



298013

290013

PATENTE DE INVENCION

SC. 2310/2465

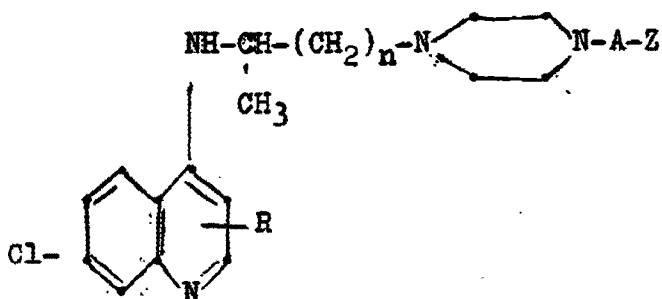
Memoria Descriptiva

sobre:

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

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

Este invento tiene por objeto nuevos derivados de la quinoleína, de fórmula general



298013



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

- En la fórmula (I), R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono en posición 2 ó 3 del núcleo de la quinoleína; n representa un número entero que puede tener uno de los valores 1, 2, 3, 4; A representa un radical hidrocarburado, saturado, divalente, de cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono, y Z representa un radical amino, monoalcoholamino, dialcoholamino, N-alcoholoxicarbonil-N-alcoholamino, o un heterociclo nitrogenado, acoplado por su átomo de nitrógeno al radical A.
5. Este invento se refiere también a las formas estereoisómeras de los derivados de fórmula I.
10. Cuando Z representa un radical mono- o di-alcoholamino, los grupos alcoholos de estos radicales pueden ser de cadena lineal o ramificados y pueden ser tanto radicales inferiores como radicales de peso molecular bastante elevado, tal como radicales alcoholo de 12 átomos de carbono; Z por tanto, puede ser en especial un grupo amino substituído con 1 ó 2 radicales tales como metilo, etilo, n.propilo, isopropilo, n.butilo, isobutilo, n.hexilo, n.octilo, dodecilo.
15. Cuando Z es un radical N-alcoholoxicarbonil-N-alcoholamino, los grupos alcoholo de este radical pueden tener, en especial de 1 a 4 átomos de carbono.
- 20.
- 25.

29801

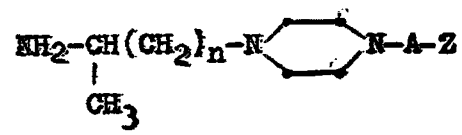


- Como radical heterocíclico, puede tomarse para Z cualquier radical del grupo constituido por los radicales aziridinil-1; azetidini-1; pirrolidinil-1; piperidino; morfolino; hexametilenimino; piperazinil-1; piperazinil-1 sustituido en posición 4 por distintos grupos tales como alcoholo, alcanohilo, alcoholoxicarbonilo, carbamo-ilo, N-monoalcoholcarbamoilo, N,N-dialcoholcarbamoilo, teniendo como máximo cuatro átomos de carbono las partes alcoholo o alcanohilo de estos distintos grupos; tetrahidro-1,2,3,4-quinolil-1.
5. Así puede admitirse para Z un radical heterocíclico del grupo anterior que contenga además, en uno o varios de sus átomos de carbono, radicales alcoholo o arilo, o funciones oxo, siendo más especialmente los substituyentes alcoholo, radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, y siendo los substituyentes arilo, más especialmente el radical fenilo o radicales halogenofenilo o alcoholifenilos.
- 10.
- 15.

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

20.

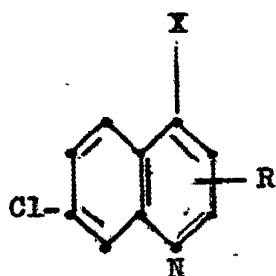
a) Acción de un derivado de la piperazina de fórmula general:



II



sobre una quinoleína de fórmula general



III

En las fórmulas II y III, X representa un átomo o grupo reactivo tal como un átomo de cloro o un radical fenoxilo, y A, Z, R y n se definen como anteriormente.

5.

Esta reacción puede llevarse a cabo con o sin disolvente, en presencia, o no, de un agente de condensación; se procede, con preferencia, calentando hacia 100-250° en presencia de un disolvente orgánico de punto de ebullición elevado, tal como hidrocarburo aromático (xileno), amida (dimetilformamida) o fenol.

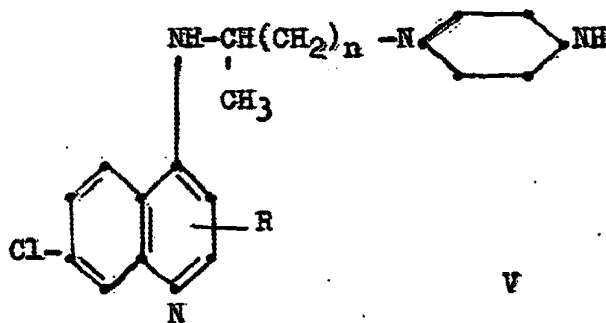
10.

b) Acción de un éster reactivo de fórmula general



IV

sobre una quinoleína de fórmula general



V

en las que Y representa un residuo de éster reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico, en especial un residuo metanosulfoniloxilo o p.toluenosulfoniloxilo, y A, Z, R

15.

298013



y n se definen como anteriormente.

Esta reacción se realiza ventajosamente en un disolvente orgánico del grupo de los hidrocarburos aromáticos o de las cetonas, en presencia de un agente de condensación del grupo de los derivados de los metales alcalinos o de las aminas terciarias. Con preferencia se trabaja a la temperatura de ebullición del disolvente.

5.

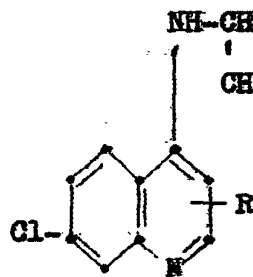
c) Acción de un derivado de la piperacina de fórmula general



VI

10.

sobre una quinoleina de fórmula general



VII

en las fórmulas VI y VII, A, Z, R, n e Y se definen como anteriormente.

La condensación puede realizarse ventajosamente en medio orgánico inerte en un disolvente tal como un hidrocarburo aromático, un alcohol o una cetona, con preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente, en presencia o no de un agente de condensación.

15.

d) Los compuestos cuyo radical Z es un radical carbamoil-4 piperacínil-1, monoalcoholcarbamoil-4 piperacínil-1, dialcoholcarbamoil-4 piperacínil-1, pueden prepararse partiendo de los compuestos cuyo radical Z es un radical piperacínil-1, por aplicación de los métodos de carbamoilación conocidos: Acción de un cianato

20.

298013



alcalino, de un isocianato de alcohol, de una urea, de un cloruro de carbamilo.

e) Pueden finalmente hacerse pasar determinados compuestos de fórmula (I), obtenidos por uno de los procedimientos a), b), c), d), a otros compuestos comprendidos en esta misma fórmula, por aplicación de métodos de transformación conocidos, tales como hidrólisis de grupos alcoholes, alcoholoxicarbonilos, bloqueando los grupos amino.

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

15. Así, pueden prepararse por acción de un ácido sobre un derivado (I), en un disolvente apropiado, 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.

20. Los nuevos derivados de fórmula (I) y sus sales tienen propiedades quimioterapéuticas interesantes; son especialmente activos como antimaláricos, antihelmínticos y amebicidas.

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 atóxicas en las dosis de utilización.

25. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse las sales de ácidos minerales (tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico



298013

co, nítrico, fosfórico) u orgánicos (tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, benzóico, fumárico, maleico, salicílico, metileno bis- β -hidroxinaftoico, gentísico).

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

EJEMPLO I - Se calientan durante 2 horas a 150°, la mezcla de 42 g de (piperidino-2 etil)-1 (amino-2 propil)-4

10. piperacina, 33,6 g de dicloro-4,7 quinoleina y 47 g de fenol. Después del enfriamiento, se vierte en una mezcla de 500 cc de agua destilada y 70 cc de lejía de sosa

15. (d:1,33) y se extrae la base precipitada por 500 cc de cloruro de metileno. Se apura el extracto obtenido por una mezcla de 500 cc de agua destilada y 57 cc de ácido clorhídrico concentrado (d=1,19), se decanta, se vierte la capa orgánica, se añaden 5 g de negro decolorante a la solución acuosa y se filtra. Se precipita de nuevo la base por adición de 80 cc de lejía de sosa (d:1,33)

20. y se extrae con 500 cc de cloruro de metileno. Se seca sobre 30 g de sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el disolvente, al baño maría. Se añaden 200 cc de acetonitrilo al extracto oleaginoso obtenido, la base cristaliza, y se escurre y se lava con 50 cc de ace-

25. tonitrilo. Se recristaliza en 300 cc de ciclohexano, se escurre, se lava con 30 cc de ciclohexano y se seca en vacío (0,1 mm de mercurio) a 60° durante 20 horas. Así



298013

se obtienen 49,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1(piperidino-2 etil)-4 piperacina que funde a 135°C.

La (piperidino-2 etil)-1 (amino-2 propil)-4 piperacina utilizada como materia prima en esta síntesis, se

5. ha obtenido partiendo de 80 g de (piperidino-2 etil)-1 (oxo-2 propil)-4 piperacina, a su vez obtenida partiendo de 70 g de (piperidino-2 etil)-1 piperacina. Este último producto se obtuvo por condensación de 93 g de clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 piperidina en 161 g de piperacina anhidra.
- 10.

EJEMPLO 2 - Se calienta a reflujo, agitando durante 12 horas, la mezcla de 30,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 20,2 g de clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 piperidina, 26,5 g de carbonato sódico anhidro, 15 g de ioduro sódico seco en 200 cc de etanol.

15. Después del enfriamiento se escurren las sales minerales y se lava con 100 cc de etanol. Se unen los lavados al filtrado y se elimina el disolvente a presión reducida (15 mm de mercurio) al baño maría, sin rebasar los 50°. Se trata de nuevo el extracto obtenido con 100 cc de agua destilada y se extrae el aceite insoluble con 250 cc de cloruro de metileno. Se añaden 10 g de sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida (15 mm de mercurio) al baño maría, sin rebasar los 40°. Se trata el extracto seco oleaginoso con 100 cc de acetomitrilo, se eleva a la ebullición para disolver, por enfriamiento, el producto cristaliza. Se escurre, se lava el precipitado con
- 20.
- 25.

298013



- 50 cc de acetonitrilo y se recristaliza, sin secar, en 200 cc de acetonitrilo. Se escurre, se lava con 25 cc de acetonitrilo y se seca en vacío (0,1 mm de mercurio) a 60° durante 8 horas. Así se obtienen 25 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (piperidino-2 etil)-4 piperacina que funde a 135° idéntica al producto obtenido en el Ejemplo 1.
5. EJEMPLO 3 - Se calienta a reflajo, durante 8 horas y agitando, la mezcla de 70 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 41,2 g de clorhidrato de dimetilamino-1 cloro-3 propeno, 106 g carbonato sódico puro y seco, 34,5 g de ioduro sódico y 800 cc de metiletilcetona. Se escurren las sales minerales y se elimina el disolvente al baño maría. El extracto obtenido se trata con 500 cc de agua destilada y se extrae la base con 500 cc de cloruro de metileno. Después de secar la solución se elimina el disolvente al baño maría y se trata nuevamente el extracto obtenido, con 200 cc de acetonitrilo, elevando a la ebullición para disolver. Por enfriamiento cristaliza el producto, se escurre y se lava con 40 cc de acetonitrilo. Se disuelve el producto no secado (45 g) en 250 cc de metiletilcetona, se agrega 1 g de negro decolorante, se filtra, se eliminan al baño maría alrededor de 100 cc de disolvente; por enfriamiento, cristaliza la base.
10. Se escurre, se lava con 20 cc de óxido de isopropilo y se seca durante 20 horas a 40° en vacío (0,1 mm de mercurio). Se obtienen así 20 g de ((cloro-7 quinolil-4)
- 15.
- 20.
- 25.

298013



amino-2 propil)-1 (dimetilamino-3 propil)-4 piperacina, que funde a 102°C.

- EJEMPLO 4 - Se calientan con reflujo, durante 6 horas, 60 g de ((cloro-7 quinolil-4)amino-4 pentil)-1 piperacina, 27 g de dimetilamino-1 clorometil-2 propano, en 1500 cc de tolueno. Después de enfriamiento se añade la solución de 60 cc de ácido metanosulfónico en 1 litro de agua destilada, se decanta, se vierte la solución toluénica, se agregan a la solución acuosa 100 cc de lejía de sosa (d:1,33) y se extrae con 600 cc de metiletilcetona por cromatografía en 500 g de alumina, en una columna de 37 mm de diámetro y 55 cm de altura y sometiendo a elución con 1 litro de metiletilcetona, se obtienen 52 g de base bruta por concentración de la primera fracción de elución (600 cc). Se agota esta base bruta mediante 500 cc de acetato de etilo, se separa la parte insoluble y se añade la solución de 82 g de ácido pícrico en 250 cc de acetato de etilo; el picrato gomoso obtenido se escurre después de 24 horas, se lava con 500 cc de óxido de isopropilo y se seca en vacío (0,2 mm de mercurio) a 20° durante 20 horas (peso: 104 g), se recristaliza en 500 cc de alcohol bencílico, se escurre, se lava con 400 cc de etanol y se seca a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40° durante 20 horas. Se obtienen 75 g de picrato purificado que funde a 260° (con descomposición).

Se descomponen el picrato anterior con la solución de 100 cc de ácido clorhídrico concentrado (d:1,19)

298013



- y 100 cc de agua destilada, agotando el ácido pícrico formado, por 1500 cc de benceno en total. Se elimina el ácido clorhídrico y alrededor de 50 cc de agua a presión reducida (20 mm de mercurio), se añaden a continuación 30 cc de lejía de sosa (d:l,33) y se extrae la base que precipita, mediante 450 cc de metiletilcetona. A la solución de base se añaden 20,2 g de ácido maleico en 200 cc de metiletilcetona, se solidifica el precipitado gomoso obtenido con 500 cc de acetato de etilo, se escurre y se lava con 50 cc de acetato de etilo. Se obtienen después del secado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40° durante 4 horas, 43 g de maleato. Por recristalización en 250 cc de etanol, escurrido, lavado con 50 cc de etanol y secado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40° durante 20 horas se obtienen 21 g de tetramaleato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-4 pentil)-1(dimetilamino-3 metil-2 propil)-4 piperacina, que funde a unos 125°.
- EJEMPLO 5 - Se calienta a reflujo, durante 7 horas, la mezcla de 76,5 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 51,4 g de (dimetilamino-2 propil)-1 piperacina, 45 g de ioduro sódico, 30,3 g de trietilamina y 975 cc de metiletilcetona. Después de enfriamiento, se añaden 400 cc de agua destilada y se extrae con 200 cc de metiletilcetona; se seca esta solución de extracción sobre 20 g de sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente al baño

298613



- maría. Se agota el extracto seco obtenido, en 6 veces con, en total 1500 cc de cloruro de metileno, se separa la parte insoluble y se elimina el disolvente al baño maría. Al aceite obtenido (peso: 100 g) se le añaden 250 cc de hexano y la base se solidifica; se escurre, y se lava con 100 cc de hexano. Se obtienen 82 g de base que funde a 106-108°. Se disuelve la base anterior en 820 cc de cloruro de metileno y se cromatografía en 820 g de alumina en una columna de 48 mm de diámetro y 46 cm de altura sometiendo a elución con 3 litros de cloruro de etileno. Se elimina el disolvente de la primera fracción del elución (1500 cc) y se trata el residuo con 70 cc de acetonitrilo; la base cristaliza, se escurre, se lava 10 cc de acetonitrilo y se seca en vacío (0,2 mm de mercurio) a 20°C durante 16 horas. Se recristaliza esta base (23,5 g) en 100 cc de acetonitrilo, se escurre, se lava con 10 cc de aceto-nitrilo y se seca a 40°C en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 16 horas. Así se obtienen 17,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (dimetilamino-2 propil)-4 piperacina que funde a 122-124°.

- EJEMPLO 6 - Se calienta a reflujo durante 7 horas, la mezcla de 45,5 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 33 g de (dimetilamino-3 metil-2 propil)-1 piperacina, 26,8 g de ioduro sódico puro seco, 18 g de trietilamina y 600 cc de metiletilcetona. Después del enfriamiento, se añaden 250 cc de agua



298013

- destilada y se extrae la base con 150 cc de metiletilcetona; se seca en 10 g de sulfato de sodio, se filtra y se elimina el disolvente al baño maría. Al extracto seco obtenido se le añaden 250 cc de agua destilada y 250 cc de cloruro de metileno, se alcaliniza con 50 cc de lejía de sosa (d:1,33) y se extrae la base precipitada, con 200 cc de cloruro de metileno. Se cromatografía luego la solución en 700 g de alumina, en una columna de 48 mm de diámetro y 40 cm de altura y se somete a elución con 2 litros de cloruro de metileno. La primera fracción de elución (500 cc) se evapora al baño maría; al extracto seco obtenido se le añaden 50 cc de acetonitrilo y la base cristaliza; se escurre y se lava con 20 cc de acetonitrilo.
5. Se recristaliza sin secar el producto obtenido, en 50 cc de acetonitrilo; se escurre, se lava con 20 cc de acetonitrilo y se seca en vacío (0,2 mm de mercurio) a 20° durante 16 horas. Se obtienen 14 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (dimetilamino-3 metil-2 propil)-4 piperacina, que funde a 100-102°
10. EJEMPLO 7 - Se calienta a reflujo, durante 6 horas, la mezcla de 39,6 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 20 g de (cloro-2 etil)-1 piperolidina, 13,1 g de trietilamina y 320 cc de tolueno.
15. Después de enfriamiento, se añade la solución de 50 cc de ácido clorhídrico concentrado (d:1,19) y 250 cc de agua destilada; se agita y luego se deja decantar. Se vierte la solución toluénica, y luego se añaden a
- 20.
- 25.

298013



- la solución acuosa 100 cc de lejía de sosa (d:1,33) y se agota la base por 450 cc de cloruro de metileno. Se elimina el disolvente al baño maría y al extracto seco obtenido se le añaden 65 cc de tolueno; después de 2 horas de agitación se escurre y se lava con 50 cc de tolueno. Se obtienen 37 g de base que funde a 125º aproximadamente. Se disuelve esta base en 370 cc de cloruro de metileno y se cromatografía esta solución en 400 g de alúmina en una columna de 47 mm de diámetro y 25 cm de altura, sometiendo a elución con 1250 cc de cloruro de metileno. Por evaporación de la primera fracción de elución (1250 cc), lavado con aceto-nitrilo (70 cc) y luego recristalización en 250 cc de acetonitrilo, se obtienen 8 g de base que funden a unos 160º. La evaporación de la segunda fracción de elución (290 cc) y un solo lavado con aceto-nitrilo (65 cc) da por resultado 9 g de base que funde a unos 160º. Se reúnen las dos fracciones y se recristaliza en 750 cc de acetonitrilo, se escurre, se lava con 60 cc de acetonitrilo y se seca en vacío (0,2 mm de mercurio) a 30º durante 15 horas así se obtienen 10 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((pirrolidinil-1)-2 etil)-4 piperacina que funde a 164-166º.
- EJEMPLO 8 - Se calienta a reflujo con agitación, durante 6 horas, una mezcla de 34 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-4 pentil)-1 piperacina, 19,3 g de clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 piperidina, 15 g de ioduro de sodio y 20,9 g de trietilamina anhidra en 250 cc de metiletil-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

298013



- cetona. Después del enfriamiento, se filtra la parte insoluble y se lava con 100 cc de acetona. Se eliminan los disolventes a presión reducida (20 mm de mercurio) al baño maría, sin rebasar los 50°. Se agitan el extracto seco obtenido, con 200 cc de agua destilada y 500 cc de cloruro de metileno; después de la decantación, se seca la capa orgánica en 50 g de sulfato de sodio anhidro. Se cromatografía la solución secada, en 300 g de alumina, en una columna de 37 mm de diámetro y 40 cm de altura; se somete a elución con 500 cc de cloruro de metileno. Se elimina el disolvente al baño maría y se trata el extracto seco con 200 cc de acetónitrilo. Por enfriamiento, cristaliza la base. Se escurre y seca en vacío (0,05 mm de mercurio) a 20°, durante 20 horas. Se obtiene así 14 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-4 pentil)-1 (piperidino-2 etil)-4 piperacina que funde a 116-118°. Se disuelven 13,5 g de base en 250 cc de etanol, se añaden 10,5 cc de ácido clorhídrico concentrado (d:1,19) y se deja 2 horas en la heladora; se escurre el precipitado, se lava con 100 cc de etanol y se seca en vacío (0,05 mm de mercurio) a 60° durante 16 horas. Se obtienen 13 g de tetraclorhidrato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-4 pentil)-1 (piperidino-2 etil)-4 piperacina que funde a unos 270°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 9 - Se calienta a reflujo, agitando durante 6 horas, la mezcla de 30,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 26,5 g de clorhidrato de



298013

- (cloro-2 metil-1 etil)-1 piperidina, 15 g de ioduro sódico, 26,5 g de carbonato sódico y 200 cc de etanol. Después del enfriamiento, se escurren las sales minerales y se lava con 100 cc de etanol. Se elimina el alcohol al baño maría a presión reducida (20 mm de mercurio) sin rebasar los 50°. Se añaden al extracto seco obtenido, 300 cc de cloruro de metileno, y la solución de 30 cc de ácido clorhídrico concentrado (d:1,19) en 200 cc de agua destilada. Se decanta la solución acuosa, se añaden 5 g de negro decolorante y se filtra. Se alcaliniza el filtrado con 50 cc de lejía de sosa (d: 1,33) y se extrae la base liberada, con 300 cc de cloruro de metileno. Se elimina el disolvente al baño maría, se trata de nuevo el extracto seco obtenido, con 200 cc de acetone-trinitrilo; después de 6 horas en la nevera se escurre, se lava con 25 cc de acetone-trinitrilo y luego con 20 cc de acetato de etilo. Se recristaliza el producto no secado en 100 cc de acetone-trinitrilo y se seca en vacío (0,1 mm de mercurio) a 55° durante 12 horas. Así se obtienen 17 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (piperidino-2 propil)-4 piperacina que funde a 101-102°C.
- EJEMPLO 10 - Se calienta a reflujo, agitando durante 12 horas, una mezcla de 30,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 20,6 g de clorhidrato de dietilamino-2 cloro-1 etano, 15 g de ioduro sódico y 22,2 g de trietilamina anhidra en 250 cc de metiletilcetona. Después del enfriamiento, se escurre el precipitado y se

298013



- lava con 100 cc de acetona. Reunidos el filtrado y los lavados, se conducen en seco bajo presión reducida (15 mm de mercurio) al baño maría, sin rebasar los 50°, y el extracto seco obtenido se trata nuevamente con 200
5. cc de agua destilada y 500 cc de cloruro de metileno. Se decanta, se vierte la solución acuosa y se elimina el disolvente al baño maría. El aceite obtenido se trata de nuevo por 300 cc de etanol. Se añade una solución de 35 g de ácido oxálico anhidro en 200 cc de etanol.
10. El precipitado de oxalato se escurre y se lava con 100 cc de etanol. La sal se trata de nuevo con 600 cc de agua; se añaden a la solución 10 g de negro decolorante y se filtra. Se alcaliniza el filtrado con 100 cc de amoníaco concentrado (d:0,925) y se extrae la base que se precipita con 500 cc de cloruro de metileno. Se
15. seca el extracto en 20 g de sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente al baño maría; al residuo oleaginoso obtenido (25 g) se añaden 50 cc de acetónitrilo y se deja una noche en la heladora. Se escurre el precipitado cristalino y se lava con 20 cc de
20. acetónitrilo. Se recristaliza el producto no secado, en 100 cc de óxido de isopropilo, se escurre, se lava con 25 cc de óxido de isopropilo, se seca en vacío (0,05 mm de mercurio) a 50°, durante 16 horas. Se obtienen de este modo 10 g de ((cloro-7 quinolil-4)amino-2 propil)-1 (dietilamino-2 etil)-4 piperacina, que funde a
25. 112°.

EJEMPLO 11 - Se calienta a 140°, durante 2 horas, la



288013

mezcla de 10,2 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 8,2 g de (metanosulfoniloxi-2 etil)-1 morfolina, 6,7 g de trietilamina y 50 cc de dimetilformamida. Después del enfriamiento, se escurre el clor-

5. hidrato de trietilamina formado, se lava con 25 cc de dimetilformamida y se elimina el filtrado bajo presión reducida (15 mm de mercurio). Se trata de nuevo el ex-

10. tracto seco obtenido con 100 cc de agua destilada, 25 cc de lejía de sosa pura (d:1,33) y se extrae la base que precipita con 250 cc de cloroformo en total. Se agota a continuación la solución clorofórmica, por la solución de 100 cc de agua destilada y 25 cc de ácido metanosulfónico puro. Se decanta, se agota de nuevo con 50 cc de agua destilada, y se decanta de nuevo. Se

15. alcaliniza la solución acuosa obtenida, mediante 50 cc de lejía de sosa pura (d: 1,33) y se extrae en 4 veces con un total de 500 cc de cloroformo. Se elimina el disolvente al baño maría y se trata el aceite con 25 cc de acetonitrilo. Después de 15 horas en la heladora se escurre y se lava con 30 cc de acetonitrilo;

20. después del secado en vacío (0,2 mm de mercurio) a 20° durante 15 horas, se obtienen 6,5 g de base que funde a 122-124°. Se recristaliza en 20 cc de acetonitrilo en ebullición; después del enfriamiento, se

25. escurre, se lava con 30 cc de acetonitrilo y se seca en vacío (0,2 mm de mercurio) a 20° durante 40 horas. Se obtienen 5,2 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2



298613

propil)-1 (morfolino-2 etil)-4 piperacina que funde a 130-132°.

La metanosulfoniloxi-2 etil-1 morfolina, utilizada en esta preparación, se ha preparado partiendo de 8,6 g de clorhidrato de (hidroxi-2 etil)-1 morfolina y 15,5 g de cloruro de metanosulfonilo.

5.

EJEMPLO 12 - Se calienta a reflujo durante 7 horas, la mezcla de 45,8 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 33 g de clorhidrato de piperidino-1

10.

cloro-3 propano, 22,5 g de ioduro sódico, 39,8 g de carbonato sódico, y 300 cc de etanol. Después del enfriamiento se escurren para separar las sales minerales, y se lava con 100 cc de etanol. En los filtrados y lavados reunidos, se eliminan el alcohol al ba-

15.

ño maría a presión reducida (20 mm de mercurio) y el extracto obtenido (90 g) se disuelve a ebullición en 200 cc de acetonitrilo, después del enfriamiento se escurre, se lava con un total de 50 cc de acetonitrilo y se seca a 40° a presión reducida (20 mm de mercurio) durante 40 horas. Se obtienen 52 g de producto que funde a unos 118°.

20.

Se disuelve el producto obtenido como antes se indica en 400 cc de benceno, se separa la parte insoluble, se añaden 4 g de negro y se filtra. Se elimina el benceno a presión reducida (20 mm de mercurio) al baño maría y se trata el extracto seco nuevamente con 200 cc de acetonitrilo en ebullición; después del enfriamiento se escurre, se lava con 60

25.

298013



- cc de acetonitrilo y se seca a 50° a presión reducida (20 mm de mercurio) durante 16 horas. Se obtienen 41 g de producto que se disuelve en 600 cc de óxido de isopropilo a ebullición; después del enfriamiento se
5. escurre, se lava con 200 cc de óxido de isopropilo y se seca a 60° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 6 horas. Se obtienen 32 g de [(cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil]-1 (piperidino-3 propil-4) piperacina, que funde a 120-122°.
10. EJEMPLO 13 - Se calienta a 140° durante 3 horas, con agitación, la mezcla de 15,3 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 12 g de piperidino-1 cloro-6 hexano (clorhidrato) y 75 cc dimetilformamida. Se elimina enseguida el disolvente y se trata el aceite bruto obtenido (49 g) con 150 cc de agua destilada, 35 cc de lejía de sosa (d:1,33) y se extrae la base en 3 veces con 250 cc de cloroformo en total. Se agota el extracto orgánico por la solución de 44,5 g de ácido metanosulfónico puro en 200 cc de agua destilada.
15. Se añaden a la solución acuosa de metanosulfonato obtenida, 40 cc de lejía de sosa (d: 1,33) y se extrae la base precipitada en tres veces, con un total de 300 cc de cloruro de metileno. Se cromatografía la solución orgánica de base en 220 g de alumina, en una columna de 2,5 cm de diámetro y 55 cm de altura, sometiendo a elución con 1200 cc de cloruro de metileno. Se elimina el disolvente al baño maría y se trata de nuevo el extracto obtenido con 75 cc de acetonitrilo; la base cris-
- 20.
- 25.

298013



talizada se escurre, se lava con 40 cc de óxido de isopropilo y se seca a 20° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 20 horas. Se obtienen 11,2 g de base que funden a 94-96°.

5. Se disuelve esta base en 100 cc de etanol a ebullición, se decolora por adición de 0,5 g de negro y se añade a la solución filtrada, 10,2 cc de ácido bromhídrico acuoso (d:1,49) en 40 cc de etanol. Se escurren los cristales formados, se lava con un total
10. de 120 cc de etanol y se seca a 40° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 22 horas. Se obtienen 12,05 g de tetrabromhidrato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (piperidino-6 hexil)-4 piperacina que funde a unos 275°.
15. El clorhidrato de piperidino-1 cloro-6 hexano (punto de fusión = 152-154°) utilizado como materia prima en esta síntesis, se ha preparado por cloruración mediante 7,2 g de cloruro de tionilo de 10,2 g de piperidino-6 hexanol-1 (punto de ebullición
20. 0,25 = 98-100°); este último material se prepara partiendo de 10,9 g de cloro-6 hexanol-1 (punto de ebullición 10-98-100°) y 13,5 g de piperidina.
- EJEMPLO 14 - Se calienta durante 7 horas a 140°, la mezcla de 45,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 43 g de metanosulfonilo-1 ftalimido-2 etano, 15,1 g de trietilamina y 100 cc de dimetilformamida.
- 25.

Después del enfriamiento se vierte en 500 cc

298013



- de agua destilada y se extrae con 700 cc de cloruro de metileno. Se agota el extracto orgánico por la solución de 38 cc de ácido clorhídrico (d:1,19) y 400 cc de agua destilada. Se añaden 15 g de negro a la solución acuosa, se filtra, se alcaliniza con 50 cc de lejía de soda (d: 1,33) y se extrae la base con 400 cc de cloruro de metileno. Se cromatografía la solución obtenida, en 500 g de alúmina en una columna de 3,5 cm de diámetro y 60 cm de altura, y se somete a elución con un total de 600 cc de cloruro de metileno.
- 5.
- 10.

- En los productos de elución reunidos, se elimina el disolvente al baño maría, se disuelve el extracto obtenido en 400 cc de isopropanol en ebullición; después del enfriamiento se escurre, se lava con 60 cc de isopropanol y se seca a 70° en vacío (0,1 mm de mercurio) durante 16 horas. Se obtienen 31 g de ((cloro-7 quino-
lil-4) amino-2 propil)-1 (ftalimido-2 etil)-4 piperacina, que funde a 172°.
- 15.

- El metanosulfonilo-1 ftalimido-2 etano (punto de fusión = 139°) utilizada como materia prima en esta preparación, se ha obtenido partiendo de 35 g de N-(hidroxi-2 etil)ftalimida (punto de fusión = 127°) preparada de acuerdo con Soine, Org.Synth. 32 18 (1952) y 42 g de cloruro de metanosulfonilo, en presencia de piperidina.
- 20.

- EJEMPLO 15 - Se calienta con reflujo, durante 7 horas, la mezcla de 12,8 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 12,1 g de (di-isobutilemino-2 etil)-1
- 25.



298013

piperacina, 5,1 g de trietilamina anhidra, 7,5 g de yoduro sódico y 150 cc de metil-etilcetona. Terminado el caldeo, se elimina el disolvente al baño maría, a presión reducida (20 mm de mercurio) y se añaden 150 cc de agua destilada, 5 cc de lejía de sosa (d:l,33) y se extrae con un total de 200 cc de cloruro de metileno.

5.

Se agota el extracto orgánico, primero con 300 cc de agua destilada y luego con la solución de 19,5 g de ácido metanosulfónico puro en 150 cc de agua destilada.

10.

A la solución acuosa de metanosulfonato obtenida, se le agregan 25 cc de lejía de sosa (d:l,33) y se extrae la base en 4 veces, por un total de 250 cc de cloruro de metileno. Se cromatografía la solución orgánica en 200 g de alúmina en una columna de 2,5 cm de diámetro y 50

15.

cm de altura sometiendo a elución con 1700 cc de cloruro de metileno. Se elimina el disolvente al baño maría; se obtienen 18 g de base oleaginosa.

Se disuelve esta base en 75 cc de etanol a ebullición, se decolora por adición de 0,5 g de negro, y a la solución filtrada, se agrega la solución de 14 g de ácido oxálico anhidro en 100 cc de etanol; la precipitación es inmediata. Se escurre, se lava con 100 cc de etanol y se seca a 20° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 20 horas. Se obtienen 27,7 g de tetra-

20.

oxalato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (di-isobutilamino-2 etil)-4 piperacina, que funde a 160-162°.

25.

298013



- La (di-isobutilamino-2 etil) piperacina (punto de ebullición 0,4 = 160-163º) utilizado en esta síntesis se ha preparado por desbencilación de 19,6 g de (di-isobutilamino-2 etil)-1 bencil-4 piperacina (punto de ebullición 0,5 = 166-168º) a su vez obtenida por condensación de 15,4 g de di-isobutilemina sobre 17,8 g de (metanosulfonilo-2 etil)-1 bencil-4 piperacina en solución bencénica. Se han obtenido 22,6 g de clorhidrato de este último producto (punto de fusión =205º) que sirve para
5. la preparación de la base anterior, por acción de 11,1 g de cloruro de metanosulfonilo sobre 17,6 g de (hidroxi-2 etil)-1 bencil-4 piperacina (punto de ebullición 0,2= 135º) preparada de acuerdo con W.S. Ide, J. Am. Ch. Soc. 76, 1122 (1954).
10. EJEMPLO 16 - Se calienta a reflujo, durante 7 horas, la mezcla de 12,5 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleína, 23 g de (didodecilamino-2 etil) piperacina, 5 g de trietilamina anhidra, 7,4 g de ioduro sódico y 150 cc de metiletilcetona. Procediendo como en el
15. Ejemplo 15, pero cromatografiando en 330 g de alumina, en una columna de 4 cm de diámetro y 100 cm de altura y sometiendo a elución con 1900 cc de cloruro de metileno, se obtienen 25 g de base purificada que se disuelven en 150 cc de etanol. Se añaden a la solución 10 cc de ácido brom
20. hídrico (d: 1,78) y se precipita el bromhidrato por adición de 400 cc de acetona. Se escurre, se lava con 200 cc de acetona y se seca a 20º en vacío (0,2 mm de mercurio).
- 25.



288013

rio) durante 20 horas. Se obtienen 29 g de tetrabromhidrato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (didodecilamino-2 etil)-4 piperacina, que funde a 244-246°.

La (didodecilamino-2 etil) piperacina (N% (protométrico): 8,90, calculado: 9,02) utilizada en esta síntesis se ha preparado por desbencilación de 28,5 g de (didodecilamino-2 etil)-1 bencil-4 piperacina (N% (protométrico) : 7,62, calculado: 7,55) a su vez obtenida por condensación de 34,6 g de didodecilamina en 29,8 g de (metanosulfonilo-2 etil)-1 bencil-4 piperacina preparada como se indica en el Ejemplo 15.

EJEMPLO 17 - Se calienta a 150° durante dos horas, la mezcla de 35 g de ((hexametilenoinimino)-2 etil)-1 (amino-2 propil)-4 piperacina, 25,8 g de dicloro-4,7 quino-
leina y 37 g de fenol. Después de enfriar a unos 100°C, se vierte en la solución de 60 cc de lejía de sosa (d:l,33) y 250 cc de agua destilada y se extrae la base, en 3 veces con 250 cc en total de cloroformo. Se extrae a su vez la solución cloroformica, primero con la solución de 50 g de ácido metanosulfónico puro en 150 cc de agua destilada y luego con 100 cc de agua destilada. A la solución acuosa de metanosulfonato obtenida, se le agregan 60 cc de lejía de sosa (d:l,33) y se extrae de nuevo, en 3 veces, con 300 cc de cloruro de metileno en total. Se elimina el disolvente al baño maría, a presión reducida (20 mm de mercurio) y luego se trata el extracto obtenido con 75 cc de acetonitrilo hirviendo; se escurre, se lava con 15 cc de acetonitrilo y se



238013

seca a 20° bajo presión reducida (20 mm de mercurio) durante 15 horas. Se obtienen 19 g de base que funde a 120-122°.

5. Se redissuelve este producto en 75 cc de acetonitrilo a ebullición, se añaden 0,5 g de negro, se filtra en caliente y después del enfriamiento se escurren los cristales, se lava con 30 cc de acetonitrilo y se seca a 40° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 5 horas. Se obtienen 17 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (hexametilenoimino-2 etil)-4 piperacina, que funde a 122-124°.

10. La ((hexametilenoimino)-2 etil)-1 (amino-2 propil)-4 piperacina (punto de ebullición 0,2 = 152-156°) utilizada en esta preparación, se ha obtenido por reducción aminativa de 59 g de ((hexametilenoimino)-2 etil)-1 (oxo-2 propil)-4 piperacina (N%(protométrico): 15,2, calculado: 15,7) a su vez preparada partiendo de 39,5 g de monocloroacetona y 48,5 g de [(hexametilenoimino)-2 etil]-piperacina (N%(protométrico):19,3, calculado:19,9), a su vez obtenida por condensación de 116 g de piperacina anhidra en 71,5 g de clorhidrato de hexametilenoimino-1 cloro-2 etano que funde a 210-212°.

15. EJEMPLO 18 - Se calienta a reflujo durante 8 horas, la mezcla de 30,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino- propil)-1 piperacina, 28,5 g de clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 etoxicarbonil-4 piperacina, 26,5 g de carbonato sódico, 25. 15 g de ioduro sódico y 800 cc de etanol. Terminada



0013

- la calefacción, se expulsa el disolvente al baño maría a presión reducida (20 mm de mercurio), se añaden al extracto obtenido 200 cc de agua destilada, 10 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y se extrae en 3 veces con 350 cc de cloruro de metileno, en total. Se agota la solución orgánica con la solución de 30 cc de ácido clorhídrico ($d:1,19$) y 200 cc de agua destilada y luego con 100 cc de agua destilada. A la solución acuosa de clorhidrato se le añaden 50 cc de lejía de sosa ($d:1,33$) y se extrae la base en tres veces con 400 cc de cloruro de metileno en total. Se seca sobre 10 g de sulfato sódico, se filtra y se expulsa el disolvente al baño maría. Se disuelve el extracto seco obtenido (60,5 g) en 250 cc de acetonitrilo hirviendo; después del enfriamiento, se escurre, se lava con 100 cc de acetonitrilo, se seca a 50° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 16 horas. Se obtienen 29 g de [(cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil]-1 [(etoxicarbonil-4 piperacil-1)-2 etil]-4 piperacina que funde a $144-145^{\circ}$.
20. El clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 etoxicarbonil-4 piperacina, que funde a unos 195° utilizado en esta preparación, se ha preparado por cloruración, mediante 36,5 g de cloruro de tionilo, de 56 g de (hidroxi-2 etil)-1 etoxicarbonil-4 piperacina, (punto de ebullición $0,4=127-131^{\circ}$) a su vez obtenida por condensación de 56,5 g de clorhidrina del glicol en 106 g de etoxicarbonil-1 piperacina.
- 25.



298013

EjemPlo 19 - Se calienta a reflujo, durante 9 horas, la mezcla de 91,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina, 75 g de clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 acetil-4 piperacina, 79,5 g de carbonato sódico, 45 g de ioduro de sodio y 1200 cc de etanol.

Se expulsa a continuación el disolvente al baño maría, a presión reducida (20 mm de mercurio) se trata el extracto obtenido con 750 cc de agua destilada, 10 cc de lejía de sosa (d: 1,33) y se extrae la base en tres

10. veces, con 900 cc de cloruro de metileno en total. Se extrae la solución orgánica por la solución de 144 g de ácido metanosulfónico en 700 cc de agua destilada, y luego con 400 cc de agua destilada. Se reúnen los extractos acuosos, se añaden 200 cc de lejía de sosa (d:1,33) y se extrae la base en tres veces con 700 cc de cloruro de metileno en total. Se expulsa el disolvente al baño maría y se obtienen 145 g de aceite amarillo.

20. Este aceite se disuelve a ebullición en 250 cc acetonitrilo, se añaden 5 g de negro, y se filtra en caliente; después del enfriamiento, se escurre, se lava con 50 cc de acetonitrilo en total, y se seca a 40° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 16 horas. Se obtienen 85 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((acetil-4 piperacinil-1)-2 etil)-4 piperacina que funde a 134-136°.

25. El clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 acetil-4 piperacina (punto de fusión =238-240°) utilizado en esta

298013



preparación, se ha obtenido partiendo de 51 g de cloruro de tionilo y 61 g de (hidroxi-2 etil)-1 acetil-4 piperacina (punto de ebullición 0,2 = 135-137°).

EJEMPLO 20 - A una suspensión de 6,5 g de clorhidrato

5. de (cloro-2 etil)-1 fenil-4 piperidina en 50 cc de metiletilcetona, se le añaden 5 g de trietilamina. Se agita durante 5 minutos y luego se agregan 3,75 g de ioduro sódico, 7,62 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 piperacina y luego 50 cc de metiletilcetona.

10. Se calienta a reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento se filtra la parte insoluble que se lava utilizando en total 45 cc de metiletilcetona. El filtrado y el líquido de lavado se juntan y se evaporan a sequedad por destilación del disolvente en vacío (25 mm de mercurio). El residuo se redisuelve en 200 cc de

15. cloruro de metileno y la solución obtenida se lava utilizando en total 200 cc de agua. Se seca la solución orgánica en sulfato de sodio, se filtra y se expulsa el disolvente por destilación en vacío (25 mm de mercurio). El residuo gomoso (12,5 g) se cristaliza en 80 cc

20. de acetonitrilo. Después de la filtración, lavado y secado se obtienen 10 g de producto bruto que funde a unos 160-165°.

25. Del producto obtenido como se ha indicado, se tratan 19 g por 500 cc de cloruro de metileno. Se filtra para eliminar la parte insoluble y se lava con 100 cc de cloruro de metileno. Se cromatografía la solución así obtenida, en 200 g de alumina, en una columna de 38

298013



mm de diámetro y 19 cm de altura, y se somete a elución con 2500 cc de cloruro de metileno. El extracto seco obtenido expulsando el disolvente del producto de la elución, es un sólido blanco con un peso de 11 g. Se le re-

5. cristaliza en 150 cc de metiletilcetona. Así se obtienen 8 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((fenil-4 piperidino)-2 etil)-4 piperacina, que funde a 169°.

10. El clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 fenil-4 piperidina, necesario para esta preparación, se ha preparado por cloruración del (hidroxi-2 etil)-1 fenil-4 piperidina, obtenida de acuerdo con N.J. Leonard y W.K. Musker, J. Am. Ch. Soc. 82, 5148 (1960).

15. EJEMPLO 21 - Se calienta a reflujo, con agitación, durante 8 horas una mezcla de 38 g de ((tetrahidro-1,2,3,4 quinolil-1)-2 etil)-1 piperacina, 24 g de ioduro sódico seco, 41 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 16,2 g de trietilamina anhidra y 200 cc de metiletilcetona.

20. Después de enfriamiento, se filtra la parte insoluble, y se lava con 50 cc de metiletilcetona. Los filtrados reunidos se secan al baño maría a presión reducida (20 mm de mercurio). Se disuelve el extracto obtenido en 500 cc de cloruro de metileno, y se lava dos veces con 200 cc de agua destilada. Se extrae la capa orgánica por la solución de 43 g de ácido metanosulfónico puro y 300 cc de agua destilada. Se alcaliniza la solución con 50 cc de lejía de sosa (d:1,33), se extrae la base con 300 cc de cloruro de metileno y se cromatogra-

25.

298013



fia en 400 g de alumina en una columna de 3,5 cm de diámetro y 50 cm de altura; se somete a la elución con 1000 cc de cloruro de metileno. Se expulsa el disolvente al baño maría y se disuelve el extracto obtenido en

5. 250 cc de acetonitrilo, se escurre y se lava con 50 cc de acetonitrilo. Se redissuelve el producto no secado en 170 cc de acetato de etilo hirviendo; después de enfriamiento se escurre, se lava con 30 cc de acetato de etilo y se seca a 50° en vacío (0,05 mm de mercurio) durante 18 horas; se obtienen 35 g de ((cloro-7 quinolil-4)amino-2 propil)-1 ((tetrahidro-1,2,3,4 quinolil-1)-2 etil)-4 piperacina, que funde a 137°.

15. La ((tetrahidro-1,2,3,4 quinolil-1)-2 etil)-1 piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 240-242°, utilizada en esta preparación, se ha obtenido partiendo de 67 g de ((tetrahidro-1,2,3,4 quinolil-1)-2 etil)-1 bencil-4 piperacina (diclorhidrato), punto de fusión =242-244°) a su vez obtenida a partir de 130 g de (metanosulfoniloxi-2 etil)-1 bencil-4 piperacina preparada como se indica en el Ejemplo 15.

25. EJEMPLO 22 - Se calienta a reflujo durante 24 horas, la mezcla de 30,6 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 44 g de tetraclorhidrato de (metil-4 piperacilil-1)-1 (piperacilil-1)-2 etano, 60,6 g de trietilamina anhidra, 18 g de ioduro sódico y 300 cc de metiletilcetona. Se expulsa el disolvente al baño maría a presión reducida (20 mm de mercurio), se trata con 300 cc de agua destilada, y 80 cc de le-



298013

5. lejía de sosa (d:1,33) y se extrae la base bruta, en tres veces, con 400 cc de cloruro de metileno en total. Se extrae inmediatamente la solución orgánica por la solución de 58 g de ácido metanosulfónico puro y 400 cc de agua destilada y luego otra vez con 200 cc de agua destilada. A los extractos acuosos reunidos se les agregan 100 cc de lejía de sosa (d: 1,33) y se extrae la base con un total de 500 cc de cloruro de metileno. Se expulsa el disolvente al baño maría y el extracto obtenido (34 g) se trata con 80 cc de acetonitrilo hirviendo; después del enfriamiento se escurren los cristales, se lava con 20 cc de acetonitrilo y se redisuelve sin secar, en 180 cc de acetonitrilo hirviendo. Después de enfriar, se escurre, se lava con 30 cc de acetonitrilo y se seca a 40° en vacío (0,2 mm de mercurio).
- 10.
15. Se disuelve la base obtenida (17,4 g) en 150 cc de etanol, y se añaden 16 cc de ácido bromhídrico (d: 1,178); después de 5 horas de agitación, se escurre, se lava con 50 cc de etanol y se seca a 20° en vacío (0,2 mm de mercurio). Se obtienen 32 g de pentabromhidrato que funde a unos 260°.
- 20.
25. Se disuelve el bromhidrato en 240 cc de agua destilada, se alcaliniza con 50 cc de lejía de sosa (d:1,33) y se extrae la base con un total de 160 cc de cloruro de metileno. Se expulsa el disolvente al baño maría y se trata el extracto seco (20 g) con 200 cc de acetonitrilo hirviendo; después de enfriamiento

203013



se escurre, se lava con 60 cc de acetonitrilo y se seca a 40° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 16 horas.

Se obtienen 15,2 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((metil-4 piperaciril-1)-2 etil)-4 piperacina que funde a 154-156°.

5.

EJEMPLO 23 - Se calienta 10 horas a 100-105° agitando, una mezcla de 19,1 g de (cloro-2 metil-1 etil) amino-4 cloro-7 quinoleina, 17 g de (N-etil N-etoxicarbonila-mino-2 etil)-1 piperacina, 11,3 g de ioduro sódico seco, 7,55 g de trietilamina anhidra y 150 cc de metil-etilcetona.

10.

Después del enfriamiento, se filtran las sales minerales, y se lava con 50 cc de metiletilcetona. Los filtrados reunidos se secan al baño maría. El extracto seco obtenido se trata con 200 cc de cloruro de metileno y se agita con 100 cc de agua destilada. Se seca la solución orgánica sobre 10 g de sulfato sódico, se filtra y se cromatografía en 300 cc de alumina, en una columna de 3,5 cm de diámetro y 40 cm. de altura, se somete a la elución con 300 cc de cloruro de metileno. Se reúnen los resultados de la elución y se expulsa el disolvente al baño maría. El extracto oleaginoso pesa 21 g. Se le disuelve en 300 cc de acetona, y se añaden 10,2 cc de ácido clorhídrico (d:1,19); se escurre el precipitado cristalizado de clorhidrato, se lava con 50 cc de acetona y se seca en vacío sulfúrico (0,1 mm de mercurio). Se obtienen de este modo 20 g de clorhidrato, que se disuelven en 80 cc de agua des-

15.

20.

25.

343013



tilada, se alcalinizan con 20 cc de lejía de sosa (d: 1,33) y se extrae la base con 200 cc de cloruro de metileno. Se seca sobre 5 g de sulfato sódico, se filtra y se expulsa el disolvente al baño maría a presión re-

5. ducida (20 mm de mercurio). Se disuelve la base obtenida en 60 cc de óxido de isopropilo a ebullición; después de enfriamiento y dos horas de permanencia en la heladora, se escurre y se lava con 20 cc de óxido de isopropilo y se seca a 55° en vacío (0,1 mm de mercurio) durante 18 horas. Se obtienen 11 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (N-etil N-etoxicarbonil-amino-2 etil)-4 piperacina que funde a 90°. La (N-etil N-etoxicarbonil-amino-2 etil)-1 piperacina (N% (protométrico): 11,75, calculado: 12,21) utilizada como materia prima en esta preparación, se ha obtenido partiendo de 28 g de (N-etil N-etoxicarbonil-amino-2 etil)-1 bencil-4 piperacina (N% (protométrico): 8,60 calculado: 8,76), a su vez obtenida partiendo de 11,9 g de cloroformiato de etilo y 25 g de bencil-1 (etil-amino-2 etil)-4 piperacina (punto de ebullición 0,5 = 127-130°). Este último producto se ha preparado partiendo de 79 g de diclorhidrato de (metanosulfonilo-2 etil)-1 bencil-4 piperacina (punto de fusión = 205°) preparado como se indica en el Ejemplo 15, y 50 g de monoetilamina.

25. EJEMPLO 24 - Se calientan a reflujo durante 40 horas 39,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (N-etil N-etoxicarbonil-amino-2 etil)-4 piperacina (preparados como se indica en el Ejemplo 23 en la solución



298013

de 250 cc de ácido clorhídrico (d:1,19) y 250 cc de agua destilada. Se expulsa el agua a presión reducida (20 mm de mercurio) al baño maría y se disuelve el extracto obtenido en 200 cc de agua destilada, se alcaliniza con 50 cc de lejía de sosa (d:1,33) y se extrae

5. la base en dos veces con 300 cc de cloruro de metileno en total. Se cromatografía la solución orgánica en 200 g de alumina, en una columna de 3,5 cm de diámetro y 27 cm de altura y se somete a la elución con 250 cc de

10. cloruro de metileno. De los productos de la elución reunidos, se expulsan el disolvente al baño maría y se disuelve el extracto obtenido en 150 cc de acetato de etilo en ebullición. Después del enfriamiento, se escurre, se lava con 30 cc de acetato de etilo y se seca a 50° en vacío (0,1 mm de mercurio) durante 12 horas.

15. Se obtienen 19,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (etilamino-2 etil)-4 piperacina, que funde a 128°.

EJEMPLO 25 - Se calientan a reflujo durante 24 horas,

20. 20 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (ftalimido-2 etil)-4 piperacina (preparada como se indica en el Ejemplo 14) en 300 cc de ácido clorhídrico (d:1,09).

Después del enfriamiento, se escurre el precipitado de ácido ftálico y se seca el filtrado a presión reducida (20 mm de mercurio) al baño maría. Se disuelve el extracto seco obtenido, en 100 cc de metanol; después de 18 horas, se escurre el precipitado cristalino, se lava con 20 cc de metanol y se seca a 60° en vacío (0,05 mm de mercurio) durante 16 horas. Se obtienen 20 g

25.

298013



de tetraclorhidrato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (amino-2 etil)-4 piperacina que funde a 255-260°.

EJEMPLO 26 - Se calientan a reflujo durante 24 horas,

5. 58,5 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((acetil-4 piperacinil-1)-2 etil)-4 piperacina (preparada como se indica en el Ejemplo 19) en la solución de 200 cc de ácido clorhídrico (d: 1,19) y 200 cc de agua destilada. Después del enfriamiento se añaden 5
10. g de negro, se filtra y se alcaliniza con 500 cc de lejía de sosa (d: 1,33). Se extrae la base con 400 cc de cloruro de metileno en total. Se expulsa el disolvente al baño maría y se trata el extracto (49,9 g) por 120 cc de acetonitrilo. Después del enfriamiento, se
15. escurren los cristales formados, se lava con 40 cc de acetonitrilo y se seca a 40° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 20 horas. Se obtienen 43 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((piperacinil-1)-2 etil)-4 piperacina que funde a 130-132°.
20. EJEMPLO 27 - A la solución de 32 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((piperacinil-1)-2 etil)-4 piperacina (preparada como en el ejemplo 26) en 300 cc de ácido clorhídrico normal, se añade, agitando, la solución de 7,5 g de cianato potásico en 40 cc de agua destilada; después de 5 horas a la temperatura ordinaria,
25. se agregan 120 cc de lejía de sosa (d: 1,33) y se extrae en 3 veces con 250 cc de cloroformo en total. Se expulsa el disolvente al baño maría y se disuelve el

298013



extracto seco en 100 cc de benceno hirviendo; después del enfriamiento, se escurre, se lava con 30 cc de benceno y se seca a 45° en vacío (0,2 mm de mercurio) durante 16 horas. Se obtienen 24,7 g de producto que funde a 134-136°.

5.

Se redisuelve este producto en 750 cc de acetato de etilo a ebullición, se escurre después del enfriamiento, se lava con 100 cc de acetato de etilo y se seca a 90° en vacío (0,02 mm de mercurio) durante 20 horas.

10.

Se obtienen 17 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((carbamoil-4 piperacil-1)-2 etil)-4 piperacina que funde a 135-137°.

EJEMPLO 28 - En la solución preparada a partir de 21 g de ácido metileno bis- β -oxinaftoico, 100 cc de agua destilada y 10,9 cc de lejía de sosa (d:1,33), se vierte en 20 minutos, con agitación enérgica, la solución de 15 g de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (piperidino-2 etil)-4 piperacina y de 108 cc de solución normal de ácido clorhídrico.

15.

20.

Se escurre el precipitado obtenido, se lava en cuatro veces con 800 cc de agua destilada en total, y se seca a 70° en vacío, (0,05 mm de mercurio) durante 18 horas. Se obtienen 34,5 g de metileno bis- β -oxinaftoato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (piperidino-2 etil)-4 piperacina, que funde a 220-225°.

25.

La ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 (piperidino-2 etil)-4 piperacina utilizada en esta preparación se ha preparado como se indica en el Ejemplo 1



298013

representa un radical hidrocarburado saturado divalente de cadena recta o ramificada, de dos a 6 átomos de carbono, y Z representa uno de los radicales siguientes

a) Un radical amina, mono- o di-alcohilamino con los grupos alcohol de hasta 12 átomos de carbono.

b) Un radical N-alcoxicarbonilo N-alcohilamino, con los grupos alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono.

c) Un radical heterocíclico, en especial aziridinil-1; azetidiniil-1; pirrolidinil-1; piperidino; morfolino;

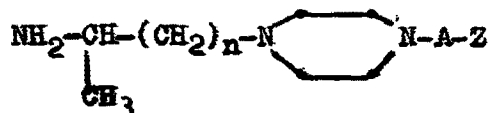
hexametilenoimino; piperaciniil-1; piperaciniil-1 sustituido en posición cuatro por diversos grupos tales como alcohol, alcoanoilo, alcohiloxicarbonilo, carbamoilo, N-monoalcohilcarbamoilo, N,N-dialcohilcarbamoilo, las partes alcohol o alcoanoilo de estos distintos grupos

tienen como máximo cuatro átomos de carbono; tetrahidro-1,2,3,4 quinolil-1.

d) Un radical heterocíclico tal como se indica en c), que además, en uno o varios de sus átomos de carbono, tiene radicales alcohol o arilo o funciones oxo, siendo más especialmente los sustituyentes alcohol, radicales alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, y los sustituyentes arilo, estando constituidos más especialmente por el radical fenilo o radicales halogenofenilo o alcohilfenilo, así como sus sales con compuestos utilizables en terapéutica, CARACTERIZADO porque

Se hace reaccionar una piperacina de fórmula general

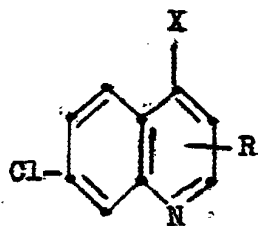
Se hace reaccionar una piperacina de fórmula general



298013



sobre una quinoleina de fórmula general

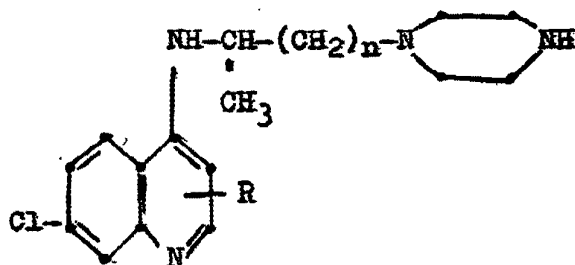


en la que X representa un átomo o un grupo reactivo, tal como un átomo de cloro o un radical fenoxilo, o se hace reaccionar un éster reactivo de la fórmula general.

5.

Y-A-Z

en la que Y representa un resto de éster reactivo, sobre una quinoleina de fórmula general

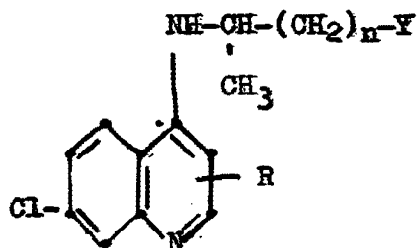


o se hace reaccionar un derivado de la piperacina de fórmula general



10.

sobre una quinoleina de fórmula general



298013



o sobre un compuesto de fórmula I, en la que Z representa un radical piperacínil-1, se hace actuar cualquier compuesto susceptible de fijar en posición 4 de este radical, un grupo carbamoilo, alcoholcarbamoilo o dialcoholcarbamoilo,

5.

o transforma los compuestos de fórmula I que tienen un grupo amino bloqueado por un grupo alcanilo o alcoholoxicarbonilo, en los compuestos aminados correspondientes, por aplicación de los métodos de hidrólisis conocidos,

10.

y transforma eventualmente las bases obtenidas en las sales de adición correspondientes, por aplicación de los métodos corrientes.

2.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la quinoleína; tal y como queda descrito substancialmente en la Presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

RHONE-POULENC S.A.

25 MAR. 1964

J. GOMEZ ACEBO Y MODET