



PATENTE DE INVENCION

SC. 2194/2230

289028 289028

*Memoria Descriptiva*

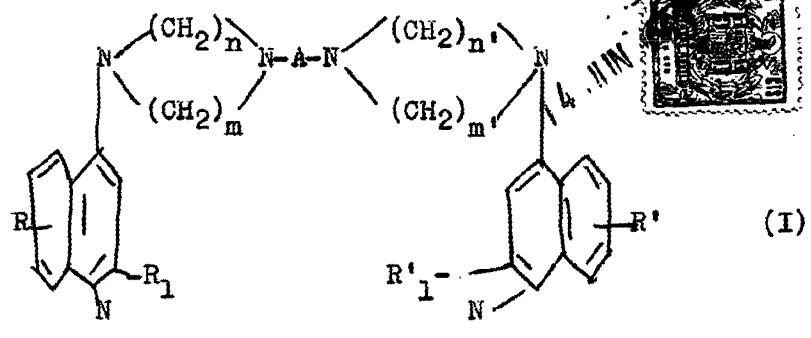
*sobre:*

"Procedimiento de obtención de nuevos  
derivados de la quinoleína".

*Solicitante:* RHONE POULENC S.A. entidad francesa, residente  
en 22, Avenue Montaigne, Paris, Francia.

Este invento se refiere a nuevos de-  
rivados de la quinoleína, de fórmula general

289028

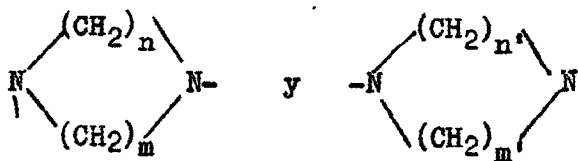


así como a sus sales, a sus procedimientos de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen, en estado de base y/o de sales.

En la fórmula I:

- 5. A representa un radical hidrocarburado que contiene como máximo 12 átomos de carbono;
- R y R' representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcohilo o alcohiloxilo en posición 5, 6, 7 u 8 del núcleo de la quinoleína;
- 10. R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> representan un átomo de hidrógeno o un radical alhilo;
- las partes alcohilo de los distintos radicales citados anteriormente, tienen más de 4 átomos de carbono;
- 15. los índices n, n', m, m', pueden tener uno de los valores 2 o 3;
- por otra parte, los grupos de fórmula

289028



pueden estar sustituidos por uno o varios radicales alcohilo, que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, y debe tenerse presente que en todo lo que sigue, salvo indicación en contra, estos grupos representan igualmente sus homólogos por sustitución.

5.

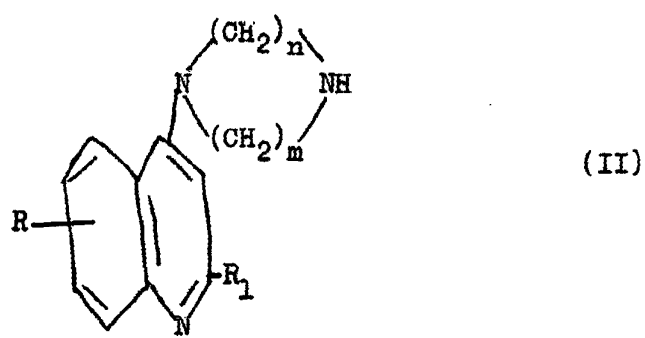
Debe tenerse también presente que, cuando la cadena A contiene un átomo de carbono asimétrico, los productos correspondientes pueden existir en formas estereoisómeras.

10.

De acuerdo con este invento, los productos de fórmula I pueden prepararse por uno de los procedimientos siguientes:

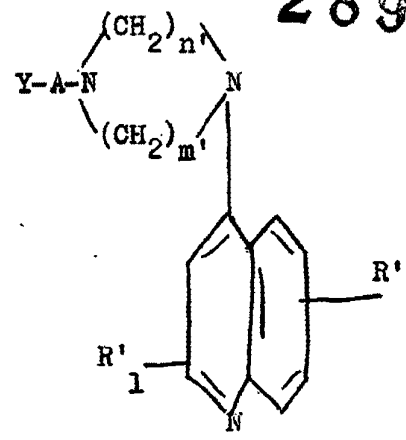
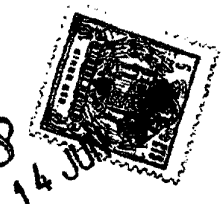
1a) Acción de un compuesto de fórmula general

15.



sobre un compuesto de fórmula general

289028



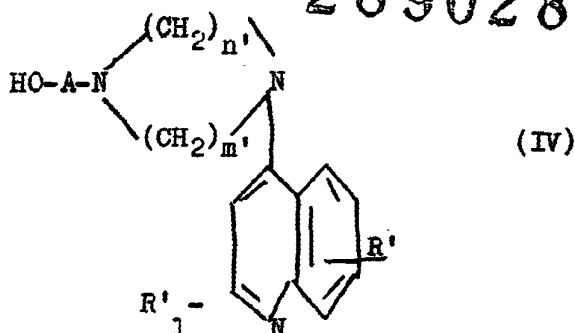
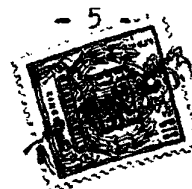
(III)

En las fórmulas (II) y (III), Y representa un residuo de ester reactivo, tal como un átomo de halógeno, o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico, tal como un residuo metanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo o p.toluenosulfoniloxilo, y los demás símbolos son los que anteriormente se han definido.

La condensación puede realizarse ventajosamente en un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo aromático (tolueno), una amida (dimetilformamida), un sulfóxido (dimetilsulfóxido) o una cetona (metiletilcetona) en presencia o no de un agente de condensación del grupo de los derivados de los metales alcalinos o de las aminas terciarias. Se trabaja, con preferencia, a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse partiendo de compuestos de fórmula

289028



en la que los símbolos tienen la misma significación anterior, por cualquier método adecuado para sustituir el grupo OH por un grupo Y tal como antes se ha definido.

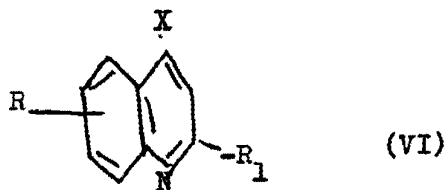
5. lb) Cuando R y R', R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub>, n y n', m y m' son idénticos, una variante consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) sobre un compuesto de fórmula



teniendo los símbolos el mismo significado anterior, y siendo igual es las condiciones operatorias

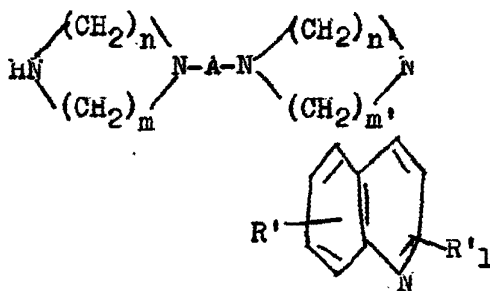
10. a las utilizadas para la condensación de (II) con (III).

2a) Acción de un derivado de la quino-  
leína de fórmula general



289028

sobre un derivado de fórmula general



289028

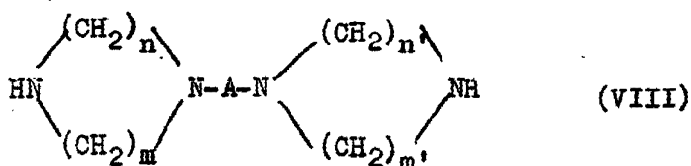
(VII)

en las que X representa un átomo de halógeno o un radical metoxilo o fenoxilo, y los demás símbolos son los anteriormente definidos.

5. Esta reacción puede realizarse con o sin disolvente, en presencia o no de un agente de condensación. Con preferencia se trabaja calentando hacia 100-200° en presencia de un disolvente orgánico de punto de ebullición elevado, tal como hidrocarburo aromático (xileno), amida (dimetilformamida) o fenol.
- 10.

2b) Cuando R y R' por una parte y, por otra,  $R_1$  y  $R'_1$  son idénticos, una variante consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI)

15. sobre un derivado de fórmula general



(VIII)

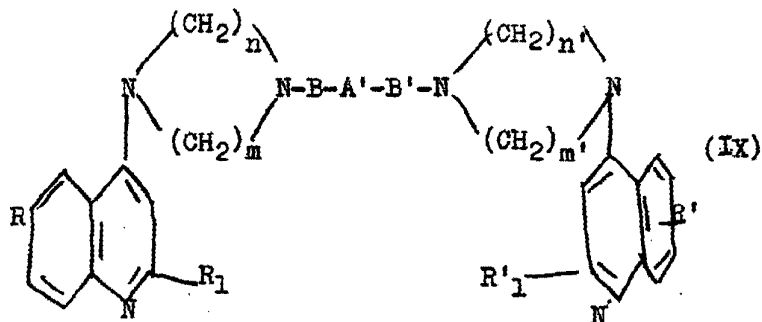
siendo los símbolos iguales a los anteriores, y las condiciones de trabajo idénticas a las utilizadas en la condensación de (VI) con (VII).

289028



- 7 -

3) Reducción del grupo o grupos carbonilo de una amida de fórmula general



en la que B y B' representan, cada una, un grupo carbonilo o un grupo metileno, siendo uno de ellos por lo menos un grupo carbonilo; A' es un radical hidrocarburado que contiene como máximo 10 átomos de carbono, y tal que el radical  $-\text{CH}_2-\text{A}'-\text{CH}_2-$  sea idéntico a A, y R, R<sub>1</sub>, n, m, n', m', R'<sub>1</sub> y R' se definen como anteriormente.

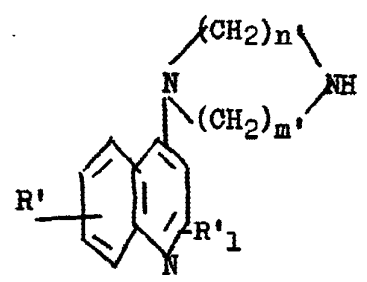
10. Esta reacción se realiza, con preferencia, mediante hidruro de litio-aluminio a la temperatura ambiente ó con un ligero caldeo, por ejemplo entre 20 y 50°, en presencia de un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo aromático (xileno) o un éter (tetrahidrofurano).

15. Los derivados de fórmula (IX) pueden obtenerse por métodos conocidos en esencia, por ejemplo por los derivados para los cuales B representa un grupo carbonilo y B' un grupo metileno, por acción de un cloruro de ácido carboxílico de fórmula general

20.



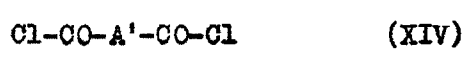
289028



(XIII)

Los derivados de fórmula IX para los cuales B y B' representan, ambos, grupos carbonilo, pueden obtenerse del modo siguiente.

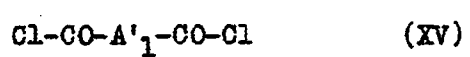
5. a) Cuando los símbolos R', R'<sub>1</sub>, n' y m' son respectivamente idénticos a los símbolos R, R<sub>1</sub>, n y m, acción de una molécula de cloruro de diácido carboxílico de fórmula



en la que A' está definida como anteriormente, sobre 2 moléculas de una quinoleína de fórmula general (XI).

10.

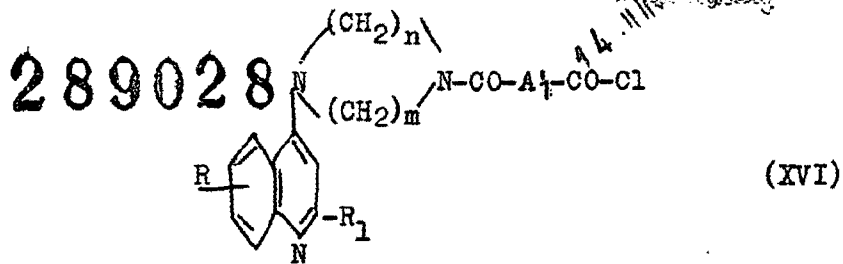
- b) Cuando la cadena A' es una cadena hidrocarburada simétrica, y los demás símbolos son cualesquiera del cuadro de definiciones generales anteriores, condensación de una molécula de quinoleína de fórmula (XI), sobre una molécula de cloruro de diácido de fórmula



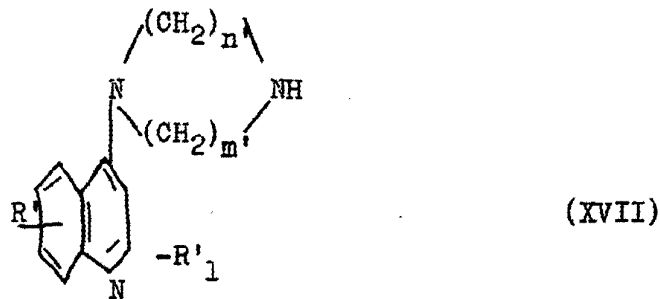
15.

en la que A'<sub>1</sub> representa un radical hidrocarburado divalente, simétrico, que contiene como máximo 10 átomos de carbono, para formar primero un pro-

ducto de fórmula general



sobre el cual se hace actuar inmediatamente una molécula de quinoleína de fórmula general

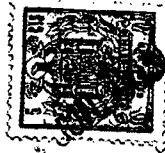


5. c) Cuando A' no es una cadena hidrocarburada simétrica, y los otros símbolos, por lo demás, son cualesquiera del cuadro de su definición general, condensación de una molécula de una quinoleína de fórmula (XI) con una molécula de cloruro de ácido de fórmula

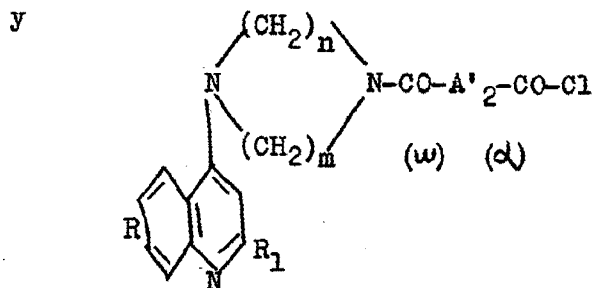
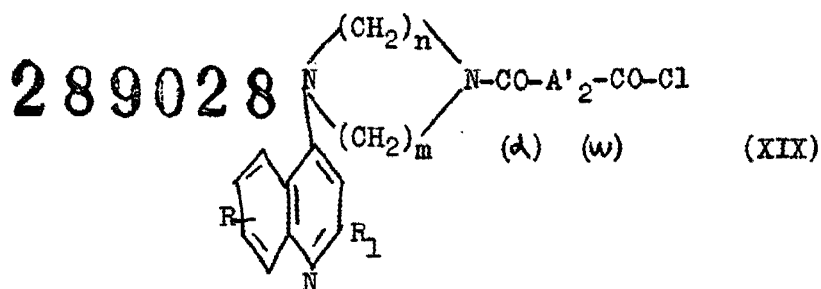


(α) (ω)

10. en la que A'<sub>2</sub> representa un radical hidrocarburado divalente asimétrico, de 10 átomos de carbono como máximo, separación de los compuestos de

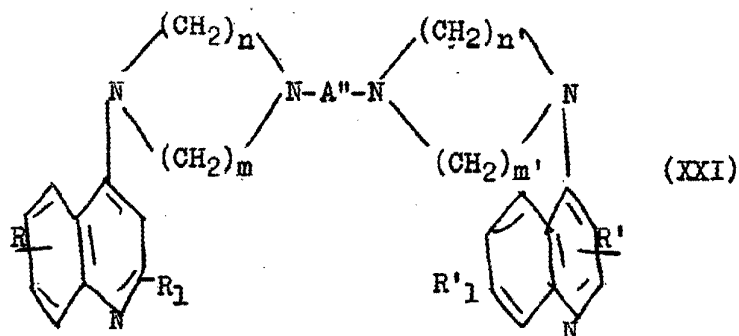


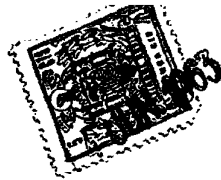
fórmula



así formados, y luego condensación de uno u otro de los compuestos (XIX) o (XX), con un compuesto de fórmula (XVII).

5. 4a) Cuando A representa un radical alcohileno con 12 átomos de carbono como máximo, hidrogenación total de un derivado de fórmula general:





289028

en la que el radical A<sup>n</sup> representa un radical alkinileno o alkenileno con 12 átomos de carbono como máximo y los demás símbolos iguales a los anteriormente definidos.

5. Se actúa con preferencia por reducción catalítica en presencia de níquel Raney o de platino Adams, a la presión y temperatura ordinarias.

10. 4b) Cuando A representa un radical alkinileno, hidrogenación parcial de un compuesto de fórmula (XXI) cuyo radical A<sup>n</sup> es un radical alkinileno.

15. Los derivados de fórmula (I) pueden transformarse en sales de adición con los ácidos, de acuerdo con métodos conocidos en esencia.

20. Así, pueden prepararse por acción de un ácido sobre un derivado (I) en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, un éter, una cetona, el agua; la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

25. Los nuevos derivados de fórmula (I) y sus sales, ofrecen propiedades quimioterapéuticas interesantes; son especialmente activos como anti-maléricos, antihelmínticos y amebicidas.

30. Para el empleo terapéutico, se utilizan los nuevos derivados de la quinoleína, bien en estado de base, o bien en estado de sales de adición farmacéuticamente aceptables, o sea tóxicas en las dosis de utilización.

289028



- 13 -

Como ejemplo de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse las sales de ácidos minerales (tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico) u orgánicos (tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, benzoico, fumérico, maleico, salicílico, metileno bis- $\beta$ -hidroxi-naftoico, gentísico).

10. Las composiciones farmacéuticas que encierran los derivados de fórmula (I) o una de sus sales en estado puro o en presencia de un diluyente o de un revestimiento, constituyen otro objeto de este invento, en especial las convenientes para la administración oral, rectal, o parenteral.

15. Las dosis dependen del efecto terapéutico buscado, de la vía de administración, de la duración del tratamiento y de la especie animal. Estas dosis, en general, están comprendidas entre 0,5 y 15 mg/kg de peso animal. En clínica, las preparaciones de acuerdo con este invento, pueden administrarse a dosis diarias comprendidas entre 0,1 y 1,5 g de producto activo, por vía oral.

20. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, indican de que modo puede aplicarse este invento en la práctica.

25. EJEMPLO 1 -

30. Se calienta en baño de aceite a 110°, una mezcla de 79,2 g de dicloro-4,7 quinoleína, 42,4 g de bis piperazino-1,3 propano y 75,3 g de fenol. La temperatura se eleva inmediatamente por

289028



si misma; se retira entonces el baño de aceite con objeto de no rebasar los 140°; calmada la reacción, se calienta durante 20 horas a 115-120°, luego se vierte la mezcla de reacción hacia 90°, en una solución de 40 g de sosa cáustica en 500 cc de agua destilada; precipita la base bruta; se añaden 500 cc de butanol; después de algunos minutos, de agitación, cristaliza la base.

Se escurre la papilla cristalina y se lava con agua destilada hasta eliminar la alcalinidad del filtrado. Por secado a la presión de 20 mm de mercurio durante 16 horas a 45°, se obtienen 105 g de producto que funde a 198-200°.

Se disuelve el producto anterior en 450 cc de dimetilformamida, a 120-130°. Se añaden 5 g de negro decolorante y se filtra en caliente. Por enfriamiento, cristaliza la base; se escurre, se lava con 100 cc de dimetilformamida, y luego con 1,25 litros de agua destilada. Por secado a presión reducida (20 mm de mercurio) durante 24 horas a 50°, se obtienen 59 g de bis (cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,3 propano, que funde a 198-200°.

Se han obtenido 216 g de bis piperazino-1,3 propano, (Punto de ebullición  $0,1 = 125-127^{\circ}$ ) partiendo de 369 g de bis (etoxicarbonil-1 piperazinil-4)-1,3 propano (punto de ebullición  $0,1 = 195-200^{\circ}$ ), a su vez obtenidos por condensación de 303 g de dibromo-1,3 propano con 474 g de etoxicarbonil-1 piperacina, en presencia de trietil amina.

EJEMPLO 2 - 289028

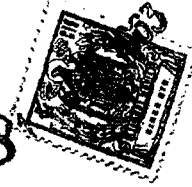


Se calienta la mezcla de 79,2 g de dicloro-4,7 quinoleína, 56 g de bis(piperazinometil)-1,4 ciclohexano (trans), y 75,3 g de fenol, en las condiciones del ejemplo 1. La masa de reacción se vierte inmediatamente, hacia 90°, en una solución de 40 g de sosa cáustica, en 400 cc de agua destilada; la base bruta cristaliza. Se escurre y se lava con 1,2 litros de agua destilada. Por secado a presión reducida (20 mm de mercurio) durante 16 horas a 50°, se obtienen 143 g de base no completamente deshidratada.

Se disuelve el producto anterior en 750 cc de alcohol bencílico a ebullición. Se retiran 50 cc de disolvente para deshidratar por azeotropía, y luego se añaden 10 g de negro decolorante, se filtra en caliente y se enjuaga con 150 cc de alcohol bencílico. El filtrado y sus aguas de lavado se mezclan; después de 15 horas de agitación a temperatura ordinaria, cristaliza la base. Se escurre, se lava con 100 cc de alcohol bencílico y luego con 500 cc de etanol. Por secado en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 15 horas a 60°, se obtienen 80 g de bis (cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4 metil)-1,4 ciclohexano (trans) que funde a 276-277°.

El bis (piperazinometil)-1,4 ciclohexano (trans) (punto de fusión 144-146°) utilizado en esta preparación, se ha obtenido por eliminación del grupo etoxicarbonilo del producto de la condensación de 158 g de etoxicarbonil-1 piperazina con 182 g de

289028



bis (iodometil)-1,4 ciclohexano (trans) (Punto de fusión 78-79°) en presencia de trietilamina.

EJEMPLO 3 -

- Se calienta a 160° durante 15 minutos,
5. una mezcla de 79,2 g de dicloro-4,7 quinoleína, 76 g de fenol y 50,8 g de bis piperazino-1,6 hexano.
- Después de enfriamiento a 100°, se vierte la masa de reacción en una mezcla de 1500 cc de agua y 150 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33). Se
10. extrae la base que precipita, mediante 1.000 cc de cloruro de metileno, luego se agota el extracto contenido, por una mezcla de 1.000 cc de agua y 77 g de ácido metanosulfónico puro. Se decanta la capa acuosa, se clarifica por agitación con 10 g de negro decolorante y se filtra. Por alcalinización del
15. filtrado con 80 cc de amoníaco (densidad = 0,925), precipita la base. Se la escurre y se la lava con 3 veces 200 cc de agua. Por recristalización del producto húmedo, primero en 1.200 cc de etanol y luego
20. en una mezcla de 1.000 cc de tolueno y de 250 cc de etanol, se obtienen, después de secado a 60°, a una presión de 0,05 mm de mercurio, 36 g de bis (cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4-1,6 hexano, que funde a 173°.
25. El bis piperazino-1,6 hexano (Punto de fusión 65°) utilizado en esta síntesis, se prepara partiendo de 117 g de diclorhidrato de bis (etoxicarbonil-1 piperazinil-4)-1,6 hexano; este último producto se ha obtenido por condensación de
30. 77,5 g de dibromo-1,6 hexano, con 100 g de etoxi-

289028



carbonil-1 piperazina, en presencia de carbonato de sodio.

EJEMPLO 4 -

5. Se calienta 10 minutos a 180°, una mezcla de 55 g de bis piperazino-1,5 pentano, 92 g de dicloro-4,7 quinoleína y 94 g de fenol. Después de enfriamiento a unos 100°, se vierte la masa de reacción en una mezcla de 1.200 cc de agua y 150 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33). Se extrae la base precipitada, con 1.500 cc de cloruro de metileno.

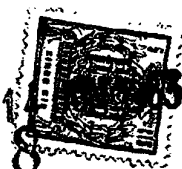
15. El extracto obtenido se agota mediante 88,5 g de ácido metanosulfónico diluido con 1.000 cc de agua. Se decanta la fase orgánica y se trata la solución acuosa de metanosulfonato, por 100 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33), y 1500 cc de cloroformo. Se decanta y se desecha la capa acuosa. La capa clorofórmica se cromatografía en una columna de 4,5 cm de diámetro y 60 cm de altura, que contenga 800 g de alúmina.

20. Se eluciona con 3 litros de cloroformo.

25. El eluado se evapora en seco al baño María, y el residuo se trata con 400 cc de acetona, el producto cristaliza.

30. Se escurre y se lava con 200 cc de acetona, luego se recristaliza en 500 cc de tolueno. Se seca a 60° a la presión de 0,5 mm de mercurio, durante 16 horas. Así se obtienen 52 g de (cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,5 pentano, que funde

289028



a 161°C.

El bispiperazino-1,5 pentano que sirve de materia prima en esta síntesis, se ha obtenido partiendo de 105 g de bis (bencil-1 piperazinil-4) 1,5 pentano, a su vez obtenido por reducción de 122 g de bis (bencil-1 piperazinil-4)-1,5 dioxo-1,5 pentano, que funde a 46°. Este último compuesto se ha preparado por condensación de 50 g de cloruro de glutarilo con 105 g de bencil-1 piperazina.

10. EJEMPLO 5 -

Se calienta a 130° durante 19 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 77,4 g de cloro-4-metoxi-7 quinoleína, 42,4 g de bis piperazino-1,3 propano y 75,3 g de fenol.

15. Se vierte la mezcla de reacción en 160 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33) diluidos con 500 cc de agua. Se extrae la base precipitada, utilizando en total 1.250 cc de cloroformo. Después de la decantación, se lava la fase clorofórmica con 600 cc de agua. Se retira el disolvente por destilación primero a presión ordinaria y luego a presión reducida (25 mm de mercurio). El producto bruto se cristaliza dos veces seguidas en 500 cc de etanol. Así se obtienen 54 g de bis (metoxi-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,3 propano, que funde a 180°.

20. EJEMPLO 6 -

30. Se calienta a unos 125°, la mezcla de 39,7 g de bis piperazino-1,10 decano, 50,3 g de dicloro-4,7 quinoleína, y 47,8 g de fenol; la reacción

289028



- se modera por enfriamiento exterior con objeto de no rebasar los 135°. Se calienta inmediatamente a 125° durante 3 horas. La masa de reacción se recoge en una solución de 40 g de sosa cáustica en
5. 350 cc de agua destilada, y la base que se separa se extrae en dos veces con un total de 700 cc de cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con 200 cc de agua destilada, y se seca sobre 10 g de sulfato de sodio seco. Después de la filtración, se
10. elimina el cloroformo al baño María, a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 81 g de extracto seco oleaginoso, al que se añaden inmediatamente 300 cc de metiletilcetona. Se calienta al baño maría hasta la disolución; por enfriamiento,
15. cristaliza el producto. Se deja reposar durante 16 horas a la temperatura ordinaria, luego se escurre y se lava con 150 cc de metiletilcetona. Se seca durante 18 horas a 50° en vacío (0,2 mm de mercurio). Se obtienen 57 g de bis (cloro-7 quinolil-4)-1
20. piperacinil-4)-1,10 decano que funde a 119-121°. El bis piperazinil-1,10 decano (punto de fusión 80-82°) utilizado en esta preparación se ha obtenido partiendo de 88 g de bis (etoxicarbonil-1 piperazinil-4)-1,10 decano (punto de fusión 45-47°), a su
25. vez obtenido por condensación de 82 g de dibromo-1,10 decano con 85 g de etoxicarbonil-1 piperazina.

EJEMPLO 7 -

- Se calientan a 140° durante 6 horas,
30. 86,4 g de fenol, 37 g de dicloro-4,7 quinoleína y



289028

- 26 g de bis (piperazinometil)-1,4 benceno. La masa obtenida se vierte en una solución de 80 g de sosa cáustica en 500 cc de agua destilada, y se extrae la base liberada, con 500 cc de cloroformo. La solución clorofórmica se trata por una solución de 38,5 g de ácido metanosulfónico en 150 cc de agua destilada. Se decanta y se añade a la solución acuosa obtenida una solución de 24 g de sosa cáustica en 40 cc de agua. Se extrae la base liberada, con 650 cc de cloroformo y se seca la solución clorofórmica sobre 20 g de sulfato de sodio. Se cromatografía esta solución sobre 250 g de alúmina, en una columna de 4 cm de diámetro y 130 cm de altura sometiendo a elución con 1.000 cc de cloruro de metileno. Se elimina el disolvente del eluado, al baño maría, a la presión ordinaria. Se añaden 100 cc de acetato de etilo al extracto seco; el producto cristaliza. Se recristaliza en 500 cc de butanol normal, se escurre, se lava con 20 cc de n-butanol y se seca 40 horas a 50° sometido a la presión de 20 mm de mercurio.

Se obtienen 24 g de bis (bloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4 metil)-1,4 benceno que funde a 217-218°.

25. Se han obtenido 27,8 g de bis (piperazino metil)-1,4 benceno, por acción de 35 g de cloruro de paraxilileno sobre 129 g de piperazina anhidra.

EJEMPLO 8 -

30. Se calienta, sometida a reflujo, duran-

289028



te 15 horas, una mezcla de 4,95 g de piperazino-4 cloro-7 quinoleína, 2 g de dibromo-1,3 propano, 2 g de trietilamina y 100 cc de metiletilcetona.

- Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida (20 mm de mercurio) y se recoge el residuo en 100 cc de cloroformo, 10 cc de etanol y 50 cc de agua. Después de decantación, se lava la fase clorofórmica, con 50 cc de agua. Se elimina el disolvente por destilación primero a presión ordinaria, y luego a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto bruto se recoge en 50 cc de etanol en ebullición. Después de enfriamiento, se filtra, se lava con 15 cc de etanol y se seca a temperatura ordinaria a la presión de 0,5 mm de mercurio, durante 4 horas. Así se obtienen 3,5 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,3 propano que funde a 198-199°.
- 5.
- 10.
- 15.

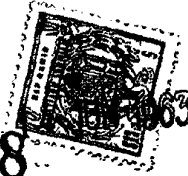
- Se han obtenido 178 g de piperazino-4 cloro-7 quinoleína (punto de fusión 115°) por condensación de 200 g de dicloro-4,7 quinoleína en 178 g de piperazina.
- 20.

EJEMPLO 9 -

- Se calienta, en reflujo, durante 5 horas, una mezcla de 3,1 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 cloro-2 etano, 2,47 g de piperazino-4 cloro-7 quinoleína, 1,49 g de ioduro de sodio, 1,01 g de trietilamina y 25 cc de metiletilcetona.
- 25.

- Después del enfriamiento, se filtra el precipitado y se lava con agua destilada hasta la
- 30.

289028



neutralización del filtrado. Después del secado, el producto bruto se recristaliza en la dimetilformamida. Así se obtienen 2,4 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,2 etano que funde a 228-230º.

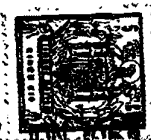
5. Se han obtenido 6,7 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 cloro-2 etano (punto de fusión = 103º) partiendo de 11,6 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-2 etanol (punto de fusión = 115-116º) preparado por condensación del (hidroxil-2 etil)-1 piperazina en la dicloro-4,7 quinoleína.
- 10.

EJEMPLO 10 -

- Se calienta al baño de aceite, agitando, la mezcla de 18,8 g de bis piperazino-1,5 dimetil-3,3 pentano, 27,7 g de dicloro-4,7 quinoleína (6) y 26,3 g de fenol; cuando la temperatura llega a 120º se inicia la reacción. Se retira entonces el baño de aceite y se enfría por medio de una corriente de aire. Calmada la reacción, se calienta durante una hora a 125º.
- 15.

20. La masa de reacción se vierte a unos 100º, en una solución de 19 g de sosa cáustica en 200 cc de agua destilada; la base que precipita se extrae con 400 cc de cloroformo. El extracto clorofórmico se agota primero mediante una solución de 30 g de ácido metanosulfónico en 100 cc de agua destilada y luego con 200 cc de agua destilada. Los extractos se reúnen y se alcalinizan por medio de una solución de 14 g de sosa cáustica en 25 cc de agua destilada. La base que precipita se recoge en 200 cc de cloroformo. La capa clorofórmica se decanta,
- 25.
- 30.

289028



se seca en sulfato de sodio y se filtra. El disolvente se elimina al baño maria.

- Se obtienen 41,8 g de extracto seco que se trata de nuevo en el baño maria con 250 cc de acetona; la cristalización se inicia muy rápidamente después de 15 horas en el frigorífico, se escurre y se lava con 100 cc de acetona, secándose durante 2 horas a 50° en vacío. (0,1 mm de mercurio). Se obtienen 30,6 g de base que funde a 174-176°.
5. Después de recristalización en 400 cc de etanol, escurrido, lavado con 100 cc del mismo disolvente y secado durante 10 horas a 50° en vacío (0,1 mm de mercurio) se obtienen 18,8 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,5 dimetil-3,3 pentano que funde a 177-178°.
10. Los 18,8 g de bis piperazino-1,5 dimetil-3,3 pentano que sirven de materia prima en esta preparación, se han preparado por desbencilación, en presencia de paladio, de 56 g de bis (bencil-4 piperazinil-1)-1,5 dimetil-3,3 pentano (punto de fusión 70-73°). Los 56 g del producto anterior se han preparado por reducción mediante hidruro de litio aluminio, de 67,2 g de bis (bencil-4 piperazinil-1) 1,5 dioxo-1,5 dimetil-3,3 pentano, a su vez preparado por condensación de bencil-1 piperazina en el cloruro de dimetil-3,3 glutarilo, en presencia de trietilamina, en la acetona como disolvente.
15. EJEMPLO 11 -
20. Se calienta, con agitación, una mezcla de 50 g de bis piperazino-1,4 butano, 87,5 g de di
- 25.
- 30.

289028

14



- cloro-4,7 quinoleína y 94 g de fenol. Cuando la temperatura llega a 140°, se inicia la reacción. Se interrumpe la calefacción; la temperatura asciende hasta 170°. Calmada la reacción, se calienta todavía una hora a 150° y luego se vierte la masa de reacción, todavía caliente (alrededor de 100°) en una solución de 64 g de sosa cáustica en 1.100 cc de agua destilada. Se extrae la base que precipita con 2,5 litros de cloruro de metileno. La capa orgánica decantada se agota por una solución de 56,5 g de ácido metano-sulfónico en un litro de agua destilada. Se decanta y se recoge la capa acuosa, a la que se agregan 3 g de negro decolorante. Se filtra y luego se alcaliniza el filtrado con 85 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33); se extrae la base que se separa, mediante 1,5 litros de cloruro de metileno. Se clarifica el extracto orgánico agitándole con 30 g de sulfato de sodio seco y luego se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°. Se obtienen 90 g de aceite. Después de añadir 250 cc de óxido de isopropilo, cristaliza la base. Se la escurre, se lava con 100 cc de óxido de isopropilo. Después de secado a presión reducida (20 mm de mercurio) durante 4 horas a 50°, se obtienen 57 g de base que funde a 178-180°.

La base anterior se extrae mediante 1,5 litros de cloruro de metileno, y se separa la parte insoluble por filtración (6 g). El filtrado se cromatografía en 600 g de alúmina, en una columna de 65 cm de altura y 5 cm de diámetro. Se eluciona con

289028



- 25 -

- 6,5 litros de cloruro de metileno. Las distintas fracciones obtenidas se evaporan al baño maría a presión reducida (20 mm de mercurio). Los productos que funden entre 180 y 184<sup>o</sup>; se reúnen y recogen en 500 cc de tolueno; se eliminan 50 cc de tolueno para deshidratar y luego se abandona para el enfriamiento. Cristaliza la base purificada y se la escurre, lava con 100 cc de tolueno y luego se seca en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 16 horas a 50<sup>o</sup>.

Se obtienen 26 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 butano que funde a 185-186<sup>o</sup>.

- El bis piperazino-1,4 butano que sirve de materia prima en esta preparación, se ha preparado por desbencilación de 120 g de bis (bencil-4 piperazinil-1)-1,4 butano, a su vez obtenido por reducción, con hidruro de litio-aluminio, de 127 g de bis (bencil-4 piperazinil-1)-1,4 dioxo-1,4 butano (punto de fusión = 156-157<sup>o</sup>). Este último compuesto se ha preparado por condensación de 152 g de bencil piperazina en 66,5 g de cloruro de succinilo en presencia de trietilamina, y en la acetona, como disolvente.

25. EJEMPLO 12 -

- En una mezcla constituida por 49,5 g de (cloro-7 quinolil-4)-1 piperazina, 200 cc de cloroformo y 20,2 g de trietilamina anhidra, se introduce, en 20 minutos, agitando, y manteniendo la temperatura a 25<sup>o</sup>, una solución de 21,4 g de

289028



dibromo-1,4 buteno-2 (trans) en 50 cc de cloroformo.

Terminada la adición, se calienta una hora con reflujo. Después del enfriamiento, se elimina el cloroformo a presión reducida (20 mm de mercurio) y se recoge el residuo en 500 cc de agua. Se escurre el precipitado cristalino, se le lava con 40 cc de etanol. Se recristaliza el producto en 300 cc de n.butanol, se escurre y se lava con 10 cc de n-butanol. Por secado a 65º en vacío (0,05 mm de mercurio), se obtienen 29 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 buteno-2 (trans) que funde primero a 192-194º, resolidificándose luego y fundiendo después a 200ºC.

15. EJEMPLO 13 -

A la presión y a la temperatura ordinarias, se hidrogena una solución obtenida partiendo de 2,75 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 buteno-2 (trans), 100 cc de metanol y 1,92 g de ácido metanosulfónico, en presencia de 0,5 g de platino Adams previamente reducido.

En 20 minutos se absorben 115 cc de hidrógeno. Se filtra el catalizador, se elimina el metanol y se recoge el residuo en 50 cc de agua. Después de alcalinizar con 2 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33) se extrae la base con 50 cc de cloroformo, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente a 40º a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo oleaginoso se recoge en 10 cc de benceno hirviendo. Después del enfriamiento, se

289028 14



escurre y seca a 60° en vacío (0,05 mm de mercurio) durante 16 horas.

- Así se obtienen 1,2 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 butano que funde a 184-185°, producto idéntico al del Ejemplo 11.
- 5.

EJEMPLO 14 -

- En la mezcla de 124 g de (cloro-7 quinolil-4)-1 piperazina y de 300 cc de benceno, calentada a 60°, se vierte en una hora, con agitación, una solución de 15 g de dicloro-1,4 butino-2 en 100 cc de benceno. Terminada la adición se somete dos horas a reflujo; después del enfriamiento se escurre el precipitado formado. Se evapora el filtrado; el residuo (76 g) se recoge en 500 cc de cloroformo a ebullición, se separa un producto insoluble por filtración. Se elimina el cloroformo del filtrado. El residuo cristaliza por adición de 200 cc de acetato de etilo, se escurre el precipitado cristalizado obtenido (63 g).
- 10.
- 15.
20. Este producto se purifica del modo siguiente:
- Después de disolver en 52 g de ácido metanosulfónico y 500 cc de agua destilada, se alcaliniza la solución por adición de 30 g de sosa cáustica y 50 cc de agua destilada. Liberada la base, se extrae con 300 cc de cloroformo. Por evaporación del cloroformo, se obtiene un residuo que pesa 48 g que se disuelve en 750 cc de tricloroetileno; se concentra a 40° a presión reducida (20 mm de mercurio) hasta que el volumen sea de 250 cc. El pro
- 25.
- 30.

289028



1963

- 28 -

- ducto que cristaliza se escurre y se lava con 50 cc de acetato de etilo, secado en vacío (0,2 mm de mercurio) a 50º, durante 6 horas. Se obtienen 36 g de un producto que se recoge en 750 cc de tolueno en ebullición, se separa un reducido producto insoluble y se concentra el filtrado a 500 cc. El producto cristaliza; se le escurre, se le lava con 60 cc de tolueno y se seca en vacío (0,2 mm de mercurio) a 75º durante 16 horas. Así se obtienen 25 g de bis
5. ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 butino-2 que funde a 202-203º.

- El dicloro-1,4 butino-2 (punto de ebullición  $0,1 = 32-34^\circ$ ) necesario para esta preparación, se ha preparado por cloruración de 16 g de butino-2 diol-1,4 en la piridina como disolvente.
- 15.

EJEMPLO 15 -

- En un matraz tubulado para hidrogenación de 125 cc, se introducen 20 mg de platino Adams y 15 cc de ácido acético, y se satura de hidrógeno el catalizador a la presión atmosférica y a la temperatura ordinaria. Se carga entonces 0,5 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 butino-2 (preparado como se indica en el Ejemplo 14) y se hidrogena a la presión atmosférica y a la temperatura ordinaria. Al cabo de 18 horas, la hidrogenación se ha terminado. Se separa entonces el catalizador por filtración, se lava el aparato y se filtra con 6 cc de ácido acético. Se evapora el disolvente a 50º a presión reducida (20 mm de mercurio). Se recoge el residuo seco en 10 cc de agua destilada y alcalini
- 20.
- 25.
- 30.

289028



- zada con 10 cc de sosa normal. La base que se sepa  
ra se agota con 20 cc de cloroformo, la solución clo  
rofórmica se lava con 40 cc de agua destilada, y lue  
go se decanta. Se la seca sobre sulfato de sodio. Se
5. elimina el disolvente a presión reducida (20 mm de  
mercurio), se añaden al extracto seco obtenido 20 cc  
de tolueno y se elimina el disolvente para deshidra  
tar azeotrópicamente hasta no tener más que un volu  
men de 4 cc. Por enfriamiento el producto cristaliza;
10. se escurre, se lava con un cc de tolueno y luego  
con 6 cc de ciclohexano y se seca en vacío (0,1 mm  
de mercurio) a la temperatura ordinaria, durante 20  
horas.

- Se obtienen 50 mg de bis ((cloro-7 qui  
nolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 butano que funde a
15. 182-184°. La mezcla del producto anterior con una  
muestra del producto preparado como se indica en el  
Ejemplo 11, funde a 182-184°.

EJEMPLO 16 -

20. Se calientan con reflujo, durante 4  
horas, 28,2 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piper  
razinil-4)-1,4 oxo-1 butano, 7,6 g de hidruro de  
litio-aluminio y 515 cc de tetrahidrofurano. Se tra  
ta la suspensión obtenida, con 7,6 cc de agua des  
tilada y luego con una solución de 1,1 g de sosa
25. cáustica en 7,5 cc de agua destilada, y finalmente  
con 23,0 cc de agua destilada. Se filtra la suspen  
sión y se concentra el filtrado en baño maría. Se  
escurre el sólido blanco que precipita y se le re
30. cristaliza en 225 cc de metiletilacetona. El sólido

289028



do obtenido se somete a una cromatografía en 40 g de alúmina, en una columna de 50 cm de altura y 2 cm de diámetro, con elusión al cloruro de metileno (400 cc). La primera fracción de 100 cc se elimina. La

5. segunda fracción de 300 cc se lleva a seco. El sólido blanco obtenido se deshidrata por adición de tolueno y a continuación destilación azeotrópica de éste. Después de recristalización en 5 cc de tolueno, el producto se seca en vacío (0,1 mm de mercurio)

10. durante 18 horas a 70°.

Se obtiene 0,22 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 butano, que funde a 182-183°.

La mezcla en partes iguales del producto anterior y del producto del Ejemplo 11, funde a 182-183°.

15.

Se han obtenido 76,6 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,4 oxo-1 butano (punto de fusión = 140-143°), por acción de 74,3 g de

20. ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazina sobre 105 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 oxo-1 cloro-4 butano (picrato, punto de fusión = 227-229°).

Se han obtenido 105 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 oxo-1 cloro-4 butano, por acción de 74,3 g de (cloro-7 quinolil-4)-1 piperazina, sobre 42,3 g de cloruro de cloro-4 butirilo.

25.

EJEMPLO 17 -

Se calientan a 135° durante 6 horas,

30. 7,5 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1

289028



- (piperazinil-1)-3 propano, 4 g de dicloro-4,7 quinoleína y 11,5 g de fenol. La masa obtenida se vierte en una solución de 15 g de sosa cáustica en 150 cc de agua destilada. La base que se separa se extrae con 350 cc de cloroformo; se decanta y luego se agota la solución clorofórmica obtenida, con 13 g de ácido metanosulfónico en 175 cc de agua destilada. La solución acuosa de metanosulfonato, se alcaliniza con 10 g de sosa cáustica en 15 cc de agua.
5. Se extrae la base que se separa con 250 cc de cloroformo, y se secan los extractos clorofórmicos reunidos, sobre 15 g de sulfato de sodio. Se cromatografía la solución obtenida, en 100 g de alúmina, en una columna de 40 cm de altura y 3 cm de diámetro. Se eluciona con 300 cc de cloruro de metileno.
- 10.
- 15.

- Se secan los eluados y se recristaliza en 30 cc de acetonitrilo; se escurre, se lava con 15 cc de acetonitrilo y se seca en vacío (0,1 mm de mercurio) durante 18 horas a 70°. Se obtienen 1,8 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,3 propano que funde a 199-200°. Este producto es idéntico a los productos de los ejemplos 1 y 8.
- 20.

- El ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 (piperazinil-1)-3 propano (74,7 g) que sirve de materia prima, se ha obtenido por eliminación del grupo etoxicarbonilo del ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 (etoxicarbonil-1 piperazinil-4)-3 propano (89 g) asimismo obtenido por acción de la
- 25.
30. (cloro-7 quinolil-4)-1 (cloro-3 propil-1)-4 piperaz

289028



zina (68 g) sobre el clorhidrato de etoxicarbonil-piperazina (38,9 g).

EJEMPLO 18 -

5. Se calienta a 130° durante 20 horas, en una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 39,6 g de dicloro-4,6 quinoleína, 21,2 g de bis piperazino-1,3 propano y 37,7 g de fenol.

10. Se vierte inmediatamente la mezcla de reacción en 80 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33) diluidos por 250 cc de agua; precipita la base bruta. Se la escurre y se la lava dos veces con 50 cc de agua.

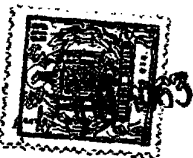
15. Por recristalización en una mezcla de 225 cc de etanol y 75 cc de agua, se obtienen después de secar a 50° en vacío (0,5 mm de mercurio), 34 g de bis ((cloro-6 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1,3 propano en forma de un hidrato con una molécula de agua, se funde alrededor de 70-80°.

EJEMPLO 19 -

20. Se calienta durante 6 horas con reflujo, una solución de 13,5 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 cloro-3 propano, 10,3 g de (cloro-6 quinolil-4)-1 piperazina, 6,2 g de ioduro de sodio, y 4,16 g de trietilamina en 125 cc de metiletil-cetona. Después de este caldeo, la mezcla de reacción  
25. se vierte en 500 cc de sosa normal.

30. El producto se precipita, se filtra, se lava con agua, se seca, y luego se recristaliza en 80 cc de isopropanol. Después de la filtración, la lavado y secado, se obtienen 11,3 g de ((cloro-7

289028



quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 ((cloro-6 quinolil-4)-  
-1 piperazinil-4)-3 propano que funde a unos 95º.

- Se obtienen 70,7 g de ((cloro-7 quino-  
lil-4)-1 piperazinil-4)-1 cloro-3 propano, que fun  
5. de a 84º y sirve de materia prima en el ejemplo an-  
terior, por cloruración, con cloruro de tionilo en  
el cloroformo, en reflujo, de 160 g de ((cloro-7 qui-  
nolil-4)-1 piperazinil-4)-3, propanol, a su vez ob-  
tenido por condensación de 173 g de (hidroxi-3 pro-  
10. pil)-1 piperazina y de 198 g de dicloro-4,7 quinolef-  
na. Se obtienen 62 g de (cloro-6 quinolil-4)-1 pipe-  
razina que funde a 95º, por condensación de 80 g de  
dicloro-4,6 quinoleína y de 160 g de piperazina hi-  
dratada en solución en 1,650 cc de ácido clorhídrico  
15. normal.

EJEMPLO 20 -

- Se calienta en reflujo, durante 6 horas,  
una solución de 13,5 g de ((metoxi-7 quinolil-4)-1  
piperazinil-4)-1 cloro-3 propano, 10,4 g de (cloro-6  
20. quinolil-4)-1 piperazina, 6,3 g de ioduro de so-  
dio y 4,2 g de trietilamina en 125 cc de metiletilce-  
tona. Después de calentar, la mezcla de reacción se  
vierte en 500 cc de sosa normal. El aceite que se sepa-  
ra se extrae con 600 cc de cloroformo. Después de la  
25. evaporación del disolvente, el residuo se disuelve en  
540 cc de cloruro de metileno y luego se cromatogra-  
fia en 540 g de alúmina, en una columna de 45 cm de  
alto y 4 cm de diámetro. Se eluciona utilizando en  
total 7,500 cc de cloruro de metileno. Los eluados  
30. se reúnen y evaporan. El residuo crista -

289028



lino obtenido se recristaliza en 50 cc de acetato de etilo. Después de filtración, lavado y secado, se obtienen 10,2 g de ((metoxi-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 ((cloro-6 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-3 propano, que funde a 136-138º.

Se obtienen 14,6 g de ((metoxi-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 cloro-3 propano, que funde a 103º y sirve de materia prima por cloruración con cloruro de tionilo en el cloroformo, en reflujo de 30,1 g de ((metoxi-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-3 propanol, a su vez obtenido por condensación de 96,8 g de metoxi-7 cloro-4 quinoleína y de 100,9 g de (hidroxi-3 propil)-1 piperazina.

EJEMPLO 21 -

15. Se calienta en reflujo, durante 6 horas, una solución de 16,2 g de ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 cloro-3 propano, 12,1 g de (metoxi-7 quinolil-4)-1 piperazina, 7,4 g de ioduro de sodio y 5 g de trietilamina en 160 cc de metiletilcetona.

20. Después de este caldeo, la mezcla de reacción se vierte en 800 cc de sosa normal. El producto que precipita se filtra, se lava con agua y se seca y luego se recristaliza en 80 cc de isopropanol.

Así se obtienen 19,65 g de ((metoxi-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-1 ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazinil-4)-3 propano, que funde a 176º.

Se obtienen 12,5 g de (metoxi-7 quinolil-4)-1 piperazina que funde a 146º, por condensación de 19,3 g de metoxi-7 cloro-4 quinoleína y de 39,8 g de piperazina hidratada, en solución en 410 cc de áci

289028



do clorhídrico normal.

EJEMPLO 22 -

- Se calienta en baño de aceite, agitando y a 120°, la mezcla de 40 g de bis piperazino-
5. 1,9 nonano, 50,3 g de fenol, 53 g de dicloro-4,7 quinoleína; la reacción se inicia y la temperatura se eleva a 135°; se enfría a continuación por un baño de agua, durante 10 minutos, para mantener la
10. temperatura en los alrededores de 120°. Calmada la reacción, se calienta de nuevo en baño de aceite a 120°, durante tres horas. La masa de reacción se vierte a unos 80°, en 400 cc de sosa 7,5N y se extrae la base con 700 cc de cloroformo. Después de secar sobre 20 g de sulfato sódico puro y seco, se
15. cromatografía en 850 g de alúmina en una columna de 42 mm de diámetro y 78 cm de altura, elucionando con 4,5 litros de cloroformo. Se retira con baño maría el disolvente de los tres primeros litros de eluado, y el extracto seco obtenido se recoge en -
20. 50 cc de acetonitrilo; el producto cristaliza. Se escurre después de 16 horas, se lava con 20 cc de acetornitrilo y se seca en vacío (20 mm de mercurio) a 20° durante 48 horas. Se obtienen 40,5 g de producto que funde a 100° aproximadamente. Des-
25. pués de dos recristalizaciones en 140 cc y luego en 100 cc de metiletilcetona, se obtienen, después de secado, 29 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 piperazini-4)-1,9 nonano que funde a 115-116°.
- El bis piperazino-1,9 nonano que sirve
30. de materia prima en esta preparación, se ha obteni-

289028



- 36 -

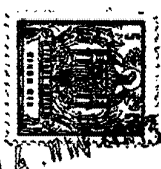
do por reducción mediante hidruro de litio-aluminio, de 104 g de bis piperazino-1,9 dioxo-1,9 nonano (que funde a 240-245<sup>o</sup>) a su vez preparado por desbencilación de 225 g de bis (bencil-4 piperazinil-1)-1,9 dioxo-1,9 nonano (que funde a 73-75<sup>o</sup>). Este último producto se ha preparado partiendo de 180 g de bencilpiperazina y 115 g de cloruro de azeloilo.

EJEMPLO 23 -

Durante ocho horas se calienta a 80<sup>o</sup> la

10. mezcla de 94 g de (cloro-7 quinolil-4)-1 trans dimetil-2,5 piperazina, 34,6 g de dibromo-1,3 propano, 34,6 g de trietilamina, 51,5 g de ioduro sódico y 1 litro de metiletilcetona. Se elimina el disolvente en vacío (20 mm de mercurio) al baño maría y luego
15. se recoge en 400 cc de agua destilada y se extrae el producto insoluble, por un total de 700 cc de cloroformo. Se agota la solución clorofórmica por una solución de 72 g de ácido metanosulfónico puro y 250 cc de agua destilada, se desecha la solución cloroformica, se alcaliniza la solución acuosa por medio de 100 cc de sosa 10N y se extrae la base que precipita, por un total de 600 cc de cloruro de metileno. Esta solución se cromatografía en 1,100 g de alumina en una columna de 57 mm de diámetro y
25. 100 cm de altura y se eluciona con 4 litros de cloruro de metileno. El extracto seco obtenido eliminando el disolvente del eluado, asciende a 71,5 g. Se disuelve este extracto en 350 cc de acetato de etilo y se añade una solución de 110,6 g
30. de ácido pícrico en 900 cc de acetato de

289028



- etilo. Se escurre el picrato cristalizado y se lava con 150 cc de acetato de etilo. Se obtienen 123 g de picrato que funde a unos 185º, que se recristaliza por disolución en 450 cc de dimetilformamida en ebullición y precipitación ulterior, después del enfriamiento, mediante 500 cc de acetato de etilo. En el picrato no seco anteriormente obtenido, se realiza una segunda purificación procediendo como anteriormente, esta vez con 200 cc de dimetilformamida y 650 cc de acetato de etilo. Se obtienen 39 g de picrato purificado, que funde a 190º. Por paso a la base de acuerdo con el método corriente, se obtienen 12 g de base que funde a unos 100º. Se disuelve esta base en 300 cc de cloruro de metileno, y se cromatografía en 200 g de alúmina, elucionando con 900 cc de cloruro de metileno; se obtienen 9,2 g de base purificada. Se disuelve esta base en 62 cc de ácido clorhídrico normal y luego se reprecipita la base por 7 cc de sosa 10N, se lava con agua destilada hasta neutralizar el filtrado, y se seca a 40º durante 16 horas en vacío (0,2 mm de mercurio). Se obtienen 8 g de bis ((cloro-7 quinolil-4)-1 trans dimetil-2,5 piperazinil-4)-1,3 propano que funde a unos 100º.
25. La (cloro-7 quinolil-4)-1 trans dimetil-2,5 piperazina (que funde a 106-108º) que sirve de materia prima en esta preparación, se ha obtenido partiendo de 182 g de dicloro-4,7 quinoleína, 314 g de trans dimetil-2,5 piperazina y 172 g de fenol.



289028

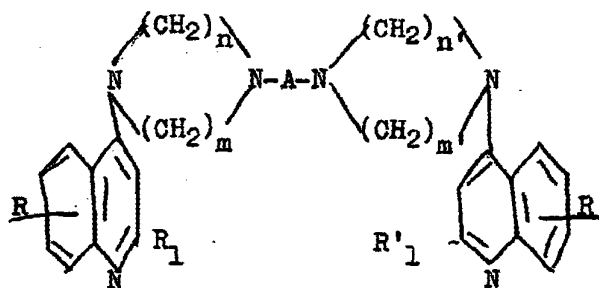
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza

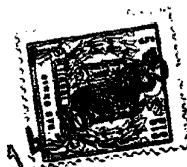
del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposicio-

- 5. nes anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Francia, números 900.747 de 14 de junio de 1.962, y adición nº 908.215 de 30 de agosto de 1.962, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de
- 10. Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA QUINOLEINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la quinoleína de fórmula general



- 20. en la que
- A representa un radical hidrocarburado con 12 áto-



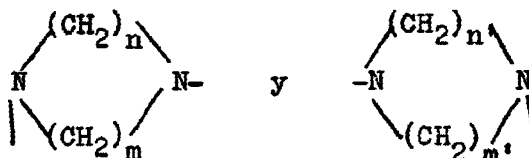
mos de carbono como máximo,

R y R' representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcohilo o alcoholoxilo en posición 5, 6, 7 u 8 del núcleo de la quino-

5. leína;

R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo; las partes alcohilo de los distintos radicales antes citados, tienen, como máximo, 4 átomos de carbono; los índices n, n', m, m'

10. pueden tener uno de los valores 2 o 3, y los grupos de fórmula:



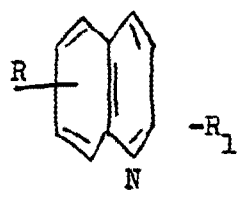
pueden estar substituidos por uno o varios radicales alcohilo que contengan de 1 a 4 átomos de carbono, debiendo entenderse que en todo lo siguiente,

15. salvo indicación en contra, estos grupos representan igualmente sus homólogos por substitución, y que cuando la cadena A contiene un átomo de carbono asimétrico, los productos correspondientes pueden existir en formas estereoisómeras, así como sus

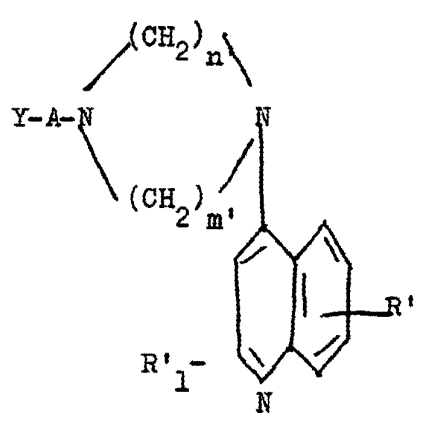
20. sales de adición con los ácidos, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de fórmula



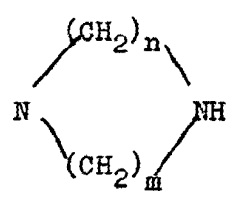
x289028



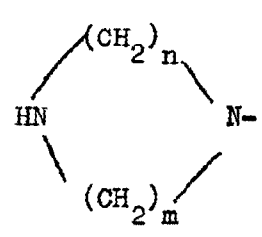
sobre un compuesto de fórmula



en la que los símbolos X e Y, se eligen de los pares siguientes; a) X representa el radical



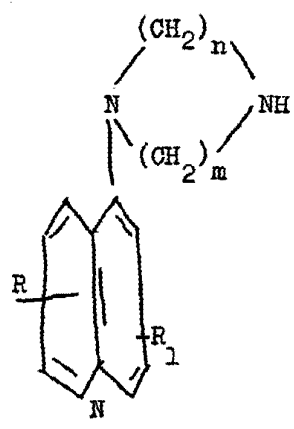
5. e Y representa un átomo de halógeno o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico; b) X representa un átomo de halógeno o un radical metoxilo o fenoxilo; e Y representa el radical





# 289028

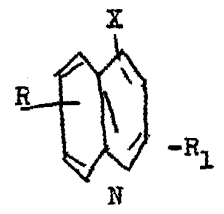
2ª - Procedimiento según reivindicación 1ª, cuando los símbolos X e Y, tienen los significados indicados en a) y R y R', R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub>, n y n', m y m', son respectivamente idénticos, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



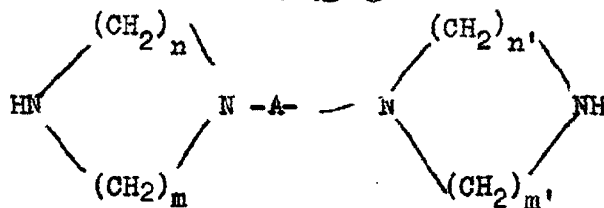
10. 3ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, cuando los símbolos X e Y tienen los significados indicados en b), y R y R', R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub>, son respectivamente idénticos, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto de fórmula



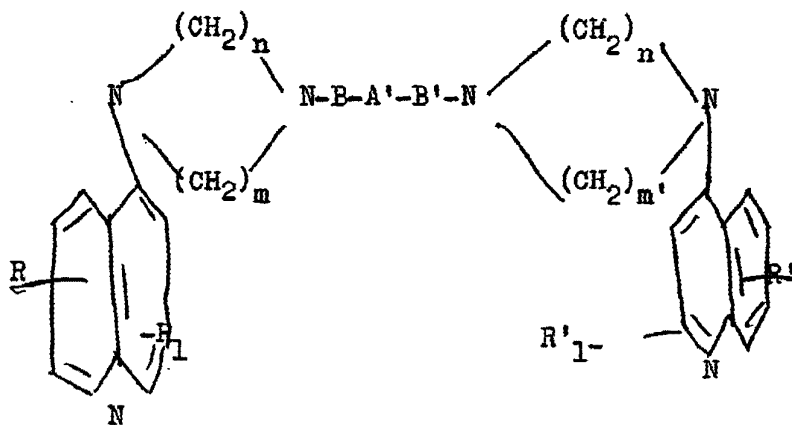
con un compuesto de fórmula



289028



4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el radical A contiene dos radicales metileno extremos, y porque se reduce una emida de fórmula



5. en la que uno de los símbolos B y B', representa un grupo carbonilo, y el otro un grupo metileno o carbonilo, y A' representa un radical hidrocarburo tal que el radical -CH<sub>2</sub>-A'-CH<sub>2</sub> sea idéntico a A.

- 5<sup>a</sup> - Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque A representa un radical alcoholeno o alcenileno, y por someterse a una hidrogenación completa o regulada, respectivamente, un compuesto cuya cadena A representa un radical menos saturado.

15. 6<sup>a</sup> - Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la quinoléina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

289028



- 43 -

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUN. 1963

RHONE-POULENC S.A.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO