

-6 JUN. 1963



287780

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

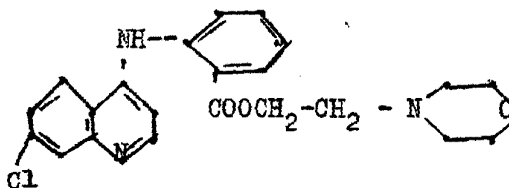
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 4-[2'-(BETA-MORFOLILETOXI CARBONIL) FENILAMINO] 7-CLORO QUINOLEINA Y DE SUS SALES"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de un nuevo compuesto, la 4-[2'-(beta-morfolil etoxicarbonil) fenilamino] 7-cloro quinoleína, que responde a la formula siguiente:

5

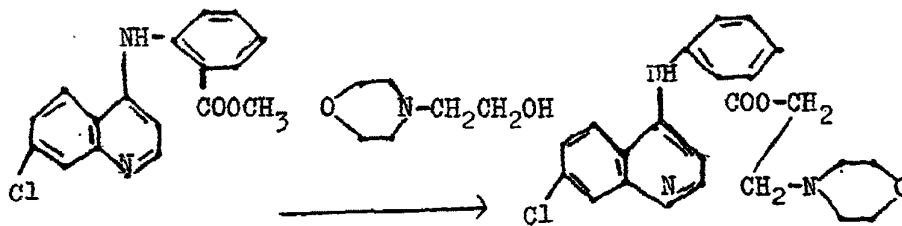


10 y sus sales, tales como el diclorhidrato.



Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención, son especialmente utilizables para el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias o dolorosas, escalonándose la posología útil entre 0,05 g y 0,200 g por toma, y de 0,100 g a 1 g por día para el adulto, en función de la vía de administración.

El principio de la preparación de la 4-(2'-(beta-formoliletotoxicarbonil) fenilamino) 7-cloro quinoleína consiste en una trans-esterificación de la 4-(2'-carbome-toxifenilamino) 7-cloro quinoleína por medio de beta-mofolil etanol, según el esquema de reacción siguiente:



La base libre puede ser transformada en sus sales por la acción de un ácido mineral u orgánico.

El ejemplo siguiente hará comprender mejor la invención y no presenta ningún carácter limitativo.

Ejemplo:

En un matraz redondo de tres tubuladuras provisto de un refrigerante descendente, se introducen, sucesivamente, 75 cm³ de beta-morfolino etanol y, después, bajo atmósfera de nitrógeno, 0,06 g de sodio. se calienta la



-6 JU

mezcla a 80-85°, hasta disolución completa. Se intro-
ducen entonces 18 g de 4-[2'- carbometoxi-fenilamino]7
7-cloro quinoleína, se homogeneiza cuidadosamente y se
calienta la mezcla hasta 125°C. Se mantiene el calenta
5 miento durante tres horas. El metanol liberado destila
progresivamente. Al cabo de las tres horas, se deja
enfriar la mezcla que se vierte en 750 cm³ de agua. La
4-[2'-(beta-morfoliletotoxicarbonil) fenilamino]7 7-clo-
ro quinoleína cristaliza después de enfriamiento en agu
10 jillas finas. Se separa por filtración, se filtra con
succión, se lava con agua mediante empastados repeti-
dos y, después, se seca a vacío.

El producto bruto se disuelve en caliente en 450
cm³ de éter isopropílico, se decolora por adición de
15 negro activado; la solución se filtra en caliente y,
después, se lleva a sequedad por destilación. El resi-
duo se vuelve a poner en solución en 30 cm³ de metanol
a ebullición, en el cual cristaliza la 4-[2'-(beta-
morfoliletotoxicarbonil) fenilamino]7 7-cloro quinoleína
20 por enfriamiento en la nevera durante una hora. El pro-
ducto se separa y se filtra con succión. Se obtiene en
forma de prismas voluminosos solvatados con metanol.

Este solvato se redisuelve en 40 cm³ de éter iso-
propílico a reflujo. Por enfriamiento cristaliza el
25 producto solvatado. Se le recoge por filtración, se la-
va con éter isopropílico y se seca a vacío.

Se obtienen así 11,5 g de 4-[2'-(beta-morfoliletoto-
xicarbonil) fenilamino]7 7-cloro quinoleína que funde a
80°C, o sea un rendimiento del 48%.

30 Este producto se presenta en forma de un compuesto



sólido, ligeramente teñido de amarillo, cristalizado en prismas, soluble en alcohol, eter, acetona, benceno, cloroformo y ácidos diluïdos acuosos, poco soluble en los aceites, insoluble en los álcalis diluïdos acuosos, agua y alcoholes acuosos,

Este compuesto es nuevo.

Análisis: $C_{22}H_{22}O_3N_3Cl$

Calculado	C%	64,15	H%	5,38	N%	10,2	Cl%	8,6
Encontrado		64,1		5,3		10,2		8,5

El compuesto de partida, la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína se prepara según el procedimiento descrito en la patente española nº 279.054 del 19 de julio de 1962.

Por acción de una solución etanólica de ácido clorhídrico se transforma la 4-[2'-(beta-morfoliletotoxicarbonil) fenilamino] 7-cloro quinoleína, disuelta en una mezcla de etanol y éter (1:1), en el diclorhidrato correspondiente de P.F. 228-230°C. Este es soluble en alcohol; ligeramente soluble en agua; insoluble en éter, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis: $C_{22}H_{24}O_3N_3Cl_3 = 484,2$

Calculado:	C%	54,5	H%	4,99	N%	8,66	Cl%	21,94
Encontrado:		54,5		5,0		8,4		21,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 8 de Mayo de 1962, bajo el Núm. P.V.



-6-

896.833, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

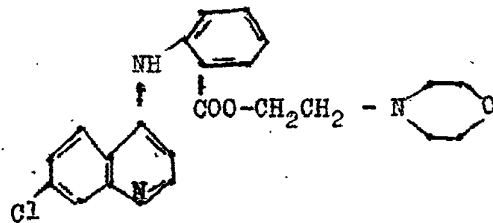
- N O T A -

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:

10

1.- Procedimiento de preparación de la 4-[2'-(beta-morfoliletotoxicarbonil) fenilamino] 7-cloro quinoleína de fórmula

15



20

y de sus sales, caracterizado porque se trans-esterifica la 4-(2'-carbometoxifenilamino) 7-cloro quinoleína por medio del beta-morfolino etanol, y se aísla la 4-[2'-(beta-morfoliletotoxicarbonil) fenilamino] 7-cloro quinoleína, que se transforma, llegado el caso, en sus sales, mediante la acción de un ácido mineral u orgánico.

25

2.- Procedimiento de preparación de la 4-[2'-(beta-morfoliletotoxicarbonil) fenilamino] 7-cloro quinoleína y de sus sales.

30

207780



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

Esta Memoria consta de seis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 6 JUN. 1963

P.A.

[Handwritten signature]
Ministro de Hacienda
Por Poderes

287780

PPR *[Handwritten mark]*