina. El método de la presente invención ofrece diversas ventajas con relación a los



248301

métodos hasta ahora utilizados:

(a) hace fácilmente accesibles los compuestos de fórmula general (I) que tienen los grupos quinolilamino y NR unidos por una cadena de cuatro o cinco átomos de carbono de longitud (excluyendo las cadenas laterales) y los compuestos en los que X es  $-(CH_2)_4-$  se preparan con especial facilidad por reducción de compuestos en los que Y es  $-CO-(CH_2)_2-CO-$ : los métodos usados anteriormente dan rendimientos extremadamente pequeños de tales productos; (b) proporciona fácilmente compuestos de fórmula general (I) que tienen los grupos quinolilamino y NR unidos por una cadena de dos o seis átomos de carbono: los métodos empleados anteriormente dan a veces, rendimientos bastante pobres de dichos productos; (c) proporciona compuestos de fórmula general (I) en los que X está asimétricamente ramificado, teniendo una estructura no ambigua: algunos de los métodos anteriormente utilizados, dan compuestos de estructura ambigua. Los productos intermedios necesarios para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X tiene más de tres átomos de carbono por el método de la presente invención, son generalmente más accesibles que los requeridos por los métodos anteriormente utilizados. En general, la presente invención proporciona un método excelente para la preparación de productos puros con buenos rendimientos.

Los ejemplos que se describen a continuación (en los que todas las temperaturas se expresan en grados centígrados) ilustran la invención.

#### EJEMPLO 1

Se calientan a reflujo en benceno (200 ml.) durante 24 horas, 6-metoxi-8-(4-clorobutiramido)quinolina (49,3 gr.) y N-2-hidroxi-etilpiperazina (34,2 gr.). Después de enfriar, la solución bencénica se decanta y se extrae con ácido acético 2N (3 x 90 ml.). El extracto se alcaliniza y la base precipitada se aísla con benceno. La evaporación del disolvente deja 6-metoxi-8-(4-N'-(2-hidroxi-etil)piperazino-1-oxibutilamino) quinolina en forma de goma que cristaliza por absorción de agua.



248301

La amida seca (13,3 gr.) se disuelve en tetrahidrofurano seco (133 ml.) y la solución se agrega durante 20 minutos sobre una suspensión agitada de hidruro de aluminio y litio (2,5 gr.) en tetrahidrofurano (72 ml.). La mezcla de reacción se agita durante otras 2 horas más a 40-50° y luego se enfría y se descompone por adición sucesiva de agua (2,5 ml.), hidróxido sódico acuoso al 15% (2,5 ml.) y agua (7,5 ml.). La solución en tetrahidrofurano se separa por filtración, se seca y se destila, hay una pequeña fracción de cabeza de 6-metoxi-8-aminoquinolina, formada probablemente por escisión de la clorobutiramida en la fase de condensación, seguida de un buen rendimiento de 6-metoxi-8-(4-N'-(2-hidroxi-etil)piperazino butilamino)quinolina a 248-249° a 0,5 mm. El trihidrocloruro forma hojitas de color amarillo intenso, con punto de fusión 225-227°, con descomposición.

#### EJEMPLO 2

Se calientan a reflujo durante 2 horas 6-metoxi-8-aminoquinolina (preparada a partir de 30 gr. del hidrocloreuro), cloruro de 5-bromo valerilo (29,1 gr.), carbonato sódico anhidro (22 gr.) y acetona (260 ml.). La solución acetónica se separa por filtración y se evapora a sequedad, dejando un residuo de 6-metoxi-8-(5-bromovalerámico)quinolina, que cristaliza de alcohol en prismas percos, con punto de fusión 115-117°.

Esta bromo-amida (13,6 gr.) y N-metilpiperazina (6 gr.) se calientan en baño de vapor durante 4 horas. El fundido se disuelve en ácido clorhídrico 2N y el producto básico se libera de la solución, añadiendo amoníaco y se extrae con benceno, con lo cual queda un residuo viscoso. La evaporación del extracto bencénico da un aceite que cristaliza al enfriar. Este compuesto, 6-metoxi-8-(5-N'-metilpiperazino-1-oxopentilamino)quinolina, funde a 83° cuando se recristaliza de ciclohexano.

Una solución de esta amida (27,5 gr.) en éter (550 ml.) se añade sobre una suspensión agitada de hidruro de aluminio y litio (5,9 gr.) en éter seco (120 ml.) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas.



248301

Se añaden sucesivamente, por a poco, con agitación, agua (5,9 ml.), hidróxido  
sódico acuoso al 15 N (5,9 ml.) y agua (17,7 ml.). Se separa la solución eté-  
rea, se evapora y se destila en vacío. El producto 6-metoxi-8-(5-N'-metilpi-  
perazino)quinolina hierve a 200-205° a 0,01 mm. Una solución del  
5 destilado en tres equivalentes de HCl N se evapora a sequedad a la temperatura  
ambiente en vacío y el residuo se cristaliza de metanol formando agujas de co-  
lor amarillo intenso del trihidrocloruro, con punto de fusión 236-238° con des-  
composición.

### EJEMPLO 3

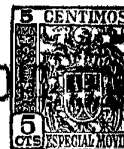
10 Se prepara 6-metoxi-8-(6-bromocaproamido)quinolina a partir de clo-  
ruro de 6-bromocaproilo por el método del Ejemplo 2, y se cristaliza de etanol  
que contenga 10% de agua (volumen/volumen) en forma de agujas, con punto de  
fusión 67-69°.

15 Este bromo-amida (18 gr.) se añade gradualmente sobre una solución  
caliente, agitada de piperazina anhidra (17,2 gr.) en benceno seco (150 ml.).  
La mezcla se hierve a reflujo durante 4 horas, se enfría, se filtra del hidro-  
cloruro de piperazina y se evapora a sequedad. El sólido que queda como re-  
siduo se lixivia con agua y se filtra para separar un sólido gelatinoso. El  
filtrado se extrae varias veces con cloroformo y los extractos se evaporan.  
20 El residuo se cristaliza de éter resultando 6-metoxi-8-(6-piperazino-1-oxohe-  
nilamido)quinolina en forma de prismas incoloros, con punto de fusión 101-  
102°.

25 Esta amida (12 gr.), disuelta en tetrahidrofurano seco (150 ml.),  
se añade en un plazo de 20 minutos sobre una solución hirviente de hidruro de  
aluminio y litio (4 gr.) en éter (150 ml.). La mezcla de reacción se agita  
a reflujo durante 4 horas y se enfría. Se añaden gota a gota agua (4 ml.),  
hidróxido sódico 5 N (4 ml.) y finalmente agua (10 ml.), y la mezcla se agita  
hasta que se ha descompuesto completamente el exceso de hidruro de aluminio y  
litio. La solución de éter-tetrahidrofurano se filtra para separar el mate-

248301

190



rial inorgánico insoluble y se evapora a sequedad. El aceite residual se destila dando 6-metoxi-8-(6-piperazinohexilamino)quinolina, en forma de aceite viscoso, con punto de ebullición 248-254° a 0,1 mm. El trihidrocloruro se prepara en agua con la cantidad teórica de ácido clorhídrico N. Después de evaporar el agua, se seca por destilación azeotrópica con cloroformo, y se cristaliza de etanol seco dando agujas delicuescentes de color naranja, con punto de fusión 156-158°. El dimaleato casi incoloro, preparado en etanol y cristalizado de este mismo disolvente, funde a 170-175°, después de sinterizar a 138-140°.

#### EJEMPLO 4

Se añade cloruro de 7-bromoheptanoilo (25 gr.) sobre una solución hirviente de 6-metoxi-8-aminoquinolina (17,4 gr.) en benceno (100 ml.) que contiene carbonato sódico anhidro (12 gr.). Después de una hora, la mezcla se filtra en caliente. El sólido que se separa del filtrado se recristaliza de metanol dando prismas incoloros, que funden a 109-111°, de 6-metoxi-8-(7-bromoheptanamido)quinolina. Esta bromoamida se hace reaccionar con N-metilpiperazina por el método del Ejemplo 2, dando 6-metoxi-8-(7-N'-metilpiperazino-1-oxoheptilamino)quinolina, que cristaliza de éter en agujas incoloras finas, que funden a 81°.

Esta amida (8,1 gr.) se añade durante 10 minutos a una solución agitada, calentada a reflujo, de hidruro de aluminio y litio (2,5 gr.) en éter seco (175 ml.) y se continúa la agitación y la ebullición durante 6 horas. El producto bruto, aislado según se describe en el Ejemplo 2, se destila y se recoge 6-metoxi-8-(7-N'-metilpiperazinoheptilamino)quinolina a 206-208°, a 0,01 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en agujas pequeñas de color naranja, con punto de fusión 232°, con efervescencia.

#### EJEMPLO 5

Se obtiene N-etoxicarbonil-N'-3-hidroxi-butilpiperazina, que hierve a 118-120° a 0,1 mm.,  $n_D^{24}$  1,4800, por condensación de N-etoxicarbonilpiper-

19D



248301

zina y 1-clorobutan-3-ol, y se hidroliza con hidróxido sódico acuoso pasando a N-3-hidrobutilpiperazina, con punto de ebullición 138-139° a 14 mm., que posteriormente cristaliza. Esta base se condensa con 6-metoxi-8-(3-cloropropionamido)quinolina por el método del Ejemplo 1, dando 6-metoxi-8-(3-N'-(3-hidrobutil)piperazino-1-oxopropilamino)quinolina, que funde a 160-162°, cuando se recristaliza de etanol. Esta amida se reduce por el método del Ejemplo 1 a 6-metoxi-8-(3-N'-(3-hidrobutil)piperazino propilamino)quinolina, que cristaliza de acetato de etilo en agujas casi blancas, con punto de fusión 109°. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en prismas de color amarillo intenso, con punto de fusión 241-242° con descomposición.

#### EJEMPLO 6

Se prepara, siguiendo el método del Ejemplo 5, la N-etoxicarbonil-N'-2-metoxietilpiperazina, con punto de ebullición 94-96° a 0,1 mm.,  $n_D^{25}$  1,4702, y N-2-metoxietilpiperazina, con punto de ebullición 94-95° a 14 mm.  $n_D^{25}$  1,4720.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 6-metoxi-8-(3-cloropropionamido)quinolina (13,2 gr.), N-2-metoxietilpiperazina (7,2 gr.), trietilamina (6 gr.) y benceno (20 ml.). La mezcla se enfría y se extrae con ácido clorhídrico 2 N. Después de tratamiento con carbón, se alcaliniza el extracto ácido y se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se lava una vez con agua, se seca y se evapora. El residuo, 6-metoxi-8-(3-N'-(2-metoxietil)piperazino-1-oxopropilamino)quinolina endurece en forma de sólido cristalino con punto de fusión 61-65°.

Esta amida se reduce por el método del Ejemplo 2 a 6-metoxi-8-(3-N'(2-metoxietil) piperazinopropilamino) quinolina, con punto de ebullición 240-250° a 0,1 mm. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en agujas de color amarillo intenso, con punto de fusión 232-234° con descomposición.

#### EJEMPLO 7

La N-etoxicarbonilpiperazina (31,6 gr.) y glicidol (22,2 gr.) reaco-



248301

cionan espontáneamente con desprendimiento de calor. Cuando la reacción ha cesado, se calienta la mezcla a 100° durante 2 horas y luego se destila.

La N-etoxicarbonil-N'-(2:3-dihidroxi-propil)-piperazina destila a 165-170° a 0,05 mm. y se hidroliza calentando a reflujo durante 7 horas con solución de hidróxido sódico al 10%. La N-(2:3-dihidroxi-propil) piperazina, destila a 138° a 0,04 mm. y solidifica por reposo.

Esta base (7,9 gr.), 6-metoxi-8-(4-clorobutiramido)-quinolina (13,75 gr.) y carbonato sódico anhidro (10,3 gr.) se calientan a reflujo en benceno durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se extrae con ácido acético diluido y el producto básico se libera del extracto añadiendo ácido y se aísla con cloroformo. El extracto cloroformico se seca y se evapora. El residuo está constituido por 6-metoxi-8-(4-N'-(2:3-dihidroxi-propil)-piperazino-1-oxobutilamino)quinolina, suficientemente pura para la operación siguiente. La base obtenida por reducción de esta amida por el método del Ejemplo 1, se convierte en el trihidrocloruro sin necesidad de destilación previa. La sal bruta se purifica hirviéndola con etanol y recristalizando el residuo que queda sin disolver, de metanol. El trihidrocloruro de 6-metoxi-8-(4-N'-(2:3-dihidroxi-propil) piperazino-butylamino)-quinolina forma hojitas de color amarillo-naranja, con punto de fusión 218-220° con efervescencia.

#### EJEMPLO 8

Una solución de hidrocloreuro de 6-metoxi-8-aminoquinolina (54,7 gr.) en agua (720 ml.) se añade sobre una mezcla agitada de hidróxido sódico N (720 ml.) y acetato de etilo (1440 ml.). La mezcla resultante se enfría a 5° y se trata durante 45 minutos con cloruro de 2-cloropropionilo (33,4 gr.). Después de agitar durante otros 30 minutos más, se separa la capa de acetato de etilo, se seca y se evapora. El residuo se extrae con petróleo hirviendo (punto de ebullición 60-80°). Al enfriar, el extracto deposita un material cristalino tosco que se recristaliza de metanol formando prismas blancos de 6-metoxi-8-(2-cloropropionamido)quinolina, punto de fusión 74-75°.



248301

Esta cloroamida se condensa con N-isopropilpiperazina por el método del Ejemplo 1. La 6-metoxi-8-(2-N'-isopropilpiperazino-2-metil-1-oxoetilamino)quinolina cristaliza de ciclohexano en hojitas blancas, punto de fusión 122-124°. Esta amida se reduce por el método del Ejemplo 4, a excepción de que la reacción se deja que transcurre durante 20 horas. La lentitud de la reacción se supone que es debida al efecto estérico del grupo metilo. El producto básico destila a 195-200° a 0,05 mm. y el trihidrocloruro de 6-metoxi-8-(2-N'-iso-propilpiperazino-2-metiletilamino)-quinolina cristaliza de metanol en placas amarillas de punto de fusión 232-234° con descomposición.

Se han preparado los siguientes compuestos partiendo de los reactivos apropiados por los métodos de los Ejemplos anteriores (según se indica).

9. 6-metoxi-8-(2-N'-metilpiperazino-1-oxoetilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza de benceno-petróleo (punto de ebullición 60-80°) en prismas blancos que funden a 113°. El trihidrocloruro de 6-metoxi-8-(2-N'-metilpiperazino etilamino)quinolina (Ejemplo 4) cristaliza de metanol en agujas de color naranja, que funden a 221-222° con descomposición.

10. 6-metoxi-8-(2-N'-etilpiperazino-1-oxoetilamino)quinolina (Ejemplo 1) funde a 102°. La 6-metoxi-8-(2-N'-etilpiperazinoetilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 212-214° a 0,4 mm., y el trihidrocloruro cristaliza de metanol en agujas prismáticas amarillas que funden a 230-231° con descomposición.

11. La 6-metoxi-8-(2-N'-(2-hidroxietil)piperazino-1-oxoetilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza de benceno en agujas blancas que funden a 113°. La 6-metoxi-8-(2-N'-(2-hidroxietil)-piperazinoetilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 255° a 0,07 mm., y el trihidrocloruro cristaliza de metanol que contiene 0,5 % de agua en agujas amarillas que funden a 224-226° con descomposición.

12. La 6-metoxi-8-(3-piperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 3) funde a 130°. La 6-metoxi-8-(3-piperazino-propilamino)-quinolina (Ejemplo 3), aceite amarillo viscoso, destila a 218-220° a 0,2 mm., y el trihidrocloruro

248301



cristaliza de etanol acuoso en placas naranja-amarillentas que funden a 232-233° con descomposición.

13. La 6-n-propoxi-8-(3-cloropropionamido)quinolina (Ejemplo 4) cristaliza de etanol en agujas blancas que funden a 124-126°. La 6-n-propoxi-8-(3-N'-metilpiperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 1), cuando cristaliza de ciclohexano funde a 101-102°. La 6-n-propoxi-8-(3-N'-metilpiperazinopropilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 200° a 0,05 mm., y el trihidrocloruro cristaliza de metanol en prismas color amarillo-anaranjado, que funden a 237-239° con descomposición.

14. La 5:6-dimetoxi-8-(3-cloropropionamido)quinolina (Ejemplo 2) cuando cristaliza de etanol, funde a 119°. La 5:6-dimetoxi-8-(3-N'-isopropilpiperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 2), cuando cristaliza de ciclohexano, funde a 80-81°. La 5:6-dimetoxi-8-(3-N'-isopropilpiperazinopropilamino)quinolina (Ejemplo 2) no se destiló; el trihidrocloruro cristaliza de metanol-etanol en agujas color rojo ladrillo que funden a 227-229° con descomposición.

15. La 6-metoxi-8-(3-N'-n-amipiperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza de ciclohexano en hojitas blancas de puntos de fusión 99-100°. La 6-metoxi-8-(3-N'-n-amipiperazinopropilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 239-244° a 0,08 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en agujas anaranjadas que se transforman lentamente en prismas amarillos, y de metanol, en agujas color amarillo intenso que funden a 230-232° con descomposición.

16. La 6-n-propoxi-8-(3-N'-(2-hidroxietil)piperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza de acetato de etilo en agujas color crema que funden a 126-127°. La 6-n-propoxi-8-(3-N'-(2-hidroxietil)piperazinopropilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza después de destilar el disolvente tetrahidrofurano, y cuando recristaliza de acetato de etilo, forma hojitas casi blancas que funden a 94-96°. El trihidrocloruro cristaliza de etanol que



248301

contenga 10% de agua (volumen/volumen) en agujas anaranjadas que funden a 232-234° con descomposición.

5 17. La 5:6-dimetoxi-8-(3-N'-(2-hidroxi-etil)piperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 2) cuando cristaliza de benceno-ciclohexano, funde a 102-104°. La 5:6-dimetoxi-8-(3-N'-(2-Hidroxi-etil)piperazino propilamino)quinolina (Ejemplo 1) no se destiló; la sal con ácido clorhídrico cristaliza de etanol en pequeñas agujas hidratadas deliquescentes de color rojo ladrillo que funden a 80°.

10 18. La 6-metoxi-8-(3-N'-(3-hidroxi-propil)piperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza de benceno-ciclohexano en hojitas blancas que funden a 132-133°. La 6-metoxi-8-(3-N'-(3-hidroxi-propil)piperazino-propilamino)quinolina (Ejemplo 1) destila a 233-237° a 0,01 mm., y el trihidro-cloruro cristaliza de etanol que contenga 12% de agua (volumen/volumen) en agujas prismáticas naranja-amarillentas que funden a 234-236° con descomposición.

15 19. La N-4-hidroxi-butilpiperazina (Ejemplo 5) destila a 157-159° a 13 mm. La 6-metoxi-8-(3-N'-(4-hidroxi-butil)-piperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza de benceno en hojitas blancas que funden a 121-123°. La 6-metoxi-8-(3-N'-(4-hidroxi-butil)piperazino-propilamino)quinolina (Ejemplo 3) destila a 284-285° a 0,15 mm., y el trihidrocloruro cristaliza de metanol en agujas de color amarillo intenso, que funden a 229-230° con descomposición.

20 20. La N-etoxicarbonil-N'-2-etoxietilpiperazina,  $n_D^{25}$  1,4650, (Ejemplo 5) destila a 96° a 0,1 mm. La N-2-etoxietil-piperazina,  $n_D^{25}$  1,4677 (Ejemplo 5) destila a 104-106° a 1/4 mm. La 6-metoxi-8-(3-N'-(2-etoxietil)piperazino-1-oxopropilamino)quinolina (Ejemplo 1) es un sólido de punto de fusión bajo. La 6-metoxi-8-(3-N'-(2-etoxietil)piperazino-propilamino)quinolina (Ejemplo 2) destila a 220-225° a 0,02 mm. y el trihidrocloruro, cuando se cristaliza dos veces de etanol que contenga 10% de agua (volumen/volumen), funde a 226-228° con descomposición.

25

248301

1901



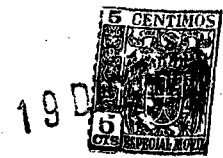
21. La 6-metoxi-8-(4-clorobutiramido)quinolina (22,4 gr.) se hace reaccionar con piperazina anhidra (28 gr.) en benceno seco (300 ml.) según se describe en el Ejemplo 3. El filtrado bencénico se lava con porciones sucesivas de 100 ml. de agua. Enfriando los extractos acuosos, se separa el hidrato de 6-metoxi-8-(4-piperazino-1-oxobutilamino)quinolina en forma de agujas incoloras. Se separa el hidrato por filtración, se recristaliza de agua y se seca por destilación azeotrópica con benceno para dar la amida anhidra, de punto de fusión 109-110°, que cristaliza de petróleo ligero (punto de ebullición 60-80°) dando placas incoloras que funden a 113°.

La 6-metoxi-8-(4-piperazinobutilamino)quinolina (Ejemplo 3), aceite viscoso amarillento, destila a 218-224° a 0,1 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol que contenga una cantidad muy pequeña de agua, en forma de placas anaranjadas del dihidrato, que funde a 259-260°, después de pasar al estado anhidro amarillento a 170-171°.

22. La 5:6-dimetoxi-8-(4-clorobutiramido)quinolina (Ejemplo 2) cristaliza de etanol acuoso en forma de hidrato, a partir del cual se obtiene la cloroamida anhidra, de punto de fusión 58°, por destilación azeotrópica repetida con benceno. La 5:6-dimetoxi-8-(4-piperazino-1-oxobutilamino)quinolina (Ejemplo 3) cuando cristaliza de acetato de etilo funde a 105-106°. La 5:6-dimetoxi-8-(4-piperazinobutilamino)quinolina (Ejemplo 3) no se ha destilado; el trihidrocloruro cristaliza de etanol en cristales higroscópicos rojo intenso que funden a 237-238°.

23. La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-metilpiperazino-1-Oxobutilamino)quinolina (Ejemplo 2) se libera en forma de aceite que cristaliza lentamente. El trihidrocloruro de 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-metilpiperazinobutilamino)quinolina (Ejemplo 4) cristaliza de etanol que contenga 10% de agua (volumen/volumen) en placas delgadas de color amarillo intenso que funden a 239-240° con descomposición.

24. La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-isopropilpiperazino-1-oxobutilamino)quinolina (Ejemplo 2) destila a 248-250° a 0,05 mm. La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-isopropilpiper-



248301

rasinobutilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 229-232° a 0,05 mm. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en hojitas de color amarillo intenso que funden a 227-229° con descomposición.

5 25. La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-(2-hidroxi)propil)piperazino-1-oxobutilamino)-quinolina (Ejemplo 2) no cristaliza. La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-(2-hidroxi)propil)piperazinobutilamino quinolina (Ejemplo 1) destila a 250° a 0,05 mm. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en agujas amarillentas que funden a 214-216° con descomposición.

10 26. La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-(3-hidroxi)propil)piperazino-1-oxobutilamino)-quinolina (Ejemplo 2) no cristaliza.

La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-(3-hidroxi)propil)piperazinobutilamino)quinolina (Ejemplo 1) destila a 244-246° a 0,01 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol que contenga 10% de agua (volumen/volumen) en agujas prismáticas naranja amarillentas que funden a 211-212° con descomposición.

15 27. La 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-(3-hidroxi)butil)piperazino-1-oxobutilamino)-quinolina (Ejemplo 1) se reduce (Ejemplo 1) a 6-metoxi-8-(4-N<sup>1</sup>-(3-hidroxi)butil)piperazino butilamino)quinolina, que destila a 232-239° a 0,05 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol acuoso en placas alargadas anaranjado-amarillentas que funden a 229-231° con descomposición.

20 28. La 6-metoxi-8-(5-piperazino-1-oxopentilamino)quinolina (Ejemplo 3) forma prismas incoloros que funden a 104-106°. La 6-metoxi-8-(5-piperazino-pentilamino)quinolina (Ejemplo 3), aceite anaranjado viscoso, destila a 244-250° a 0,1 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol que contenga una cantidad muy pequeña de agua en forma de material microcristalino anaranjado que  
25 funde a 278-280°.

29. La 6-etoxi-8-(5-bromovalerilamido)quinolina (Ejemplo 2) funde a 84-86°. La 6-etoxi-8-(5-N<sup>1</sup>-metilpiperazino-1-oxopentilamino)-quinolina (Ejemplo 2) se obtiene en forma de aceite que posteriormente solidifica. La 6-etoxi-8-(5-N<sup>1</sup>-metilpiperazinopentilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 202-206° a 0,05



248301

mm. y cristaliza en el colector; después de cristalizar de petróleo (punto de ebullición 40-60°) funde a 59-60°. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en agujas anaranjadas que funden a 237-238° con efervescencia.

5 30. La 6-metoxi-8-(5-N'-isopropilpiperazino-1-oxopentilamino)quinolina (Ejemplo 2) se reduce (Ejemplo 4) a 6-metoxi-8-(5-N'-isopropilpiperazino pentilamino)quinolina que destila a 234° a 0,05 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en grupos de agujas amarillo-anaranjadas que funden a 226-228° con descomposición.

10 31. La 6-metoxi-8-(5-N'-(2-hidroxietyl)piperazino-1-oxopentilamino)-quinolina (Ejemplo 2) cristaliza de benceno en hojitas blancas que funden a 67-69°. La 6-metoxi-8-(5-N'-(2-hidroxietyl)piperazinopentilamino)quinolina (Ejemplo 1) destila a 262-264° a 0,1 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en prismas anaranjados que funden a 218-220° con descomposición.

15 32. La 6-etoxi-8-(5-N'-(2-hidroxietyl)piperazino-1-oxopentilamino)quinolina (Ejemplo 2) se reduce (Ejemplo 1) a 6-etoxi-8-(5-N'-(2-hidroxietyl)piperazinopentilamino)quinolina, que destila a 250° a 0,05 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en agujas naranja-amarillentas que funden a 228-230° con descomposición.

20 33. La 6-metoxi-8-(5-N'-(2-hidroxietyl)piperazino-1-oxopentilamino)-quinolina (Ejemplo 2) se reduce (Ejemplo 1) a 6-metoxi-8-(5-N'-(2-hidroxietyl)piperazinopentilamino)quinolina, que destila a 267-270° a 0,1 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en rosetas de agujas naranja-amarillentas que funden a 219-220° con descomposición.

25 34. La 6-metoxi-8-(6-N'-isopropilpiperazino-1-oxohexilamino)quinolina (Ejemplo 2) se reduce (Ejemplo 4) a 6-metoxi-8-(6-N'-isopropilpiperazino-hexilamino)quinolina, que destila a 250-254° a 0,03 mm. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en agujas pequeñas anaranjadas que funden a 229-231° con descomposición.

35. La 6-metoxi-8-(6-N'-(2-hidroxietyl)piperazino-1-oxohexilamino)qui-



248301

5      nolina (Ejemplo 2) cristaliza de benceno en hojitas blancas solvatadas que funden a unos 55°, se solidifican de nuevo y después vuelven a fundir a 99°. La 6-metoxi-8-(6-N<sup>1</sup>-(2-hidroxi-etil)piperazino)hexilamino)quinolina (Ejemplo 3) destila a 270-278° a 0,15 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol que contenga 2,5% de agua (volumen/volumen) en grupos de agujas anaranjadas que funden a 218-220° con descomposición.

10      36.      La 6-metoxi-8-(6-N<sup>1</sup>-(2-hidroxi-propil)piperazino-1-oxo)hexilamino)quinolina (Ejemplo 2) cristaliza de benceno en agujas blancas que funden a 126-128°. La 6-metoxi-8-(6-N<sup>1</sup>-(2-hidroxi-propil)piperazino)hexilamino)-quinolina (Ejemplo 1) queda como sólido cristalino por destilación del disolvente tetrahidrofurano, y cuando se recristaliza de acetato de etilo, funde a 108-110°. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en prismas de color anaranjado-amarillento, que funden a 215-215° con descomposición.

15      37.      La 6-metoxi-8-(7-piperazino-1-oxo)heptilamino)quinolina (Ejemplo 3) cristaliza de éter en cristales de color crema que funden a 98°. La 6-metoxi-8-(7-piperazino)heptilamino)quinolina (Ejemplo 3), aceite amarillo viscoso, destila a 242-244° a 0,2 mm. El hidrocloreto, secado por destilación azeotrópica con cloroformo, cristaliza de etanol seco en forma de un polvo microcristalino anaranjado que funde a 227-228°.

20      38.      La 6-metoxi-8-(7-N<sup>1</sup>-isopropil)piperazino-1-oxo)heptilamino)quinolina (Ejemplo 2) cristaliza de éter en agujas incoloras que funden a 65-66°. La 6-metoxi-8-(7-N<sup>1</sup>-isopropil)piperazino)heptilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 228-230° a 0,01 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en placas de color amarillo intenso que funden a 230° con descomposición.

25      39.      La 6-metoxi-8-(7-N<sup>1</sup>-(2-hidroxi-etil)piperazino-1-oxo)heptilamino)-quinolina (Ejemplo 2) se reduce (Ejemplo 4) a 6-metoxi-8-(7-N<sup>1</sup>-(2-hidroxi-etil)-piperazino)heptilamino)quinolina, que destila a 244-248° a 0,01 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en pequeñas agujas anaranjadas que funden a 205-207° con efervescencia.

248301

19011



40. La 6-metoxi-8-(8-bromooctanoamido)quinolina (Ejemplo 2) cristaliza de metanol en agujas prismáticas incoloras que funden a 65-65°. La 6-metoxi-8-(8-N<sup>1</sup>-metilpiperazino-1-oxooctilamino)quinolina (Ejemplo 2) cristaliza de petróleo (punto de ebullición 40-60°) en placas incoloras que funden a 64-66°. La 6-metoxi-8-(8-N<sup>1</sup>-metilpiperasinoctilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 212-216° a 0,01 mm. El trihidrocloruro cristaliza de isopropanol acuoso en prismas de color anaranjado intenso que funden a 225° con efervescencia.
41. La 6-metoxi-8-(9-clorononanoenido)quinolina (Ejemplo 2) cristaliza de metanol en agujas prismáticas incoloras que funden a 97-99°. La 6-metoxi-8-(9-N<sup>1</sup>-metilpiperazino-1-oxononilamino)quinolina (Ejemplo 2) forma agujas incoloras que funden a 67-69°. La 6-metoxi-8-(9-N<sup>1</sup>-metilpiperazinononilamino)quinolina (Ejemplo 4) destila a 217-218° a 0,01 mm. El trihidrocloruro funde a 220° con descomposición.
42. La 6-metoxi-8-(2-N<sup>1</sup>-metilpiperazino-2-metil-1-oxooctilamino)quinolina (Ejemplo 1), cuando cristaliza de ciclohexano, funde a 122-124°. El trihidrocloruro de 6-metoxi-8-(2-N<sup>1</sup>-metil-piperazino-2-metiletilamino)-quinolina (Ejemplo 8) cristaliza de metanol en agujas prismáticas amarillentas que funden a 210-212° con efervescencia.
43. La 6-metoxi-8-(2-N<sup>1</sup>-(2-hidroxietil)piperazino-2-metil-1-oxooctilamino)quinolina (Ejemplo 1) cristaliza de benceno-ciclohexano en agujas blancas que funden a 126-127°. La 6-metoxi-8-(2-N<sup>1</sup>-(2-hidroxietil)piperazino-2-metiletilamino)quinolina (Ejemplo 1) destila a 244-250° a 0,2 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol que contenga un poco de agua en agujas amarillas que funden a 225-227°.
44. La 6-metoxi-8-(2-bromoisobutiramido)quinolina (Ejemplo 8) cristaliza de metanol en agujas blancas que funden a 93-94°. La 6-metoxi-8-(2-N<sup>1</sup>-metilpiperazino-2:2-dimetil-1-oxooctilamino)quinolina (Ejemplo 1) es un sólido de bajo punto de fusión. La 6-metoxi-8-(2-N<sup>1</sup>-metilpiperazino-2:2-dimetiletiti-



248301

lamino)quinolina (Ejemplo 8) destila a 205° a 0,3 mm. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en prismas amarillos que funden a 241-243° con descomposición.

EJEMPLO 45

5

Se condensa 6-metoxi-8-[4-clorobutilamino] quinolina (15,9 gr.) con N-etoxicarbonilpiperazina (15,8 gr.) por el método del ejemplo 2 para dar 6-metoxi-8-[4-N'-etoxicarbonilpiperazino-1-oxobutilamino] quinolina, que cristaliza de petróleo (punto de ebullición 60-80°) en agujas prismáticas blancas que funden a 76-77°. Esta acida (11 gr.) se reduce por el método del ejemplo 4 con hidruro de aluminio y litio (3,9 gr.). El producto, 6-metoxi-8-[4-N'-metilpiperazinobutilamino] quinolina, destila a 216-220° a 0,4 mm. y forma un trihidrocloruro idéntico con el del ejemplo 25.

10

EJEMPLO 46

15

La 6-metoxi-8-[5-N'-etoxicarbonilpiperazino-1-oxopentilamino] quinolina, preparada por el método del Ejemplo 1, cristaliza de acetato de etilo en hojitas blancas que funden a 113-115°. Esta acida se reduce por el método del ejemplo 4 a 6-metoxi-8-[5-N'-metilpiperazinopentilamino] quinolina que destila a 204-208° a 0,01 mm. y forma un trihidrocloruro idéntico con el producto del ejemplo 2.

20

EJEMPLO 47

25

La 5:6-dimetoxi-8-[3-N'-etoxicarbonilpiperazino-1-oxopropilamino] quinolina, preparada por el método del ejemplo 2, se cristaliza de petróleo (punto de ebullición 80-100°) y funde a 120-122°. Esta acida se reduce por el método del ejemplo 4 a 5:6-dimetoxi-8-[3-N'-metilpiperazinopropilamino] quinolina, de la cual se obtiene el trihidrocloruro rojo ladrillo que funde a 224-226° con descomposición.

EJEMPLO 48

La 6-metoxi-8-[3-piperazino-1-oxopropilamino] quinolina (10 gr.), preparada como se describe en el ejemplo 12, se disuelve en benceno (50 ml.)



248301

y se añade anhídrido acético (20 ml.). La mezcla se hierve a reflujo durante 30 minutos. Después de eliminar el disolvente in vacuo, se disuelve el residuo en agua y se alcaliniza por adición de hidróxido sódico acuoso. Se separa un aceite que solidifica rápidamente y se filtra, se lava con agua, se seca in vacuo y luego por destilación azeotrópica con benceno. El sólido se cristaliza de un pequeño volumen de etanol dando 6-metoxi-8-[3-N'-acetilpiperazino-1-oxopropilamino] quinolina, con punto de fusión 135-136°. Esta diácida se reduce por el método del ejemplo 3 a 6-metoxi-8-[3-N'-etilpiperazino-1-oxopropilamino] quinolina, cuyo trihidrocloruro cristaliza de metanol en agujas finas de color amarillo anaranjado que funden a 231-234°.

REACTIVO 48

Se agrega gota a gota cloroacetato de etilo (12,25 gr.) sobre una solución hirviente de piperazina hexahidrato (50,0 gr.) en etanol (170 ml.) que contiene ácido clorhídrico (7,3 gr.). La solución se calienta a reflujo durante 6 horas, se enfría y se separa por filtración del dihidrocloruro de piperazina. El filtrado se evapora a sequedad; se disuelve el residuo en un poco de agua y se agrega un exceso de carbonato potásico sólido. La mezcla se extrae varias veces con cloroformo y el extracto seco se evapora. El residuo se destila dando N-etoxi-carbonilmetilpiperazina como líquido incoloro de punto de ebullición 122-124° a 11 mm.

Se calienta a reflujo durante 15 horas 6-metoxi-8-[4-clorobutiramido] quinolina (13,9 gr.), N-etoxicarbonilmetilpiperazina (8,6 gr.), trietilamina (6 gr.) y benceno (50 ml.). La mezcla de reacción se enfría y se extrae con ácido acético 2 N. El extracto, después de tratamiento con carbón, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con cloroformo. El extracto se lava una vez con agua, se seca y se evapora dejando 6-metoxi-8-[4-N'-etoxicarbonilmetilpiperazino-1-oxobutilamino] quinolina como goma residual.

Una solución de esta acida (12,4 gr.) en éter (240 ml.) se agrega durante 30 minutos sobre una suspensión agitada de hidruro de aluminio y li-



248301

5      tio (2,95 gr.) en éter (60 ml.). La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 90 minutos más, y luego se enfría y se descompone por el método del ejemplo 4. El filtrado etéreo se seca, se evapora y se destila. El producto, 6-metoxi-8-[4-N'-2-hidroxi-etil piperazino-butilamino] quinolina, destila a 230-240° a 0,01 mm. y forma un trihidrocloruro idéntico con el producto del ejemplo 1.

EJEMPLO 50

10      Se agrega gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (12,7 gr.) sobre una mezcla agitada y enfriada de carbonato sódico anhidro (10,6 gr.) y N-metilpiperazina (10 gr.) en acetona seca (150 ml.). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se filtra. El filtrado se evapora hasta pequeño volumen bajo presión reducida y se agrega un exceso de una solución etérea de ácido clorhídrico. Se evapora el disolvente y el residuo gomoso se re-  
15      cristaliza de etanol dando hidrocloreuro de N-3-cloropropionil-N'-metilpiperazina en forma de placas incoloras pequeñas que funden a 190° con efervescencia.

Una solución de este hidrocloreuro (11,35 gr.) y 6-metoxi-8-aminoquinolina (8,7 gr.) en propanol normal (50 ml.) se hierve a reflujo durante 93 horas, al final de cuyo tiempo se separa de la solución un sólido de color naranja. Después de enfriar, se recoge el sólido y se recristaliza de etanol acuoso dando agujas amarillas pequeñas de dihidrocloreuro de 6-metoxi-8-[3-N'-metilpiperazino-3-onopropilamino] quinolina, que funde a 232° con efervescencia.  
20      La base cristaliza de etanol acuoso como dihidrato en agujas filjas incoloras que funden a 68-78°. La base completamente seca se reduce por el método del Ejemplo 4 a 6-metoxi-8-[3-N'-metilpiperazino-propilamino] quinolina, que destila a 190-192° a 0,02 mm. El trihidrocloreuro cristaliza de etanol acuoso en  
25      agujas de color naranja que funden a 223-225°.

EJEMPLO 51

Se prepara N-3-cloropropionil-N'-etoxicarbonilpiperazina por el método del Ejemplo 50 a partir de N-etoxicarbonilpiperazina, y destila a 164-166°

248301

1901



a 0,5 mm. Una mezcla de este cloro-compuesto (12,4 gr.) y 6-metoxi-8-aminoquinolina (17,4 gr.) se calienta a 130° durante 6 horas. Después de enfriar, se calienta la masa se disuelve con cloroformo (100 ml.) y la solución filtrada se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en metanol, se trata con carbón y se recristaliza dando prismas de color amarillo muy pálido de 6-metoxi-8-[3-N'-etoxicarbonilpiperazino-5-oxopropilamino] quinolina, que funde a 133-134°. Esta amida (6 gr.) se reduce con hidruro de aluminio y litio (2 gr.) por el método del ejemplo 4 a 6-metoxi-8-[3-N'-metilpiperazinopropilamino] quinolina, que destila a 184-188° a 0,01 mm., cuyo hidrocloreuro es idéntico con el del Ejemplo 50.

#### EJEMPLO 52

Una solución de N-etoxicarbonilpiperazina (31,6 gr.) en benceno (100 ml.) se trata por porciones, agitando, con una solución de cloruro de 2-cloropropionilo (12,7 gr.) en benceno (25 ml.), produciéndose una reacción espontánea con separación de cristales. La mezcla de reacción se calienta después a reflujo durante 2 horas, se enfría y se sopora por filtración del hidrocloreuro de N-etoxicarbonilpiperazina. El filtrado se evapora y se destila la N-2-cloropropionil-N'-etoxicarbonilpiperazina que hierve a 152-154° a 0,1 mm. y cristaliza lentamente al enfriar. El cloro-compuesto se condensa con 6-metoxi-8-aminoquinolina por el método del ejemplo 51, formando 6-metoxi-8-[2-N'-etoxicarbonilpiperazino-1-metil-2-oxoetilamino] quinolina, que cristaliza de etanol en placas de color amarillo pálido que funden a 129-130°. Esta amida se reduce por el método del Ejemplo 4 a 6-metoxi-8-[2-N'-metilpiperazino-1-metiletilamino] quinolina, que destila a 215-225° a 0,2 mm. y forma un trihidrocloreuro que cristaliza de metanol en agujas anaranjado-amarillentas que funden a 220-222°.

#### EJEMPLO 53

Se agrega N-metilpiperazina (5 gr.) sobre una solución de anhídrido succínico (5 gr.) en cloroformo (25 ml.). Después de que ha cesado la reac-



248301

ción enérgica, se hierve la solución durante 1 hora y media y luego se enfría. Sobre esta solución que contiene N-metil-N'-succinilpiperazina se añade 6-metoxi-8-aminoquinolina (8,7 gr.) seguido de una solución de N:N'-diciclohexilcarbodiimida (10,2 gr.) en cloroformo (20 ml.) y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 17 horas. Se separa por filtración la N:N'-dici-  
clohexilurea, se evapora el filtrado a sequedad y el residuo se extrae con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida filtrada se alcaliniza con solución de hidróxido sódico, se extrae el precipitado con cloroformo, y el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se cristaliza de acetato de etilo dando placas incolores, con punto de fusión 164-165°, de 6-metoxi-8-[4-N'-metilpiperazino-1+4-dioxobutilamino] quinolina.

Esta diácida (4,6 gr.) se añade a una suspensión agitada de hidruro de aluminio y litio (1,5 gr.) en tetrahidrofurano seco (200 ml.) y la mezcla se calienta a reflujo suavemente durante 3,5 horas. Después de adiciones sucesivas con precaución de agua (1,5 ml.), hidróxido sódico acuoso al 15% (1,5 ml.) y agua (4,5 ml.), se filtra la solución de tetrahidrofurano, se seca y se evapora. El aceite residual, disuelto en etanol, se trata con un ligero exceso de ácido clorhídrico etanólico, y el precipitado se disuelve por adición de más etanol y un poco de agua, e hirviendo. Al enfriar la solución deposita placas de color amarillo intenso de trihidrocloruro de 6-metoxi-8-[4-N'-metilpiperazinobutilamino] quinolina, con punto de fusión 240° con descomposición, idéntico con el producto del Ejemplo 23.

#### Ejemplo 24

Una solución de N-2-hidroxietilpiperazina (26 gr.) en dimetilformamida (50 ml.) se agrega gradualmente sobre una solución de anhídrido succínico (20 gr.) en dimetilformamida (100 ml.) y la mezcla se calienta sobre baño de vapor durante 1 hora. La solución se enfría y se añade 6-metoxi-2-aminoquinolina (17,4 gr.), seguida de N:N'-diciiclohexilcarbodiimida (41,2 gr.), lentamente, con agitación. Después de 4 horas a la temperatura ambiente, se separa el sólido por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo



248301

se agita con ácido clorhídrico  $N$  (300 ml.) y la solución filtrada se alcaliniza con hidróxido sódico. Se agrega éter (250 ml.) y la mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos, en cuyo tiempo, el aceite insoluble se reemplaza por cristales brillantes. Después de enfriamiento completo, se recoge el sólido y se lava con agua y éter. La recristalización de acetato de etilo da 6-metoxi-8-[4- $N'$ -2-hidroxi-etilpiperazino)-1:4-dioxobutilamino] quinolina, en forma de placas incoloras que funden a 143-145°.- Esta diamida (9,7 gr.) se reduce con hidruro de aluminio y litio (3 gr.) por el método del Ejemplo 53 a 6-metoxi-8-[4-( $N'$ -3-hidroxi-etilpiperazino)-butilamino] quinolina, con punto de ebullición 234-236° a 0,05 mm. El trihidrocloruro cristaliza de metanol en forma de agujas de color amarillo intenso, con punto de fusión 227° con efervescencia, idéntico con el producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 55

Se añade gradualmente cloruro de 3-metoxicarbonilpropionilo (16,55 gr.) sobre una mezcla agitada de 8-aminoquinolina (14,4 gr.) y carbonato sódico anhidro (12 gr.) en acetona (150 ml.). La mezcla se calienta sobre el baño de vapor durante 30 minutos, después de lo cual se filtra en caliente y el residuo se lava con acetona caliente. La evaporación de los filtrados reunidos da 8-[3-metoxi-carbonilpropionamido] quinolina, que cristaliza de metanol acuoso en agujas prismáticas incoloras que funden a 92-93°. Una suspensión de este éster (13 gr.) en amoníaco acuoso (180 ml.) con peso específico 0,880 se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido blanco,  $N$ -(8-quinolil)succinamida, se recoge y se lava con agua y se cristaliza de cellosolve en agujas incoloras que funden a 198-199°.

Esta diamida (12,15 gr.) se reduce con hidruro de aluminio y litio (9,5 gr.) en tetrahidrofurano (300 ml.) por el método del Ejemplo 53. La 8-[4-aminobutilamino] quinolina destila a 140-150° a 0,5 mm. El dihidrocloruro forma placas anaranjadas, de punto de fusión 225°, cuando se recristaliza de etanol acuoso.



EXEMPLO 56

248301

Se agrega gota a gota etilamina anhidra (4,5 gr.), enfriando, sobre una suspensión de anhídrido succínico (10 gr.) en cloroformo (100 ml.) después de lo cual la mezcla se deja a la temperatura ambiente durante 2 horas.

5 Esta mezcla se hace reaccionar con 6-metoxi-8-quinolina (17,4 gr.) por el método del ejemplo 53 dando 6-metoxi-8-[4-etilamino-1:4-dioxobutilamino] quinolina, que cristaliza de acetato de etilo en agujas incoloras finas que funden a 146-147°.

10 Esta diácida (10 gr.) se reduce con hidruro de aluminio y litio (5,8 gr.) en tetrahidrofurano (400 ml.) por el método del ejemplo 53 a 6-metoxi-8-[4-etilaminobutilamino] quinolina, que destila a 160-172° a 0,06 mm. El dihidrocloruro cristaliza de etanol en agujas anaranjadas finas que funden a 171-179°.

15 De una manera análoga se preparan las siguientes diácidas y se reducen a las correspondientes dicaminas:

57. 6-metoxi-8-[4-propilamino normal-1:4-dioxobutilamino] quinolina, con punto de fusión 145-146°, se reduce a 6-metoxi-8-[4-propil (normal) aminobutilamino] quinolina, punto de ebullición 168-172° a 0,02 mm. (dihidrocloruro, punto de fusión 148-150°).

20 58. 6-metoxi-8-[4-butil (normal)amino-1:4-dioxobutilamino] quinolina, punto de fusión 145-147°, se reduce a 6-metoxi-8-[4-butil (normal)amino-butilamino] quinolina, punto de ebullición 178-182° a 0,07 mm. (dihidrocloruro, punto de fusión 155-157°).

25 59. 6-metoxi-8-[4-dietilamino-1:4-dioxobutilamino] quinolina, con punto de fusión 101-102° cuando cristaliza de acetato de etilo, se reduce a 6-metoxi-8-[4-dietilaminobutilamino] quinolina, punto de ebullición 162-166° a 0,08 mm. (dihidrocloruro, punto de fusión 192-194°).

60. 6-metoxi-8-[4-piperidino-1:4-dioxobutilamino] quinolina, punto de fusión 103-104°, se reduce a 6-metoxi-8-[4-piperidinobutilamino] quinolina,



248301

lina, punto de ebullición 182-184° a 0,01 mm. (dihidrocloruro, punto de fusión 215° con efervescencia).

5 61. 6-metoxi-8-[4-morfolino-1:4-dioxobutilamino] quinolina, punto de fusión 164-165°, se reduce a 6-metoxi-8-[4-morfolinobutilamino] quinolina, punto de ebullición 204-210° a 0,01 mm. (dihidrocloruro, punto de fusión 213° con efervescencia).

EJEMPLO 52

10 Se agrega morfolina (4,35 gr.) sobre una suspensión de anhídrido 3-metilglutárico (6,4 gr.) en cloroformo (50 ml.). Después de reposo durante 1 hora a la temperatura ambiente, se hace reaccionar la solución con 6-metoxi-8-quinolina (8,7 gr.) por el método del Ejemplo 53, dando 6-metoxi-8-[5-morfolino-3-metil-4:5-dioxopentilamino] quinolina en forma de vidrio oscuro. Esta disolución se reduce por el método del Ejemplo 53 a 6-metoxi-8-[5-morfolino-3-metilpentilamino] quinolina, que destila como aceite amarillo a 204-206° a 0,01 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en placas amarillentas pequeñas que funden a 210-212°.

EJEMPLO 53

20 Una solución de anhídrido succínico (10 gr.) y N-etoxicarbonil-piperazina (15,8 gr.) en tetrahidrofurano (50 ml.) se calienta sobre baño de vapor durante 30 minutos. Después de enfriar, la solución se hace reaccionar con 8-quinolina (14,4 gr.) por el método del Ejemplo 53, dando 8-[4-N'-etoxicarbonilpiperazino-1:4-dioxobutilamino] quinolina, que cristaliza de acetato de etilo en prismas incoloros que funden a 129-131°. Esta disolución (7,6 gr.) se reduce con hidruro de aluminio y litio (3 gr.) en tetrahidrofurano (100 ml.) por el método del Ejemplo 53 a 8-[4-N'-etilpiperazinobutilamino] quinolina, que destila a 172-174° a 0,01 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en agujas de color amarillo intenso que funden a 240°.

EJEMPLO 64

Se añade N:N'-diciclohexilcarbodiimida (2,04 gr.) sobre una solución

1901



248301

fría de 6-metoxi-8-succinilaminoquinolina (2,74 gr.) y N-etoxi-carbonilpiperazina (1,58 gr.) en dioxano (25 ml.) y la solución se evapora hasta secarla. El residuo es calentado con ácido hidrocórico diluido y el ácido filtrado. Después de 2 horas, el sólido se separa por filtración, y la solución se alcaliniza por adición de solución de hidróxido sódico. El precipitado sólido, cristalizado de acetato de etilo, forma agujas incoloras, con punto de fusión 137-138°, de 6-metoxi-8-[4-N'-etoxicarbonilpiperazino-1:4-dioxobutilamino] quinolina. Esta diácida se reduce por el método del Ejemplo 55 a 6-metoxi-8-(4-N'-metilpiperazino-butilamino) quinolina, que destila a 190-194° a 0,01 mm. y forma un trihidrocloruro, con punto de fusión 240° con descomposición, idéntico con el del Ejemplo 23.

#### EJEMPLO 65

Se hacen reaccionar conjuntamente, bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 53, anhídrido succínico, N-etoxicarbonilpiperazina y 5:6-dimetoxi-8-aminoquinolina, dando 5:6-dimetoxi-8-[4-N'-etoxicarbonilpiperazino-1:4-dioxobutilamino] quinolina, con punto de fusión 155-156°. Esta diácida se reduce por el método del Ejemplo 53 a 5:6-dimetoxi-8-[4-N'-metilpiperazino-butilamino] quinolina, que destila a 204-207° a 0,04 mm. El trihidrocloruro cristaliza de etanol en agujas rojas finas que funden a 218° con descomposición.

#### EJEMPLO 66

Se prepara 6-metoxi-8-[5-N'-etoxicarbonilpiperazino-3-metil-1:5-dioxopentilamino] quinolina (utilizando N'-etoxicarbonilpiperazina y anhídrido 3-metilglutárico) y se reduce por el método del Ejemplo 53 dando 6-metoxi-8-[5-N'-metilpiperazino-3-metilpentilamino] quinolina. La base destila a 204-210° a 0,02 mm. y el trihidrocloruro cristaliza de etanol acuoso en pequeñas agujas amarillas que funden a 246° con descomposición.

#### EJEMPLO 67

Se calienta a reflujo durante 45 minutos una solución de anhídrido succínico (5 gr.) y N-etoxicarbonilmetilpiperazina (8,6 gr.) en cloroformo



248301

(100 ml.). Sobre la solución enfriada se añaden 6-metoxi-3-aminoquinolina (8,7 gr.), seguido de  $N,N'$ -diciclohexilcarbodiimida (12,5 gr.). Después de reposo a la temperatura ambiente durante 4 horas, se recoge el sólido y se lava con cloroformo, y el filtrado total se evapora a sequedad. El residuo se extrae con ácido clorhídrico  $N$ , la solución se trata con carbón y luego se alcaliniza con solución de hidróxido sódico. El aceite precipitado se extrae con cloroformo y el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo coloroso se hierve con éter dando un sólido incoloro, que se recoge y se recristaliza de un pequeño volumen de metanol dando placas pequeñas incoloras que funden a  $92-93^{\circ}$ , de 6-metoxi-8-[4-( $N'$ -etoxicarbonilmetilpiperazino)-1,4-dioxobutilamino] quinolina. Este salda (5,75 gr.) en tetrahidrofurano (200 ml.) se reduce con hidruro de aluminio y litio (2,1 gr.) por el método del Ejemplo 53. El producto se destila finalmente dando 6-metoxi-8-[4- $N'$ -(2-hidroxi-etil)piperazinobutilamino] quinolina, con punto de ebullición  $236-242^{\circ}$  a 0,06 mm. El tridiclorometano forma placas de color amarillo intenso, con punto de fusión  $224-226^{\circ}$ , idéntico al producto del Ejemplo 1.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 31 de Marzo de 1958, bajo el número 10.195/58, el 24 de Julio de 1958, número 23.926/58 y el 19 de Enero de 1959, número 1959/59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### NOTA

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:

1.- Un método para la fabricación de derivados de quinolinas de fór-

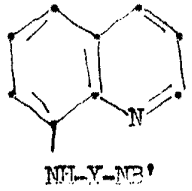
19 DIC.



248301

para general (I) en el que se reduce un compuesto de fórmula general (II) con hidruro de aluminio y litio o con un reactivo de poder reductor análogo:

5



En estas fórmulas, X es un radical de fórmula  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{Z}-$ ,  $-\text{Z}-\text{CH}_2$  o  $-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{CH}_2-$ ; Y es respectivamente un radical de fórmula  $-\text{CO}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{Z}-$ ,  $-\text{Z}-\text{CO}-$  o  $-\text{CO}-\text{Z}-\text{CO}-$ ; Z es un radical hidrocarbonado alifático bivalente, normal o ramificado, que tiene por ejemplo de 1 a 10 átomos de carbono, NB es lo mismo que NB' o el producto de la reducción de NB' que acompaña a la reducción de Y; NB' es un grupo amina primario, secundario o terciario (por ejemplo, un grupo alquileamino, dialquileamino, pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino, sustituido o sin sustituir) y uno o más de los átomos de carbono del residuo quinolina pueden llevar, si se desea, un sustituyente (por ejemplo un grupo alcoxi).

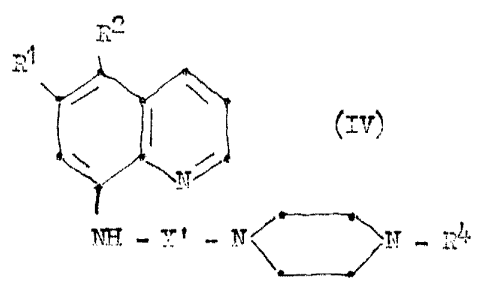
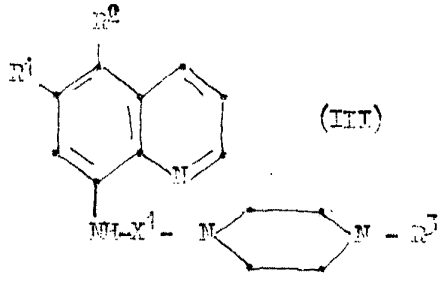
10

15

2.- Un método según se reivindica en la reivindicación 1, en el que X es  $-(\text{CF}_2)_4-$  e Y es  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$

3.- Un método para la fabricación de derivados de quinolina de fórmula general (III) en el que se reduce un compuesto de fórmula general (IV) con hidruro de aluminio y litio o con un reactivo de poder reductor análogo:

20



25

en estas fórmulas X' e Y' tienen de 5 a 7 átomos de carbono cada uno y por lo demás, son igual que X e Y, respectivamente; R' es un grupo alcoxi que tiene





248301

quinolina con hidruro de aluminio y litio.

10.- Un método para la preparación de 6-metoxi-8-(5-piperazinopentilamino)quinolina en el que se reduce 6-metoxi-8-(5-piperazino-1-oxopentilamino)quinolina con hidruro de aluminio y litio.

5

11.- Un método para la preparación de 6-metoxi-8-(6-piperazino-hexilamino)quinolina en el que se reduce 6-metoxi-8-(6-piperazino-1-oxohexilamino)quinolina con hidruro de aluminio y litio.

12.- Un método para la fabricación de derivados de quinolina.

10

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

Esta Memoria consta de treinta hojas escritas a máquina, por una sola de sus caras.

Madrid,

19 DIC. 1959

P. A.

Alfredo de Elzabura  
Por. Poderes