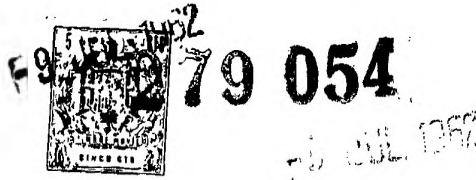


279054

Rehecha I



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

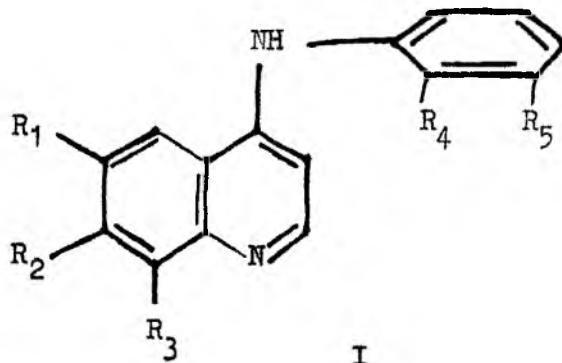
por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, - por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA QUINOLEINA"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de fabricación de nuevos derivados de la quinoleína y, más particularmente, de los compuestos de la fórmula general I :

5



10

I



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3\text{O}$ ,  $-\text{CF}_3$  ó  $\text{Cl}$ , y  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrógeno ó  $-\text{COZ}$ , siendo  $Z$   $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}$  alcohilo inferior, ó  $-\text{NH}_2$ , así como sus sales farmacológicamente compatibles.

- 5                   Entre estos compuestos, el procedimiento de la invención describe a título de ejemplos:
- la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Cl}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = -\text{COOCH}_3$  y  $R_5 = \text{H}$ ),
  - el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
  - 10                   - el D-tartrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
  - la 4-(3'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Cl}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{H}$  y  $R_5 = -\text{COOCH}_3$ ),
  - 15                   - el clorhidrato de 4-(3'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
  - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-metoxi quinoleína (I, con  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = -\text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = -\text{COOCH}_3$  y  $R_5 = \text{H}$ ),
  - 20                   - el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-metoxi quinoleína
  - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) quinoleína (I, con  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = -\text{COOCH}_3$  y  $R_5 = \text{H}$ ),
  - el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) quinoleína
  - 25                   na
  - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,8-dimetil quinoleína, (I, con  $R_1 = -\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = -\text{CH}_3$ ,  $R_4 = -\text{COOCH}_3$  y  $R_5 = \text{H}$ ),
  - el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,8-dimetil quinoleína,
  - 30



- la 4-(2'-carbomoilfenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = H, R_2 = Cl, R_3 = H, R_4 = -CONH_2$  y  $R_5 = H$ ),
- el clorhidrato de 4-(2'-carbomoilfenilamino) 7-cloro quinoleína
  
- 5 - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,7-dimetil quinoleína (I, con  $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4 = -COOCH_3, R_5 = H$ ),
- el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,7-dimetil quinoleína
  
- la 4-(2'-carboxifenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = H, R_2 = Cl, R_3 = H, R_4 = COOH, R_5 = H$ ),
- 10 - el clorhidrato de 4-(2'-carboxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
  
- la 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = H, R_2 = Cl, R_3 = H, R_4 = COOC_{49}H_9, R_5 = H$ ).
- 15 - el clorhidrato de 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
  
- la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7,8-dicloro quinoleína (I, con  $R_1 = H, R_2=R_3 = Cl, R_4 = COOCH_3, R_5 = H$ ),
- el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7,8-dicloro quinoleína
- 20 - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = Cl, R_2=R_3 = H, R_4 = COOCH_3, R_5 = H$ ),
- el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6-cloro quinoleína,
  
- 25 - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 8-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = COOCH_3, R_5 = H$ ),
- el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 8-cloro quinoleína,
  
- la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorometil quinoleína (I, con  $R_1 = H, R_2 = CF_3, R_3 = H, R_4 = COOCH_3, R_5$
- 30



=H),

- el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorometil quinoleína.

5 Los nuevos compuestos obtenidos según el procedimiento de la presente invención, poseen propiedades fisiológicas útiles y están dotados, especialmente, de actividad antiinflamatoria y de actividad analgésica.

10 El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general I según la invención, consiste, esencialmente, en que se condensa una anilina sustituida en el núcleo bencénico con una 4-cloro quinoleína, sustituida o no, en un ácido mineral, se somete la sal mineral del compuesto de fórmula general I resultante a la acción de un agente alcalino, y se obtiene la base libre correspondiente, que se transforma, llegado el caso, en una sal farmacológicamente compatible.

15 En sus modos de ejecución, el procedimiento anterior puede estar todavía caracterizado por los puntos siguientes:

- 20 - el ácido mineral empleado es ácido clorhídrico,
- el agente alcalino empleado es amoníaco o sosa.

Según modos particulares de ejecución del procedimiento anterior:

- 25 - se condensa el antranilato de metilo sobre la 4,7-dicloroquinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloroquinoleína,
- se condensa el meta-aminobenzoato de metilo sobre la 4,7-dicloroquinoleína, obteniéndose la 4-(3'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
- 30 - se condensa el antranilato de metilo sobre la 4-cloro



-9

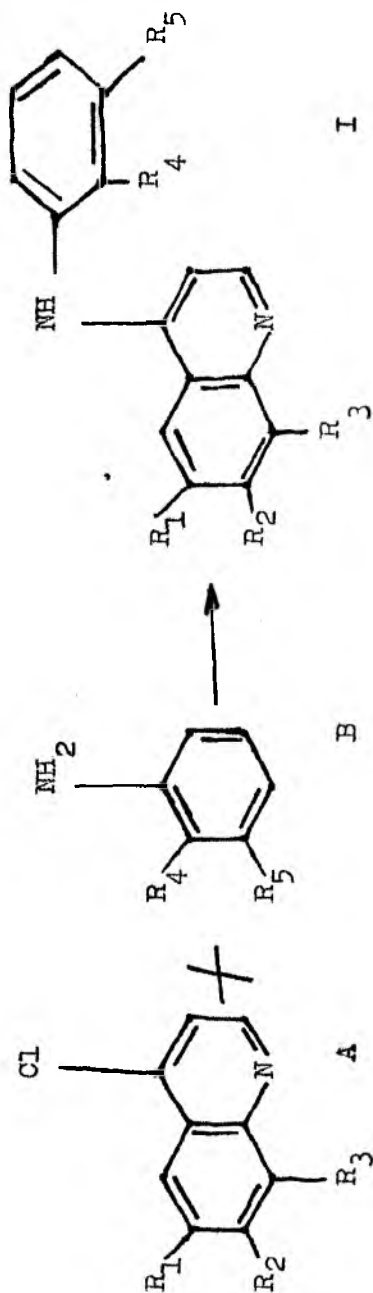
- 7-metoxi quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-metoxi quinoleína,
- 5 - se condensa el antranilato de metilo sobre la 4-cloroquinoleína, obteniéndose la 4-(2' carbometoxifenilamino) quinoleína,
- se condensa el antranilato de metilo sobre la 4-cloro 6,8-dimetil quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,8-dimetil quinoleína,
- 10 - se condensa la o-aminobenzamida sobre la 4,7-dicloroquinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbamoil fenilamino) 7-cloroquinoleína,
- se condensa el antranilato de metilo sobre la 4-cloro 6,7-dimetil quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,7-dimetil quinoleína,
- 15 - se condensa el ácido antranílico sobre la 4,7-dicloroquinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carboxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
- se condensa el antranilato de butilo sobre la 4,7-dicloro quinoleína obteniéndose la 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoleína,
- 20 - se condensa el antranilato de metilo sobre la 4,7,8-tricloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7,8-dicloro quinoleína,
- se condensa el antranilato de metilo sobre la 4,6-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6-cloro quinoleína,
- 25 - se condensa el antranilato de metilo sobre la 4,8-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 8-cloro quinoleína,
- 30 - se condensa el antranilato de metilo sobre la 4-cloro

271034



7-trifluoro metil quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-car  
bometoxifenilamino) 7-trifluorometil quinoleína.

El procedimiento de la invención se ilustra por el  
esquema siguiente:





Los ejemplos siguientes harán comprender mejor la invención, y no presentan ningún carácter limitativo.

Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, son bien conocidos en la bibliografía.

5

Ejemplo I : Preparación de la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = -COOCH<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> = H).

10

Se introducen 39,6 gramos de 4,7-dicloro quinoleína en 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2 N, se añaden 30 gramos de antranilato de metilo y se calienta a reflujo, agitando, durante tres horas. Se enfría hasta 10<sup>o</sup>, se deja en reposo durante una hora a esta temperatura y, después, se filtran con succión 65 gramos de clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloroquinoleína bruta, P.F. 228-230 <sup>o</sup>C.

15

Para obtener la base libre correspondiente, se disuelven 60 gramos de clorhidrato en 600 cm<sup>3</sup> de etanol al 80%, se añade amoníaco concentrado hasta alcalinidad neta, se enfría y se filtra con succión el producto formado. Se lava sucesivamente con agua, con alcohol y con éter, se seca, y se recogen 43 gramos de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloroquinoleína, P.F. 166<sup>o</sup>C.

20

25

El producto se presenta en forma de agujas blancas con reflejos amarillos, solubles en benceno y en cloroformo, poco solubles en alcohol y en acetona, e insolubles en agua.

30

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 312,7  
 Calculado: C% 65,29 H% 4,19 Cl% 11,33 N% 8,96  
 Encontrado: 65,3 4,1 11,3 79054



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Por calentamiento a reflujo de una suspensión de 5  
gramos de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína  
en 50 cm<sup>3</sup> de metanol, y adición de 9 cm<sup>3</sup> de metanol que  
5 contiene 6,65% de ácido clorhídrico, se obtiene una solu-  
ción metanólica de clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenila-  
mino) 7-cloro quinoleína. El clorhidrato cristaliza por --  
enfriamiento. Se hiela durante una hora. Se filtra con --  
succión, se lava por empastado con 5 cm<sup>3</sup> de metanol helado,  
10 después dos veces con 5 cm<sup>3</sup> cada vez de cloroformo, --  
se seca a vacío y se obtienen 4,85 gramos de clorhidrato  
de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína pura, --  
de P.F. 247-249°C.

El D-tartrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-clo  
15 ro quinoleína se obtiene de una manera análoga:

Se lleva a reflujo una suspensión de 4 gramos de 4-  
(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína en 80 cm<sup>3</sup> --  
de etanol absoluto, añadiéndose, después, una solución de  
2,15 gramos de ácido D-tartárico en 20 cm<sup>3</sup> de etanol abso  
20 luto. Se produce una disolución completa y una cristaliza-  
ción casi inmediata. Se enfría y se hiela durante dos ho-  
ras. Se filtra con succión, se lava por medio de dos em--  
pastados con 5 cm<sup>3</sup> cada vez de etanol helado, y se seca a  
vacío. Se obtienen 5,9 gramos de D-tartrato de 4-(2'-car-  
25 bometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína pura, de P.F. ---  
248-250°C (desc.)

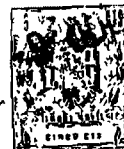
Análisis: C<sub>21</sub> H<sub>19</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>8</sub> = 462,8

Calculado: C% 54,19 H% 4,13 Cl% 7,66 N% 6,05

Encontrado: 54,3 4,1 7,7 6,2

30 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

279054



Ejemplo 2: Preparación de la 4-(3'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con  $R_1 =$   
 $H$ ,  $R_2 = Cl$ ,  $R_3 = H$ ,  $R_4 = -H$ ,  $R_5 = -COOCH_3$ ).

5 Se introducen 15, 5 gramos de meta-aminobenzoato de metilo y 20 gramos de 4,7-dicloroquinoleína en 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N, se lleva a reflujo bajo agitación durante tres horas, y se deja en reposo durante una noche, se filtra después con succión el precipitado formado, se lava con agua, se empasta con etanol y éter, y se seca.

10 Se obtienen 33 gramos del producto en forma de clorhidrato, de P. F. aproximadamente igual a 280°C.

Para obtener la base libre correspondiente, se disuelven a ebullición estos 33 gramos de producto en 850 cm<sup>3</sup> de etanol del 50%, se añaden 150 cm<sup>3</sup> de amoníaco concentrado, se filtra con succión el precipitado formado, y se seca a vacío. Se obtienen 26 gramos del compuesto I, de P.F. 218°C. El producto se purifica por recristalización por ebullición en dioxano, y empastado con éter de petróleo. Es poco soluble en ácidos diluidos acuosos, en alcohol y en acetona, insoluble en agua, éter, benceno, cloroformo y álcalis diluidos acuosos.

15

20

Análisis:  $C_{17}H_{13}O_2NCl = 312,7$

Calculado: C% 65,29 H% 4,19 N% 8,96 Cl% 11,33

Encontrado: 65,5 4,2 8,9 11,2

25 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 3: Preparación de la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-metoxi quinoleína (I, con  $R_1 = H$ ,  
 $R_2 = -OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ,  $R_4 = -COOCH_3$  y  $R_5 = H$ ).

30 Se introducen 8 gramos de 4-cloro 7-metoxi quinoleína

279054



na y 6,7 gramos de antranilato de metilo en una solución de 9 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado en 50 cm<sup>3</sup> de agua, y se calienta a reflujo, bajo agitación, durante tres horas aproximadamente. Se enfría seguidamente hasta 20°C, se filtra con succión el precipitado, se lava sucesivamente con agua helada y con éter y se seca a vacío.

Se obtienen 10 gramos de clorhidrato de 4-(2'-carbo metoxifenilamino) 7-metoxi quinoleína.

Para obtener la base libre correspondiente, se disuelve en caliente el producto obtenido, en 300 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden después 25 cm<sup>3</sup> de amoníaco, se enfría, se filtra con succión el precipitado, se lava con agua y se seca a vacío. Así, se obtienen 7 gramos de compuesto I que se purifica por recristalización en éter isopropílico, P.F. 108°C.

Es soluble en alcohol, benceno, acetona y ácidos diluidos acuosos, poco soluble en éter y cloroformo, e insoluble en agua.

Análisis: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> = 308,3

Calculado: C% 70,12 H% 5,23 N% 9,08

Encontrado: 70,0 5,2 9,3

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 4: Preparación de la 4-(2'-carbometoxifenilamino) quinoleína (I, con R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = -COOCH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H).

Se introducen 10 gramos de 4-cloroquinoleína y 9,2 gramos de antranilato de metilo en una solución de 12 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado en 100 cm<sup>3</sup> de agua, se calienta hacia los 95-100°C durante cuatro horas aproximadamente, se enfría a continuación, se filtra con succión

270074



el precipitado cristalino, se empasta con agua y se seca a vacío. Se obtienen 10,5 gramos de clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) quinoleína de P.F. 260-265°C (con descomposición).

5            Para obtener la base libre correspondiente, se disuelve en caliente el producto obtenido en 100 cm<sup>3</sup> de agua, y se añaden 20 cm<sup>3</sup> de amoníaco, se enfría seguidamente hasta 20°C, se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con agua, se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de etanol  
 10            hirviente, se deja cristalizar en frío, se filtran con succión los cristales, se lavan con éter, se secan a vacío, y se obtienen 8,5 gramos del compuesto I que se purifica por recristalización en acetona, P.F. 142°C.

15            Es soluble en benceno, cloroformo, poco soluble en ácidos diluidos acuosos, insoluble en agua, éter y álcalis diluidos acuosos.

Análisis:    C<sub>17</sub> H<sub>14</sub> O<sub>2</sub> N<sub>2</sub> = 278,3

Calculado:    C% 73,36      H% 5,07      N% 10,07

Encontrado:    73,6            5,1            10,1

20            Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 5: Preparación de la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,8-dimetil quinoleína (I, con  
 $R_1 = -CH_3, R_2 = H, R_3 = -CH_3, R_4 = -COOCH_3, R_5 = H$ ).

25            Se introducen 20 gramos de 4-cloro 6,8-dimetil quinoleína y 15,7 gramos de antranilato de metilo, en una solución de 21 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado en 180 cm<sup>3</sup> de agua, se lleva a reflujo bajo agitación durante cuatro horas aproximadamente, se enfría después hasta unos 20°C, se filtra con succión el precipitado cristali-

30



-9

no formado, y se obtienen 28 gramos de clorhidrato de 4-(2'-carbometoxi-fenilamino) 6,8-dimetil quinoleína.

5 Para obtener la base libre correspondiente, se disuelve en caliente el producto obtenido, en 400 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de amoníaco, se enfría después, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, se seca y se obtienen 22 gramos de compuesto I que se purifica por recristalización en metanol, P.F. 167-168 °C.

10 Este producto es poco soluble en éter, acetona, benceno, clorofoma y ácidos diluidos acuosos, e insoluble en agua.

Análisis:  $C_{19}H_{18}O_2N_2 = 306,35$

Calculador: C% 74,49 H% 5,92 O% 10,44 N% 9,14

15 Encontrado: 74,7 5,9 10,2 9,3

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 6: Preparación de la 4-(2'-carbamoilfenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = -CONH<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H).

20 Se introducen 10 gramos de 4,7-dicloro quinoleína y 6,9 gramos de o-aminobenzamida en 100 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal, se lleva a reflujo bajo agitación durante dos horas treinta minutos aproximadamente, después se hierve durante una hora, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 25 15 gramos de clorhidrato de 4-(2'-carbamoilfenilamino) 7-cloro quinoleína, de P.F. 263-266°C (con descomposición).

30 Para obtener la base libre correspondiente, se disuelve en caliente el clorhidrato obtenido, en 10 volúmenes de etanol al 50%, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de amoníaco, se --

170054



hiela durante una hora aproximadamente, se filtra con suc  
ción el precipitado cristalino formado, se lava con agua  
 y se seca a vacío. Se obtienen 12,7 gramos de compuesto I,  
 P.F. 260°C, que se purifica por recristalización en buta-  
 nol.

5

Este producto es soluble en dimetilformamida y áci-  
 do acético, poco soluble en caliente en alcohol y ácidos  
 diluidos acuosos, insoluble en agua, éter, acetona, bence-  
 no, cloroformo y álcalis diluidos acuosos.

10

Análisis:  $C_{16}H_{12}ON_3Cl = 297,7$

Calculado: C% 64,55 H% 4,06 N% 14,11 Cl% 11,91

Encontrado: 64,5 4,3 13,9 11,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 7: Preparación de la 4-(2'-carbobotoxifeni-  
lamino) 7-cloro quinoleína (I, con R<sub>1</sub> =

15

H, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>5</sub> = H).

Se introducen 19,8 gramos de 4,7-dicloro quinoleína  
 y 19,3 gramos de antranilato de n-butilo en 200 cm<sup>3</sup> de --  
 ácido clorhídrico normal, y se calienta a reflujo, agitan-  
 do, durante cuatro horas aproximadamente. Se enfría, se--  
 guidamente, bajo agitación, y después se hiela durante --  
 una hora aproximadamente, se filtra con succión el preci-  
 pitado cristalino formado, se lava con agua y se seca. Se  
 obtienen 40 gramos de clorhidrato de 4-(2'-carbobotoxife-  
 nilamino) 7-cloro quinoleína bruta.

20

25

Para obtener la base libre correspondiente se disuel-  
 ven a reflujo 40 gramos del clorhidrato anterior, en 1500  
 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden después 100 cm<sup>3</sup> de amoníaco concen-  
 trado, se enfría, se extrae varias veces con éter, se se-  
 cen los extractos reunidos sobre sulfato sódico, y se des-

30



tila hasta sequedad. Se obtienen 25 gramos de compuesto -  
bruto que se purifica por recristalización en éter isopro-  
pílico, P.F. 82-84°C.

5 Este producto es soluble en alcohol y acetona, poco  
soluble en éter, benceno, cloroformo y ácidos diluídos --  
acuosos, e insoluble en agua.

Análisis:  $C_{20}H_{19}O_2N_2Cl = 354,8$

Calculado: C% 67,70 H% 5,39 O% 9,02 N% 7,89 Cl% 9,98

Encontrado: 67,9 5,4 9,1 7,9 10,2

10 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 8: Preparación de la 4-(2'-carbometoxifenil-  
amino) 7-trifluorometil quinoleína. (I,  
con  $R_1 = H, R_2 = -CF_3, R_3 = H, R_4 =$   
 $COOCH_3, R_5 = H$ ).

15 En un matraz de fondo redondo de 250 cm<sup>3</sup>, se intro-  
ducen 20 gramos de 4-cloro 7-trifluorometil quinoleína, -  
después 13 gramos de antranilato de metilo, 17 cm<sup>3</sup> de áci-  
do clorhídrico concentrado y 100 cm<sup>3</sup> de agua, bajo agita-  
ción. Se lleva a reflujo la suspensión así formada. Se --  
20 produce una disolución completa y la solución se colorea.  
Se mantiene el reflujo durante 3 horas, seguidamente se -  
enfria, se hiela durante una hora, se separa el precipita-  
do cristalino que se filtra con succión, se lava con agua  
helada y se seca.

25 Se redisuelve el producto en caliente, en 250 cm<sup>3</sup> de  
metanol, se añaden, en caliente, 50 cm<sup>3</sup> de amoniaco con-  
centrado. La 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorome-  
til quinoleína precipita. Se mantiene la mezcla en el ba-  
ño de hielo durante una hora, se separa el precipitado --  
30 que se filtra con succión, se lava con agua y después se

279054



seca a vacío.

Se obtienen así 19,4 gramos de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorometil quinoleína, o sea un rendimiento del 65%.

5 El producto se purifica por recristalización en éter isopropílico.

10 La 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorometil -- quinoleína se presenta en forma de un compuesto sólido, incoloro, cristalizado en forma de agujas, soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroforno, poco soluble en ácidos -- acuosos diluidos, éter, éter isopropílico y aceite de oliva, insoluble en los disolventes acuosos y en agua.

Su punto de fusión, determinado sobre el bloque de Kofler, es de 136°C

15 Análisis: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> = 346,3  
 Calculado: C% 62,42 H% 3,79  
 Encontrado: 62,7 3,5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía. De manera similar se pueden obtener los productos siguientes, no descritos en la bibliografía:

20 - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,7-dimetil quinoleína (I, con R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = -COOCH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H), de P.F. 168-169°C, y su clorhidrato,

25 - la 4-(2'-carboxifenilamino) 7-cloro quinoleína (I, con R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOH, R<sub>5</sub> = H), de P.F. 305-306°C, y su clorhidrato,

- la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7,8-dicloro quinoleína (I, con R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Cl, R<sub>4</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H), de punto de fusión 260-261°C, y su clorhidrato,

30 - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6-cloro quinoleína (I,

279054



con  $R_1 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{COOCH}_3$ ,  $R_5 = \text{H}$ ), de punto de fusión  $190^\circ\text{C}$ , y su clorhidrato,

5 - la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 8-cloro quinoleína (I, con  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = \text{COOCH}_3$ ,  $R_5 = \text{H}$ ), de punto de fusión  $183-184^\circ\text{C}$ , y su clorhidrato.

Emprego y estudio farmacológico de la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína.

10 La 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína puede ser utilizada para el tratamiento de todas las algias musculares, articulares o nerviosas, afecciones reumáticas, dolores dentales, zona, jaquecas, estados febriles e infecciosos.

15 Se utiliza por vía bucal, transcutánea o por vía local, en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, o por vía rectal, o en forma de inyecciones intramusculares o subcutáneas.

20 Puede ser puesta en forma de soluciones inyectables, de suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en forma de comprimidos, de comprimidos grageados, de jarabes, de supositorios y de pomada.

25 La posología útil se escalona entre 0,20 gramos y 1 gramo por cada toma y 0,50 y 4 gramos por día para el adulto, en función de la vía de administración.

Efecto antiinflamatorio

La actividad del producto ha sido estudiada comparativamente con la de la amodiaquina, con la de la aspirina y la de la butazolidina.

30 El ensayo empleado consiste en administrar a ratas

279054



de 160 a 170 gramos de peso, en una inyección única, 500 gammas de naftoil-heparamina, bajo la aponeurosis plantaria de una pata posterior. (Estando destinada esta inyección a provocar la formación de un edema inflamatorio).

5 Los productos a estudiar se administran por vía bucal una hora antes de la inyección. Tres horas después de la inyección se mide la circunferencia máxima de las dos patas posteriores, y la diferencia entre las circunferencias de las dos patas posteriores de cada animal (la pata que ha recibido la inyección de naftoil heparamina y la pata intacta), sirve para evaluar la importancia de la inflamación.

10 La medida de la inflamación en las ratas tratadas, se expresa en porcentaje con relación a la de los animales testigo.

15 Los resultados obtenidos con los diferentes productos se resumen en la tabla siguiente:

Dosis administrada en mg/kilo	Grado de inflamación en % con relación a los testigos			
	Proquetg de invencion	butezolidina	aspirina	amodiaquina
25	54 (16)			
30		48 (16)		
50	35 (16)	43 (16)	67 (16)	
100	25 (16)	39 (8)	52 (32)	
200	37 (18)	26 (8)	38 (16)	65 (16)
Dosis activa en 50% expresada en mg/kilo	30	30	100-150	> 200

Las cifras entre paréntesis indican el número de animales ensayados.





El producto de la invención muestra, así, una actividad antiinflamatoria comparable a la de la butazolidina y superior a la de la aspirina y de la emodiaquina.

Efecto analgésico y ejemplos de aplicación.

5

El ensayo empleado está basado sobre el hecho señalado por R.KOSTER y colaboradores, Fed.Proc., 1959, 18, 412, según el cual, la inyección intraperitoneal de ácido acético provoca, en el ratón, movimientos repetidos característicos de estiramientos y de torsiones que pueden persistir más de 6 horas. Los analgésicos previenen o suprimen este síndrome que, de hecho, puede ser considerado como la exteriorización de un dolor abdominal difuso.

10

Se emplea una solución de ácido acético al 6 por mil en agua, adicionada de 10% de goma arábiga. La dosis que inicia el síndrome en estas condiciones es de 0,01 cm<sup>3</sup>/gramo, o sea de 60 mg/kilo de ácido acético. Los analgésicos se administran por vía bucal media hora antes de la inyección intraperitoneal de ácido acético, estando los ratones en ayunas desde la víspera de la experiencia. Para cada dosis y para los testigos que supone obligatoriamente cada ensayo, se utiliza un grupo de cinco animales. Los estiramientos se observan, se anotan y se cuentan para cada ratón, y después se suman para cada grupo de cinco, durante dos períodos de observación de cinco minutos como sigue:

15

20

25

1º inmediatamente después de las inyecciones de ácido acético (0 a 5 minutos).

2º 15 minutos después (15 a 20 minutos).

30

Después de 55 ensayos, el número medio de los esti-

279054



ramientos observados en grupos de 5 testigos, durante 2 -  
períodos de observación indicados, se establece en 58 y -  
56 (o sea en 12 y 11 por animal).

5 La administración previa del producto de la inven--  
ción o de aspirina, disminuye el número de los estiramien-  
tos de una forma sensiblemente proporcional a las dosis -  
utilizadas, como lo muestra la tabla siguiente:

**279054**

Productos y dosis utilizados	Número de estiramientos				Número total en % de los testigos
	de 0 a 5 min.	De 5 a 20 minutos	Número total en estiramientos		
Testigos (55)	58	56	114		
Aspirina 100 mg/kg (5)	27	52	79		69
200 mg/kg (4)	13	34	47		41
500 mg/kg (4)	3	19	22		19
Producto de la invención					
20 mg/kg (3)	33	77	110		95
50 mg/kg (3)	35	43	78		68
100 mg/kg (3)	12	18	30		26
200 mg/kg (3)	5	18	23		20
500 mg/kg (3)	7	15	22		19





Las cifras entre paréntesis indican el número de experiencias efectuadas (correspondiendo cada una a un lote de 5 ratones) para el establecimiento de los promedios -- que figuran en la tabla.

5 La aspirina y el producto de la invención han sido administrados en forma de suspensión acuosa adicionada -- con polisorbato 80.

10 La representación gráfica de estos resultados permite comprobar que las líneas de regresión que expresan la relación entre la dosis y la actividad, son sensiblemente paralelas para los dos productos.

15 La determinación gráfica de las  $DE_{50}$  (dosis necesaria y suficiente para reducir el número de estiramientos al 50% de los de los testigos) ha proporcionado los resultados siguientes:

- Producto de la invención  $DE_{50} = 70$  mg/kilo
- Aspirina  $DE_{50} = 165$  mg/kilo

20 Por consiguiente el producto de la invención es, según este ensayo, dos veces más activo, como analgésico, -- que la aspirina, según lo indica la tabla siguiente:

954

<u>Medicamento</u>	Dosis en mg/kilo	<u>Número de estiramientos en % de los testigos</u>
4-(2'-Carbometoxifenil amino) 7-cloro quino- leína	20 50 100 200	95 66 25 20
Aspirina	100 200 500	70 42 20



00054



Empleo y estudio farmacológico de la 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoleína

5 La 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoleína puede ser utilizada para el tratamiento de todas las al--  
gías musculares, articulares o nerviosas, afecciones reu--  
máticas, dolores dentales, zona, jaquecas, estados febriles e infecciosos.

10 Se utiliza por vía bucal, transcutánea, rectal o --  
por vía local, en aplicación tópica sobre la piel y las --  
mucosas.

Puede ser preparada en forma de soluciones y de sus--  
pensiones inyectables, en forma de comprimidos, de pomada,  
de polvo, de supositorios.

15 La posología útil se escalona entre 100 y 200 mg --  
por toma y entre 200 mg y 1 g por día para el adulto, en  
función de la vía de administración.

Las formas farmacéuticas mencionadas arriba son pre--  
paradas según los procedimientos usuales.

20 Efecto analgésico

12 Ensayo de estiramientos provocados por el ácido acético

El ensayo empleado es el mismo que se ha indicado --  
ya más arriba (R. KOSTER, l.c.)

25 Como lo indica la tabla siguiente, la administración  
previa del producto de la invención (utilizado en forma de  
suspensión acuosa adicionada de polisorbato 80) disminuye  
el número de estiramientos de una manera sensiblemente --  
proporcional a las dosis utilizadas.

Dosis utilizadas	Número de estiramientos		
	de 0 a 5 minutos	de 15 a 20 minutos	Número total de estiramientos
Testigos	100	86	186
Producto de la invención			
100 mg/kg	41	77	118
200 mg/kg	23	57	80
500 mg/kg	24	43	67





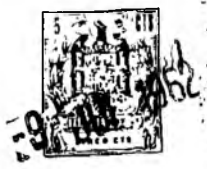
2º Ensayo de la actividad analgésica sobre tejidos inflamados

El método utilizado es el de RANDALL y SELITTO --  
(Arch. Int. Pharmacodynamie, 1957, 111, 409) ligeramente  
5 modificado. En este ensayo, se provoca una inflamación --  
local por medio de una inyección de 0,1 cm<sup>3</sup> de una suspen  
sión de levadura de cerveza al 20%, bajo la aponeurosis -  
plantaria de una de las patas posteriores de una rata.

El dolor se provoca por presión mecánica gradualmen  
10 te creciente, aplicada sobre la superficie de la planta -  
de la pata inflamada. El umbral del dolor se mide en milí  
metros de mercurio, expresando la presión necesaria y su  
ficiente para iniciar una reacción de contracción caracte  
rística. La comparación con la otra pata permite precisar  
15 la manera de actuar del compuesto estudiado: un efecto so  
bre las dos patas posteriores indica una acción analgési  
ca central; un efecto sobre la pata inflamada exclusiva--  
mente, indica una acción analgésica periférica.

El compuesto a estudiar y las sustancias de referen  
20 cia han sido administrados por vía bucal en forma de sus  
pensión, cuatro horas después de la inyección de levadura  
de cerveza. Las medidas se efectúan inmediatamente antes,  
y media hora, una hora y dos horas después de la adminis  
tración de la 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quino  
25 leína.

Los ensayos han sido efectuados en comparación con  
la aspirina y utilizando cinco ratas por dosis de compues  
to estudiado. La diferencia de presión necesaria para al  
canzar el umbral del dolor sobre la pata inflamada, antes  
30 y después de la administración de 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quino  
leína.



no) 7-cloro quinoeina y de la aspirina, permite la medida de su efecto. Los resultados obtenidos indican que la 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoeina es en este ensayo, aproximadamente dos veces más activa que la aspirina.

5

### Efecto antiinflamatorio

#### 1º Ensayo del edema inflamatorio

El ensayo empleado consiste en administrar a ratas de 160 a 170 g, en una inyección única, 500 gammas de naf toil heparamina, bajo la aponeurosis plantaria de una pata posterior, y es el mismo que el indicado más arriba.

10

Los resultados obtenidos resumidos en la tabla a -- continuación, muestran que el producto de la invención -- ejerce una acción tan importante sobre este ensayo, como la de la butazolidina, y claramente mayor que la de la aspirina y de la amodiaquina.

15

220054

Dosis administrada en mg/kg	Grado de inflamación en % con relación a los testigos			
	Producto de invención	Butazolidina	Aspirina	Amodiaquina
10	80			
20	56	67		
50	35	43	67	
100	25	39	52	
200		26	38	65
Dosis activa en 50% expresada en mg/kg	entre 25 y 30	30	100-150	200



27 2054



2º Ensayo del eritema a los rayos ultravioleta en el cobaya

5 El método utilizado deriva del de WINDER (Arch. -- Intern. Pharmacodyn. 1958, 116, 261) y de ADAMS (J. Pharma. Pharmacol., 1960, 12, 251). Se opera sobre cobayas de 600 a 900 gramos.

Los productos a estudiar se administran por vía oral, por medio de sonda gástrica, en la hora 1.

10 A la hora 0, habiendo sido afeitada previamente la piel dorsal de los animales, se exponen 3 regiones de piel, de 8 mm. de diámetro, a los rayos ultravioleta: exposición de 2 minutos a una distancia de 20 cm. del tubo de una lámpara generadora de rayos ultravioleta de 550 W., de tubo de cuarzo.

15 A la hora 2, se anota la intensidad del eritema obtenido a nivel de las 3 regiones de cada cobaya, según una escala arbitraria de 0 a 3. Se opera por comparación con testigos que han recibido por vía bucal el disolvente o el dispersante solo. Una experiencia comprende en general tres grupos de cinco cobayas. La media del grado de eritema se establece para cada grupo. En los testigos, va ría generalmente entre 1,2 y 2.

El grado de eritema de los grupos tratados se expresa en % del de los testigos.

25 Los resultados obtenidos con la 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinolesina, aspirina y amodiaquina, se resumen en la tabla siguiente:

270054

Dosis en mg/kilo	Grado de eritema en % de los testigos		
	4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoleína	Aspirina	Amodiaquina
50 mg/kg		82	
100 mg/kg	47	19	
200 mg/kg		12	89





indican que si, en este ensayo, el producto objeto de la patente manifiesta una acción menos importante que la de la aspirina, presenta, sin embargo, un efecto antiinflamatorio interesante.

5 Uso y estudio farmacológico de la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorometil quinoleína.

La 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorometil quinoleína puede ser utilizada para el tratamiento de todas las algias musculares, articulares o nerviosas, afec-  
 10 ciones reumáticas, dolores dentales u óseos, zona, jaquecas y estados febriles o infecciosos.

Se utiliza por vía bucal, transcutánea o por vía local, en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, o por vía rectal.

15 Puede ser preparada en forma de soluciones inyectables, de suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en jeringuillas dispuestas para la inyección, en forma de comprimidos, de comprimidos grageados, de supositorios y de pomada.

20 La posología útil se escalona entre 0,05 gramos y 0,200 gramos por cada toma, y 0,200 gramos y 1 gramo por día para el adulto, en función de la vía de administración.

Las formas farmacéuticas tales como soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, supositorios y pomadas, se preparan según los procedimientos usuales.

25 Efecto antiinflamatorio

1º. Ensayo del edema inflamatorio

El ensayo es el mismo que el ya indicado más arriba.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla si-

30 guiente:

279054

Compuesto estudiado	Modo de administración	Dosis estudiadas	Dosis eficaz media.
Aspirina	Suspensión acuosa, vía bucal	50 a 300 mg. por kilo	100 mg/kilo
Amodiaquina	Suspensión acuosa, vía bucal	200 mg/kilo	$\geq$ 200 mg/kg.
4-(2'-carbometoxi fenilamino) 7-trifluorometil quinoleína	Suspensión acuosa, vía bucal	25 a 200 mg. por kilo	60 mg/kg.



279054



El producto de la invención muestra, por lo tanto, una actividad antiinflamatoria superior a la de la aspirina y a la de la amodiaquina.

5      28. Ensayo del eritema a los rayos ultravioleta, en el cobaya.

Este ensayo consiste en someter un grupo de cobayas a la irradiación ultravioleta por medio de una lámpara generadora de rayos ultravioleta, colocada a una distancia de 20 cm. de los animales, durante dos minutos. El compuesto estudiado se administra en suspensión en un dispersante acuoso, por vía bucal, una hora antes de la exposición a los rayos ultravioleta. Dos horas después de la irradiación, se anota el grado de eritema de los animales en experimentación. Se determina la dosis eficaz media  $DE_{50}$  que disminuye a la mitad el porcentaje de eritema de los animales tratados con relación a los animales testigos.

15      La tabla siguiente resume los resultados obtenidos.

Compuesto estudiado	Modo de administración	Dosis estudiada	Dosis eficaz media.
Aspirina	Suspensión acuosa, vía bucal	50 a 200 mg. por kilo	50-100 mg. por kg.
Amodiaquina	Suspensión acuosa, vía bucal	200 mg/kilo	≥ 200 mg por kilo
4-(2'-carbometoxi fenilamino) 7-trifluorometil quinoleína.	Suspensión acuosa, vía bucal.	10 a 200 mg. por kilo	30 mg/kilo

49



279054



En este ensayo, la 4-(2'-carbometoxi fenilamino) 7-trifluoro metil quinoleína es sensiblemente más activa - que la aspirina y, sobre todo, que la amodiaquina.

5

Efecto analgésico

El ensayo empleado es el mismo que el ya indicado - más arriba (R. KOSTER l.c.).

10

El producto de la invención ha sido administrado en suspensión en un disolvente acuoso dispersante. La administración previa del producto de la invención disminuye el número de estiramientos de una manera sensiblemente - proporcional a las dosis utilizadas, como lo muestra la - tabla siguiente:

**279054**

Productos y dosis utilizados	Número de estiramientos			Número total en % de los testigos
	de 0 a 5 minutos	de 15 a 20 minutos	Número total	
Testigo	63	68	131	
4-(2'-Carbometoxi fenilamino) 7-tri fluorometil quinoleína	<del>22</del> 22	64	86	66
	<del>14</del> 14	38	52	40
	<del>2</del> 2	17	19	14

(~~22~~) 20 mg      (~~22~~) 50 mg      (~~22~~) 100 mg.





La dosis eficaz 50% es, por lo tanto, de 35 mg/kilo.

Los ensayos efectuados en las mismas condiciones experimentales con aspirina, han mostrado que la DE<sub>50</sub> para la aspirina es de aproximadamente 160 mg/kilo en este ensayo.

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 10 de Julio de 1961, bajo el número PV. 867.515 y 17 de Octubre de 1961, número PV. 876.199, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

### N O T A

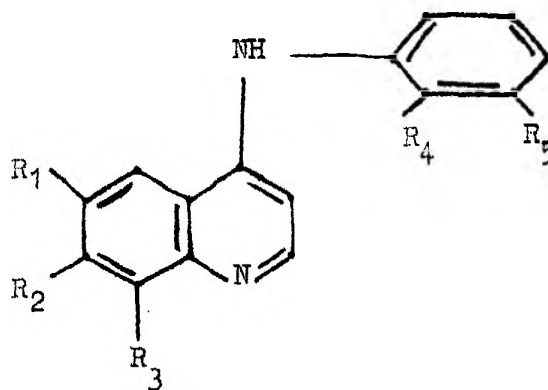
15

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:

20

1ª.- Procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general:

25



30

en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidrógeno o -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>O-, -CF<sub>3</sub> y Cl, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno o -COZ, siendo Z -OH, O alcoholo inferior ó -NH<sub>2</sub>, así como sus sa

279054



les farmacológicamente compatibles, caracterizado esen-  
cialmente por que se condensa una anilina sustituida en -  
el núcleo bencénico, con una 4-cloro quinoleína sustitui-  
da o no, en un ácido mineral, se somete la sal mineral --  
5 del compuesto de fórmula general I resultante, a la acción  
de un agente alcalino y se obtiene la base libre corres-  
pondiente que se transforma, llegado el caso, en una sal  
farmacológicamente compatible.

10 2º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracteri-  
zado por que el ácido mineral empleado es ácido clorhídri-  
co.

3º.- Un procedimiento según los puntos 1º y/o 2º, -  
caracterizado por que el agente alcalino empleado es am-  
oniaco o sosa.

15 4º.- Procedimiento según los puntos 1º a 3º, carac-  
terizado por que se condensa antranilato de metilo sobre  
4,7-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxi  
fenilamino) 7-cloro quinoleína,

20 5º.- Procedimiento según los puntos 1º a 3º, carac-  
terizado por que se condensa meta-aminobenzoato de metilo  
sobre 4,7-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(3'-carbo  
metoxifenilamino) 7-cloro quinoleína,

25 6º.- Procedimiento según los puntos 1º a 3º, carac-  
terizado por que se condensa antranilato de metilo sobre  
4-cloro 7-metoxi quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbo-  
metoxifenilamino) 7-metoxi quinoleína,

30 7º.- Procedimiento según los puntos 1º a 3º, carac-  
terizado por que se condensa antranilato de metilo sobre  
4-cloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifeni-  
lamino) quinoleína,

7 3054



8<sup>o</sup>.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa antranilato de metilo sobre 4-cloro 6,8-dimetil quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,8-dimetil quinoleína,

5 9<sup>o</sup>.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa o-aminobenzamida sobre 4,7-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbamoilfenilamino) 5-cloro quinoleína,

10 10<sup>o</sup>.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa antranilato de metilo sobre 4-cloro 6,7-dimetil quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6,7-dimetil quinoleína.

15 11.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa ácido antranílico sobre 4,7-dicloro quinoleína obteniéndose la 4-(2'-carboxifenilamino) 7-cloro quinoleína,

20 12.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa antranilato de butilo sobre 4,7-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbobotoxifenilamino) 7-cloro quinoleína.

13.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa antranilato de metilo sobre 4,7,8-tricloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7,8-dicloro quinoleína.

25 14.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa antranilato de metilo sobre 4,6-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 6-cloro quinoleína,

30 15.- Procedimiento según los puntos 1<sup>o</sup> a 3<sup>o</sup>, caracterizado por que se condensa antranilato de metilo sobre

279054



4,8-dicloro quinoleína, obteniéndose la 4-(2'-carbometoxi  
fenilamino) 8-cloro quinoleína,

5 16.- Procedimiento según los puntos 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracte-  
rizado por que se condensa antranilato de metilo sobre --  
4-cloro 7-trifluoro metil quinoleína, obteniéndose la 4-  
-(2'-carbometoxifenilamino) 7-trifluorometil quinoleína.

17.- Procedimiento de preparación de nuevos deriva-  
dos de la quinoleína.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-  
de y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid,

29 JUL 1962

Albergo de Elzaburg  
Por Poder

**279054**