

2:



PATENTE DE INVENCION

SC. 2429

306443

Memoria Descriptiva

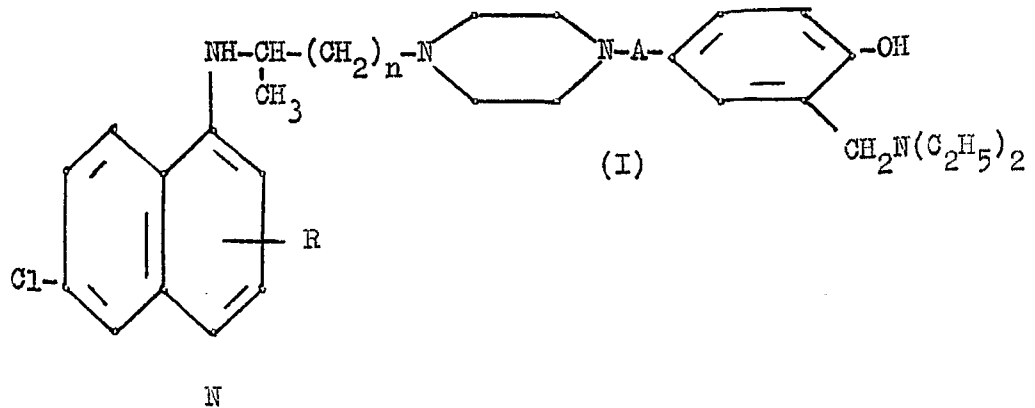
sobre:

"Procedimiento de preparación de derivados de
quinoleína"

Solicitante:

RHONE-POULENC S.A.,
entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, PARIS, 8e,
Francia.

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



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

5. En la fórmula (I), R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo 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, y A representa un radical hidrocarburado saturado divalente de cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono.
- 10.

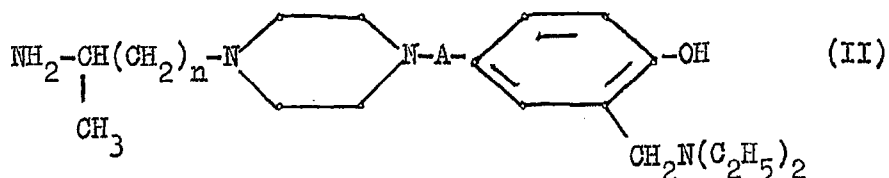
Este invento comprende igualmente las formas estereoisómeros de los productos de fórmula general (I).

15. De acuerdo con este invento, los productos de fórmula general (I) pueden prepararse por uno de los procedimientos de condensación siguientes:

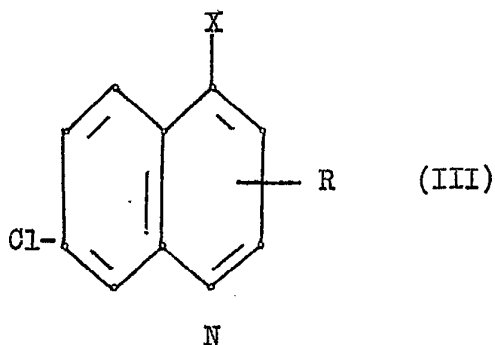
- a) Acción de un derivado de la piperacina de fórmula general:
- 20.

306443

-3-



sobre una quinoleína de fórmula general:



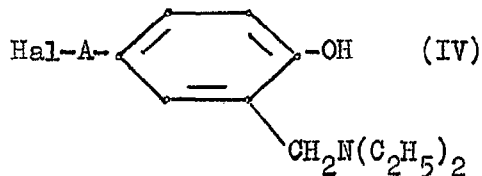
5.

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, R, y n se definen como anteriormente.

10.

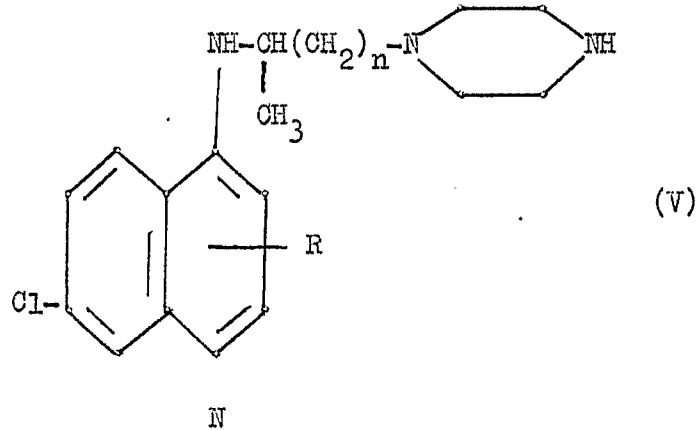
Esta reacción puede realizarse con o sin disolvente, en presencia o no de un agente de condensación; se opera, con preferencia, calentando alrededor de 100-250° en presencia de un disolvente orgánico de punto de ebullición elevado, tal como hidrocarburo aromático (xileno), amida (dimetilformamida) o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

b) Acción de un ester reactivo de fórmula general:



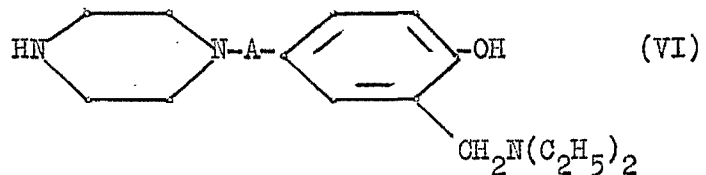


sobre una quinoleína de fórmula general



en las que Hal representa un átomo de halógeno y A, R y n son como se define anteriormente.

5. 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. Se opera, con preferencia, a la temperatura de ebullición del disolvente.
10. c) Acción de un derivado de la piperacina, de fórmula general:

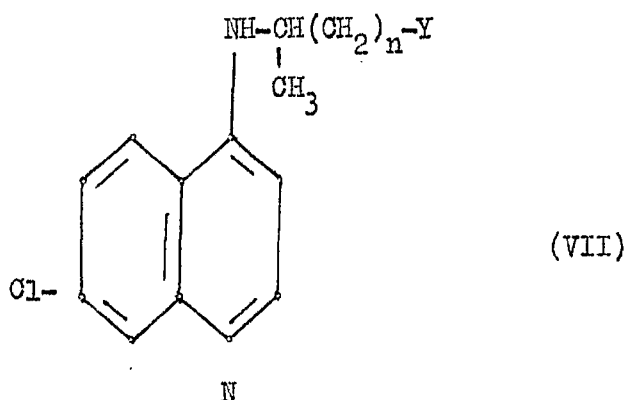


sobre una quinoleína de fórmula general

306443



-5-



En las fórmulas (VI) y (VII), 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.tolueno-sulfoniloxilo y A, R y n se definen como anteriormente.

5.

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 .

10.

Los productos de fórmula general (I) pueden transformarse en sales de adición con los ácidos, según métodos conocidos en esencia.

15.

Así, puede hacerse reaccionar un ácido sobre un producto (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.

20.

Los nuevos productos de fórmula gene-



ral (I) y sus sales tienen propiedades químico-terapéuticas interesantes; son especialmente activos como antimaláricos, antihelmínticos y amebicidas, y actúan a título preventivo y curativo.

5. Para el empleo terapéutico, se usan nuevos derivados de la quinoleína, bien en estado de base, o bien en estado de sales de adición, farmacéuticamente aceptables, o sea, atóxicas a las dosis de utilización.
10. 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, oxálico, maleico, salicílico, metileno bis- β -hidroxi-naftoico, gentísico).
15. El ejemplo siguiente, dado a título no limitativo, representa de qué modo puede aplicarse este invento en la práctica.
20. EJEMPLO -
- Se calienta a reflujo, durante 8 horas y con agitación la mezcla de 30,5 g de ((dietilamino-metil-3-hidroxi-4 fenil)-2 etil)-1 piperacina, 25,5 g de (cloro-7 quinolil-4) amino-2 cloro-1 propano,
25. 200 cc de metiletilcetona, 10,7 g de trietilamina y 15 g de yoduros sódicos secos. Después del enfriamiento, se filtra el insoluble y se lava con 100 cc de metil-etilcetona, se elimina el disolvente en vacío (30 mm de mercurio) al baño maría a 50° y se trata
30. el extracto obtenido con 500 cc de cloruro de me-

306443



-7-

- tileno y 100 cc de agua. Se decanta la capa orgánica y se elimina el disolvente al baño María. Se extrae el aceite viscoso obtenido, mediante 300 cc de benceno, templando al baño maría y se decanta en caliente para separar el producto insoluble. Se expulsa el benceno de este nuevo extracto en vacío (30 mm de mercurio) al baño maría a 50°. Se obtienen 38 g de aceite color castaño. Se purifica esta base bruta por paso al picrato, en el acetato de etilo.
- 5.
- 10.
- Del picrato se retorna a la base que se transforma en oxalato por disolución en 50 cc de metanol y adición de una solución de 8,5 g de ácido oxálico anhidro en 50 cc de metanol. Después de 18 horas se escurre el precipitado cristalizado y se lava con un total de 50 cc de éter. Después de secado a 65° en vacío (0,05 mm de mercurio), se obtienen 19 g de trioxalato de ((cloro-7 quinolil-4) amino-2 propil)-1 ((dietilaminometil-3 hidroxil-4 fenil)-2 etil)-4 piperacina, que funde a 130-135°.
- 15.
- 20.
- La ((dietilaminometil-3 hidroxil-4 fenil)-2 etil)-1 piperacina (N% (protométrico): 14,25, calculado: 14,43) utilizada en esta preparación, se ha obtenido partiendo de 47 g de bencil-1 ((dietilaminometil-3 hidroxil-4 fenil)-2 etil)-4 piperacina, (N% (protométrico): 10,54, calculado: 11,02), a su vez obtenida partiendo de 38 g de bencil-1 ((hidroxil-4 fenil)-2 etil)-4 piperacina (punto de fusión, 135°C), de 10,3 g de dietilamina anhidra y de 19 g de una solución de formol al
- 25.
- 30.



30%. La bencil-1 ((hidroxi-4 fenil)-2 etil)-4 piperacina, se ha obtenido partiendo de 70 g de (iodo-2 etil)-4 fenol, y de 46 g de bencilpiperacina.

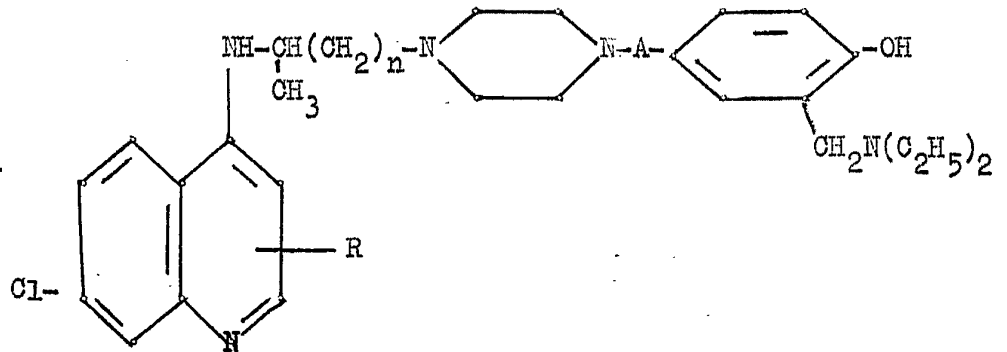
5.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, 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 se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Francia nº PV. 955.044 de fecha 26 de noviembre de 1.963 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:
- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINOLEINA"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1ª - Procedimiento de preparación de derivados de quinoleína, de fórmula general

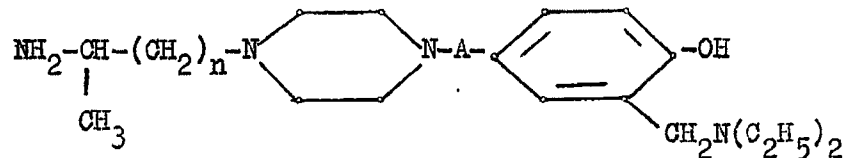


306443

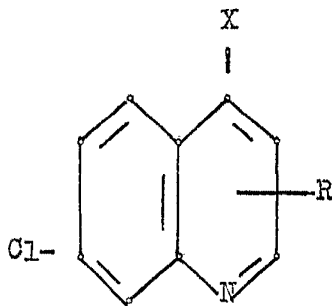


-9-

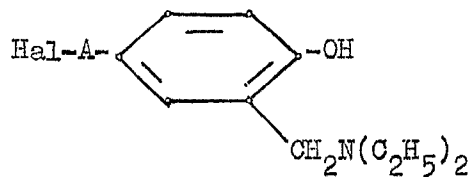
5. en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono en posición 2 ó 3 del núcleo de la quinoleína, n es igual a 1, 2, 3, ó 4 y A representa un radical hidrocarburo saturado divalente de cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una piperacina de fórmula general,



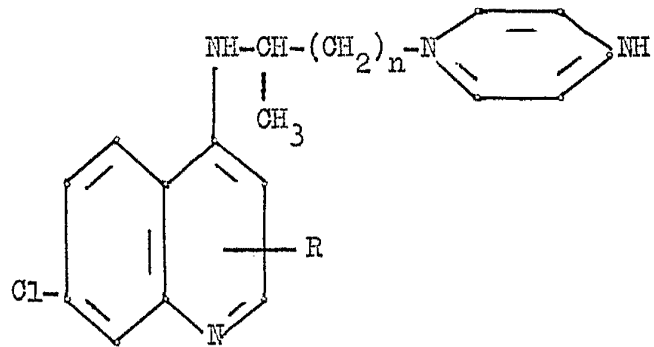
sobre una quinoleína de fórmula general,



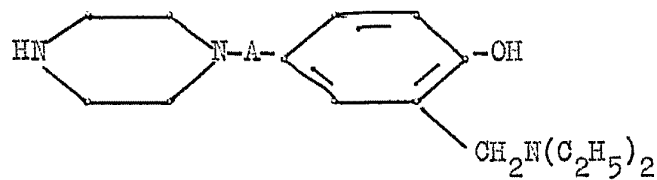
10. en la que X representa un átomo o grupo reactivo, tal como un átomo de cloro o un radical fenoxilo; - o se hace actuar un ester reactivo de fórmula general,



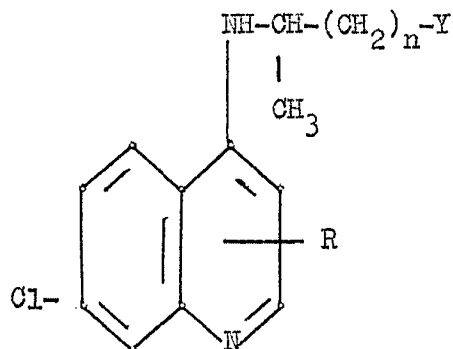
15. en la que Hal representa un átomo de halógeno, sobre una quinoleína de fórmula general



- o se hace actuar un derivado de la piperacina de fórmula general,



sobre una quinoleína de fórmula general



en la que Y representa un residuo de ester reactivo.

5.

2ª - Procedimiento de preparación de derivados de quinoleína, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de once hojas

306443

26



-11-

escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 NOV. 1964

RHONE-POULEYIC, S.A.,

I. GOMEZ ACEBO Y MODE
S. A.