

PATENTE DE INVENCION

SC. 2202

289291

22 JUN



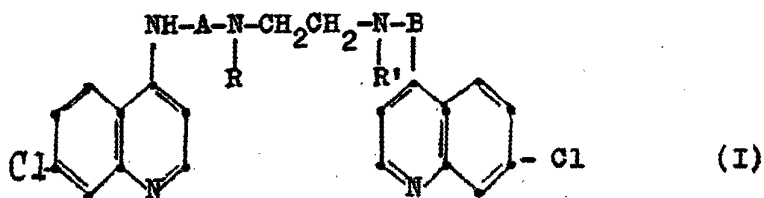
## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevos  
derivados de la quinoleína"

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

La presente invención se relaciona con deri-  
vados de la quinoleína de la fórmula general:



22 

285291

así como sus sales, los procedimientos de preparación de los productos de la fórmula (I) y de sus sales y las composiciones farmacéuticas que los encierran en estado de base y/o de sales.

5. En la fórmula (I).

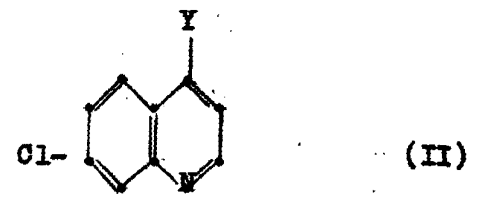
A representa un radical hidrocarbonado alifático, divalente, de cadena lineal o ramificada, que encierra de 2 a 6 átomos de carbono.

10. R y R' un átomo de hidrógeno o un radical alcohol que tenga todo lo más 4 átomos de carbono, pudiendo los dos símbolos R y R' ser parecidos o diferentes.

15. B es una simple unión o un radical -A'NH- en el que A' se elige en el mismo grupo que A y se une al átomo de nitrógeno del radical etilendiamina.

20. Cuando hay uno o varios átomos de carbono asimétricos en los radicales A, A', los productos correspondientes pueden existir en formas estereoisómeras. Estas diferentes formas de un mismo producto forman parte de la presente invención.

Según el invento, los nuevos derivados de la fórmula I pueden prepararse por condensación de un derivado de la cloro-7 quinoleína de la fórmula general:



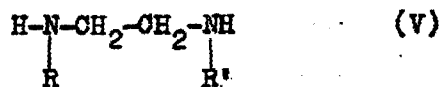
con un compuesto de la fórmula:



- 4 -  
289291



- (representando X un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto éster sulfúrico o sulfónico, por ejemplo, un radical metanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo, e p. toluenosulfoniloxilo, representando B' una simple unión o un grupo -NZ-A'- y representando Z un átomo de hidrógeno o un grupo que bloquee el grupo amino, susceptible de ser después fácilmente eliminado, tal como un radical alcanohilo que tenga al máximo 4 átomos de carbono o benzohilo.
10. c) V representa una simple unión  
Y representa un radical -B'X y  
W representa un radical -A-N-Z
- La reacción en las condiciones descritas sobre b) y c), se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte en las condiciones operatorias, por ejemplo, un hidrocarburo aromático (tolueno), una amida (dimetilformamida) o un sulfóxido (dimetilsulfóxido), un alcohol, una cetona o su mezcla, en presencia de un agente de condensación del grupo de los derivados de los metales alcalinos o de las aminas terciarias. Se opera de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente.
15. Una vez terminada la condensación, se elimina el grupo Z, cuando es otro que un átomo de hidrógeno, por aplicación de los métodos habituales.
20. Cuando B es idéntico a -ANH- las variantes b) y c) se hallan confundidas. Como el reactivo (III) puede prepararse por condensación del compuesto (II) sobre un compuesto de la fórmula



es evidente que la preparación del compuesto (I) (por con-



densación directa de ~~las moléculas~~ **289291** del compuesto (II) sobre una molécula del compuesto (V) seguida eventualmente de la eliminación de Z constituye también en ese caso una simple variante del procedimiento anterior.

5. Los nuevos derivados de la quinoleína de la fórmula /I) pueden transformarse en sales de adición con los ácidos según métodos conocidos en sí. Así pues, pueden prepararse por reacción de un ácido con un derivado (II) en un disolvente apropiado, tal como un alcohol, un éter, una estona, el agua; la sal formada se precipita después de concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.
- 10.

Los nuevos derivados de la fórmula (I) y sus sales presentan propiedades quimioterapéuticas interesantes; son antimuláricosa, emoebicidas y antelmínticos valiosos.

- 15.
- Para el empleo terapéutico se utilizan nuevos derivados de la quinoleína ya sea en estado de base, ya sea en estado de sales de adición farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas a las dosis de utilización.
- 20.

Como ejemplos 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, fumárico, maleico, salicílico, gentísico, metileno bis- $\beta$ -oxinaftoico).

- 25.
- Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

30. EJEMPLO 1. Se calienta a reflujo durante 15 horas, una

22 JUN



28291

mezcla de 146 g de  $\angle$ (metanosulfoniloxi-4 metil-1 butil) (acetil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 133 g de  $\angle$ dimetil-1,5 diama-5,8 nonil) (acetil) amino-4 cloro-7 quinoleina y 37 g de triotilamina en 1550 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro. Se

- 5. evapora el disolvente y se añaden al residuo castaño, viscoso, 1800 cm<sup>3</sup> de sosa N y 1600 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Después de decantación, se lava la fase orgánica con agua, luego se seca en carbonato de potasio. Después de filtración y evaporación del disolvente, quedan 242 g de
- 10. un residuo que vuelve a tratarse con 4850 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Esta solución se purifica por cromatografía en una columna de 9 cm. de diámetro y 89. de altura que contiene 6 kg. de alúmina. Después de elución por 30 litros de cloruro de metileno y evaporación del disolvente, se obtienen 137 g de un aceite que vuelve a tratarse con 2760 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Después de una nueva purificación por cromatografía sobre una columna de 9 cm. de diámetro y 65 cm. de altura cargada de 4 kg. de alúmina, elución con 35 litros de cloruro de metileno y evaporación del disolvente, se obtienen 48 g de base bruta. Mediante adición de 13,6 g de ácido oxílico en 1500 cm<sup>3</sup> de etanol, cristaliza un producto. Por filtración, creado y secado, se obtienen 39 g de dioxalato de bis  $\angle$ (cloro-7 quizolil-4) (acetil) amino-2,13 dimetil-6,9 diaza-6,9 tetradecano que funde a 192<sup>o</sup>, resolidificándose y fundiendo después de nuevo a 205<sup>o</sup>.

Los 39 g de esta sal se agitan durante 15 minutos con una mezcla de 100 cm<sup>3</sup> de sosa 4 N, 400 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 500 cm<sup>3</sup> de agua. Se decanta la fase orgánica, se la lava con agua y se la seca en carbonato

30.



280291

de potasio. Después de evaporación del disolvente, se obtienen 29 g de una laca. Por reacción de 8,75 g de ácido oxálico en 900 cm<sup>3</sup> de etanol, se obtienen 36 g de dioxalato que presenta los mismos puntos de fusión de 192° y 205°.

5.

Se libera la base como anteriormente y se obtienen por último, 28,4 g de bis [ (cloro-7 quinolil-4) (acetil) amino-2,13 dimetil-6,9 diaza-6,9 tetradecano.

10.

Se disuelven 21,5 g de esta base en una mezcla de 170 cm<sup>3</sup> de glicol etilénico, 22 g de potasa en pastillas y 17 cm<sup>3</sup> de agua. Se calientan durante 15 horas a reflujo. Se deja enfriar, luego se vierte la mezcla reaccional en 1 litro de agua destilada. Se decanta un aceite que se extrae con 550 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La

15.

solución orgánica se lava con agua y se seca en carbonato de potasio. Mediante adición de 11,7 g. de ácido oxálico disuelto en 160 cm<sup>3</sup> de metanol, al residuo que pesa 19,8 g, se obtienen 19 g de tetraoxalato de bis [ (cloro-7 quinolil-4) amino-2,13 dimetil-6,9 diaza-6,9 tetradecano.

20.

Esta sal se agita en una mezcla de 35 cm<sup>3</sup> de sosa 4 N, 500 cm<sup>3</sup> de agua y 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se decanta la fase orgánica, se la lava con agua y se la seca en carbonato de potasio. Después de evaporación del disolvente, se obtienen 8 g de bis [ (cloro-7- quinolil-4) amino-2,13 dimetil-6,9 diaza-6,9 tetradecano, cuyo tetraoxalato preparado en el metanol funde a 125-130° con descomposición.

25.

Los 133 g de [ (dimetil-1,5 diaza-5,8 nonil) (acetil) ] amino-4 cloro-7 quinoleina de partida, cuyo tricolorhidrato funde a unos 186-188°, se preparan calen-

30.

289291

22 JUN




tando a reflujo durante 8 horas, una mezcla de 195 g de  $\left[ \text{(metanosulfoniloxi-4 metil-1 butil) (acetil)} \right]$  amino-4 cloro-7 quinoleina, 134 g de bis (metilamino)-1,2 etano y 1380 cm<sup>3</sup> de etanol y aislando el producto de la reacción.

5. EJEMPLO 2. Se calienta a reflujo durante 17 horas, una mezcla de 23,1 g de  $\left[ \text{(metilamino-2 etil) (metil)} \right]$  amino-4 cloro-7 quinoleina, 44 g de  $\left[ \text{(metano-sulfoniloxi-4 metil-1 butil) (acetil)} \right]$  amino-4 cloro-7 quinoleina, 11,5 g de trietilamina y 800 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro. Se deja enfriar y se trata la solución toluénica |
10. con 600 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2 N. Se decanta la solución acuosa y se la lava con 200 cm<sup>3</sup> de éter. Se alcaliniza la solución clorhídrica con 170 cm<sup>3</sup> de sosa 10 N. Decanta un aceite que se extrae con 1,4 l de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y se seca
15. en carbonato de potasio.

Después de filtración y evaporación del disolvente, quedan 53 g de  $\left[ \text{(cloro-7 quinolil-4) (acetil) amino} \right]$  -2  $\left[ \text{(cloro-7 quinolil-4) (metil) amino} \right]$  -9 metil-6 aza-6 octano.

20. Se disuelven los 53 g de la base antedicha en 600 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 4 N y se calienta a reflujo durante 50 h. Se deja enfriar y se lava la solución acuosa con 150 cm<sup>3</sup> de éter. Se añaden 250 cm<sup>3</sup> de sosa 10 N. Decanta un aceite que se extrae con 1 l de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y se seca en carbonato potásico. Después de evaporación del disolvente
25. quedan 43 g de un residuo que se vuelve a tratar con 430 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Esta solución se cromatografía |
30. en una columna de 5 cm. de diámetro y 32 cm. de altura

22 JUN 1952



- 9 -

288291

conteniendo 645 g de alúmina. Después de elución con 5 l de cloruro de metileno y evaporación del disolvente se obtienen 34,3 g de un aceite.

5. Se trata este aceite con 510 cm<sup>3</sup> de metanol y se añaden 18,6 g de ácido oxálico en solución en 160 cm<sup>3</sup> de metanol. Después de cebado, se deja cristalizar alrededor de 1 h 30.

10. Después de filtración, oreado y secado, se obtienen 33,4 g de trioxalato de  $\angle$ (cloro-7 quinolil-4) amino-2  $\angle$ (cloro-7 quinolil-4) (metil) amino-8 metil-6 aza-6 octano que funde a 172-173°.

15. Se obtienen 22,1 g de  $\angle$ (metilamino-2 etil) (metil)-7 amino-4 cloro-7 quinoleina calentando durante una noche a reflujo, una mezcla de 99 g de dicloro-4,7 quinoleina, 88 g de bis (metilamino)-1,2 etano y 2000 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N. El diclorhidrato de esta base funde a 229°.

- EJEMPLO 3. Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 38,25 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 39,6 g de bis (metilamino)-1,2, etano y 600 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro. Se deja enfriar y se trata la solución toluénica con 625 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 2 N. La solución sulfúrica se lava con 500 cm<sup>3</sup> de éter y se alcaliniza con 1 l de sosa 4 N. Se decanta un aceite que se extrae con 750 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.

25. La solución orgánica se lava con agua y se seca en sulfato de sodio. Después de evaporación del disolvente quedan 39 g de (dimetil-1,3 diaza-3,6 heptil) amino-4 cloro-7 quinoleina.
- 30.

22  
289291



- Se calienta a reflujo durante 96 horas, una mezcla de 32,8 g de la base antedicha. 31,2 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 17,16 g de tripropilamina y 500 cm<sup>3</sup> de butanol anhidro. Se evapora
5. el butanol a presión reducida (20 mm. de mercurio) se trata el residuo con 700 cm<sup>3</sup> de sosa 2 N y 2250 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua y se seca en sulfato de sodio. Después de evaporación del disolvente, queda un residuo de 68 g que se
10. disuelve en 700 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y se purifica por cromatografía en una columna de 9 cm. de diámetro y 23 cm. de altura conteniendo 1 kg. de alúmina. Se eluye primero con 2 l de cloruro de metileno y luego con 5 l de cloruro de metileno a 1% de metanol. Después de eva-
15. poración de los disolventes, se obtienen 38,2 g de mezcla de las formas A y B del bis  $\sphericalangle$ (cloro-7 quinolil-4) amino-2,9 dimetil-4,7 diaza-4,7 decama.

- Por cristalización en el acetomitrilo, se obtienen 3,4 g de base de forma A que funde a 162°. Su hexamaleato preparado por reacción del ácido maleico en
20. metanol, funde a unos 156-158°.

- Por evaporación del acetonitrilo de las aguas madres, se aísla la base de forma B en forma de aceite. Por adición de ácido maleico en el metanol, cristaliza
25. un producto. Después de filtración, creado y secado, se obtienen 6,09 g de tetramaleato de bis  $\sphericalangle$ (cloro-7 quinolil-4)amina-2,- dimetil-4,7 diaza-4,7 decaco de forma B, que funde a 148-152°. La base de forma B, que sale de dicho maleato, funde a 148°.

30. EJEMPLO 4. Se calienta a reflujo durante 18 horas, una



289291

mezcla de 19,4 g de (metil amino-2 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 38,1 g de [(metanosulfoniloxi-4 metil-1 butil) (acetil)] amino-4 cloro-7 quinoleina, 8,35 g de trietil-amina 500 cm<sup>3</sup> de etanol y 550 cm<sup>3</sup> de tolueno.

5. Se evaporan los disolventes y se vuelve a tratar el residuo con 250 cm<sup>3</sup> de agua, 450 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 100 g de carbonato de potasio. Después de decantación, la solución orgánica se lava con agua y se seca en carbonato de potasio. Después de evaporación del disolvente, quedan 63,2 g de [(cloro-7 quinolil-4) (acetil) amino]-2 [(cloro-7 quinolil-4) amino]-8 metil-6 aza-6 octano.

15. Se disuelven los 61,2 g de base antedicha en 200 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 4 N y se calienta a reflujo durante 50 horas. Se deja enfriar la solución acuosa y se alcaliniza con carbonato de potasio. Se extrae la base liberada con 1650 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua y se seca en carbonato de potasio. Después de evaporación del disolvente, queda un residuo que pesa 44 g que se disuelven en 600 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Esta solución se purifica por cromatografía en una columna de 5 cm. de diámetro y 14 cm. de altura que contiene 300 g de alúmina. Después de elución con 3,5 l de cloruro de metileno y evaporación del disolvente, se obtienen 8,65 g de bis [(cloro-7 quinolil-4) amino]-2,8 metil-6 aza-6 octano cuyo trimaleato funde a unos 115° (con descomposición).

- EJEMPLO 5. Se calienta a 175° durante 7 horas, la mezcla de 65 g de diamina-1,10 diaza-4,7 decano, 147 g de dicloro-4,7 quinoleina, 540 g de fenol y 2 g de

30.

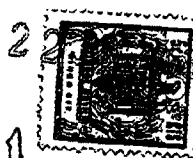


289291  
cloruro de amonio. La masa reaccional se va vertiendo en una solución de 36 g de sosa cáustica en 4 litros de agua destilada y luego se extrae la base que precipita por 2 litros de cloroformo. Se evapora el disolvente y el extracto seco obtenido vuelve a tratarse

5. con 1,5 litros de etanol; se añade una solución de 110 g de ácido maleico en 500 cm<sup>3</sup> de etanol; el producto cristalizado que precipita se crea, se lava con 800 cm<sup>3</sup> de etanol, luego se seca a 40° durante 20 horas en vacío (02 mm. de mercurio). Se obtienen 184 g de maleato de
10. bos [(cloro-7 quinilil-4) amino]-1,10 diaza-4,7 decano bruto que funde a 184°. Se recrystaliza en la mezcla de 600 cm<sup>3</sup> de metanol y 600 cm<sup>3</sup> de agua destilada, se crea, se lava con 500 cm<sup>3</sup> de metanol y se seca como anteriormente; se obtienen 128 g de maleato purificado que funde a 186°.

20. Se disuelve en la proximidad de la ebullición, 128 g del maleato que funde a 186° en 2 litros de agua destilada, se deja enfriar y hacia 50° se añade una solución de 60 g de sosa cáustica, en 250 cm<sup>3</sup> de agua destilada; la base se precipita sobre las paredes del recipiente. Se decanta completamente la solución acuosa, luego vuelve a tratarse la base con 400 cm<sup>3</sup> de dioxano, y después de 24 horas se crea. A la base no seca obtenida
25. (83 g) se añaden, 1,5 litros de tolueno y se deshidrata azeotrópicamente destilando 300 cm<sup>3</sup> de tolueno. Una parte del producto pasa en solución, se decanta en caliente y se extrae tres veces a continuación a la ebullición con un total de 4,5 litros de tolueno. Los extractos toluénicos reunidos se enfrían, la base crista-
- 30.

289291



lizada que se separa se crea, se lava con 100 cm<sup>3</sup> de tolueno y se seca durante 30 horas a 50° a 0,2 mm. de mercurio. Se obtienen 11,8 g de bis [ (cloro-7 quinolil-4) amino ]-1,10 diaza-4,7 decano que funde a 200°, resolificándose fundiendo de nuevo a unos 230°.

5. 65 g de diamino-1,10 diaza-4,7 decano (P.E. 0,3=130-132°) se han preparado por reducción catalítica de 315 g de diciano-1, 8 diaza-3,6 octano obtenido a su vez por condensación de 212 g de nitrilo acrílico sobre 120 g de etileno diamina.

10. EJEMPLO 6. Se calienta a 150-165° durante 3 horas, una mezcla de 59,4 g de dicloro-4,7 quinoleina, 19,7 de N-etil N,N-bis (amino-2 etil) amina y 100 g de fenol. Después de enfriamiento hacia unos 100°, se va vertiendo la masa reaccional en 125 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d=1,33) diluida con 375 cm<sup>3</sup> de agua.

15. La base bruta se precipita en forma gomosa. Se separa la fase acuosa alcalina por decantación y vuelve a tratarse el precipitado con 250 cm<sup>3</sup> de etanol: 20. cristaliza la base. Se filtra y recrystaliza en etanol. Se obtienen así 25 g de bis [ (cloro-7 quinolil-4) amino ]-1,5 etil-3 aza-3 pentano que funde a 191°.

25. La N-etil N, N-bis (amino-2 etil) amina se ha obtenido por deftalimidación de la N-etil N,N-bis (ftalimido-2 etil) amina [ PF = 126-128° ] preparado por condensación de la N-etil N,N-bis (cloro-2 etil) amina con la ftalimida potaseada.

N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la prác-

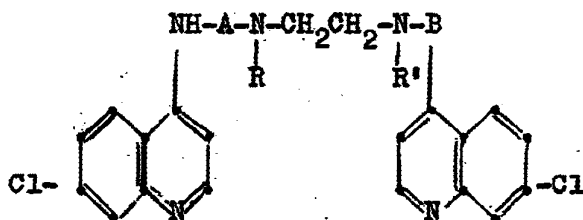


283291

tica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

- 5. se refiere a una solicitud de patente presentada en Francia con fecha 22 de junio de 1962, nº P.V.901.653, 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
- 10. lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA QUINOLEINA"; caracterizándose por lo siguiente:

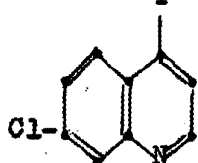
1º.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la quinoleina de la fórmula



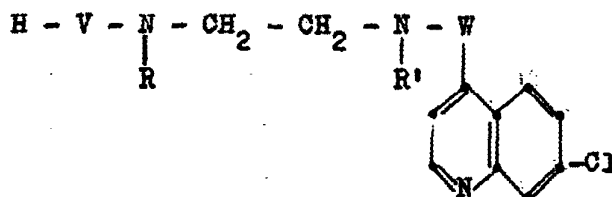
- 15. en la que V representa un radical hidrocarbonado, alifático, divalente, de cadena lineal o ramificada, que encierra de 2 a 6 átomos de carbono, R y R', idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alcohol que tenga todo lo más 4 átomos de carbono, B es una simple unión o un radical -A'-NH- en la que A' se elige en el mismo grupo que A y se une al átomo de nitrógeno del radical etilendiamina, y de sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se condensa un compuesto de la fórmula general:
- 20.



283291



sobre un compuesto de la fórmula:



según las variaciones siguientes: a) Y representa un átomo o grupo reactivo tal como átomo de halógeno o radical fenoxilo y V y W representan, uno el radical -B-, el otro el radical -A-NH- en el que A se une a un átomo de nitrógeno del grupo etilendiamina; b) V representa una simple unión, Y representa un radical Z - N - A - X y W representa un radical B', Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo que bloquea el grupo amino y susceptible de eliminarse después fácilmente; X un resto de éster reactivo y B' una simple unión o un grupo -NZ-A'-; c) V representa una simple unión, Y representa un radical B'X, W representa un radical -A-N-Z;

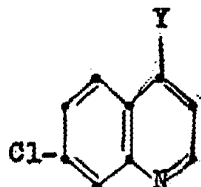
5.

10.

15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

caracterizándose porque como variante se condensan directamente dos moléculas del compuesto de la fórmula



sobre una molécula del compuesto de la fórmula

