

308636

27



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

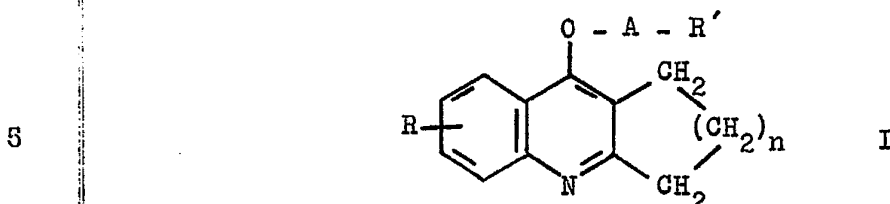
RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, North Chi
cago, Illinois, EE.UU.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE QUINO
LINAS SUSTITUIDAS".

Prioridad: Patente estadounidense n. 342.293 del 3.2.64



1 La presente invención se relaciona con nuevas quinoli-
nas sustituidas de fórmula



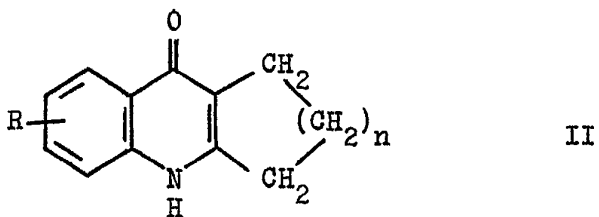
10 y con un procedimiento para su preparación. En esta y ulterio-
res fórmulas, R es hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo,
alquilo inferior o alcoxilo inferior; A es un radical alqui-
15 leno recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbo-
no; R' es monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior,
morfolino, piperidino, piperazino o pirrolidino y n es 3 ó 4.
Los términos "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior", tal co-
mo aquí se emplean, se refieren a los radicales que contienen
de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

20 Las bases libres de fórmula I pueden obtenerse como lí-
quidos incoloros o más convenientemente como sales de adición
ácida sólidas y cristalinas, tales como el hidrocioruro, oxa-
lato, hidrobromuro, benzoato y similares. Las bases y sus sa-
les de adición ácida son útiles como agentes anti-hipertensi-
vos, anti-depresivos y tranquilizadores. En tal uso, los com-
puestos pueden emplearse oral, intravenosa o intramuscular-
mente solos o en forma de tabletas, soluciones, suspensiones
o emulsiones, mezclados con un vehículo atóxico, farmacéutico,
25 líquido o sólido. Se obtienen buenos resultados cuando se em-
plea una dosificación de 25 a 100 mg/kg de peso del cuerpo.

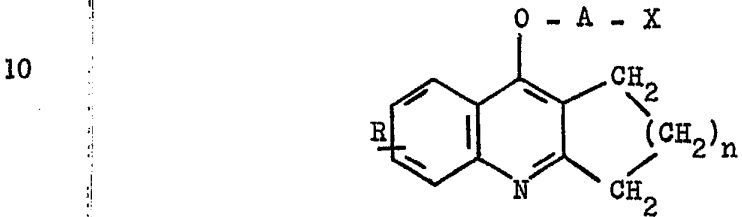
30 Estos nuevos compuestos se preparan preferiblemente
refluyendo por lo menos una proporción molecular de un compues-
to de fórmula X-A-R', en la que X es un halógeno tal como clo-
ro o bromo, con una proporción molecular de un compuesto de



1 fórmula:



en presencia de hidruro sódico y un disolvente inerte tal como dimetilformamida. Si se desea, se puede refluir igualmente una amina de fórmula R'H con un compuesto de fórmula:



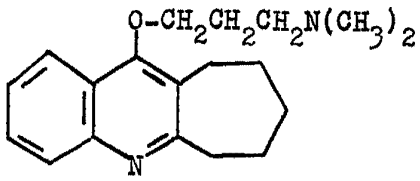
15 en presencia de un disolvente tal como metanol o etanol. En cualquier caso, cuando se completa la reacción, la mezcla es concentrada bajo vacío, se diluye el residuo con agua, se extrae el producto deseado con éter y se destila fraccionalmente para obtener la base libre. Luego puede disolverse ésta en etanol y tratarse con cloruro de hidrógeno etéreo o alcohólico u otro ácido adecuado para precipitar la sal de adición ácida, que se recristaliza a partir de un disolvente orgánico tal como una mezcla etanol-éter.

20

Los siguientes ejemplos exponen el mejor modo considerado en la preparación de los nuevos compuestos, pero no deberán considerarse como limitativos.

25 EJEMPLO I

R=H, A=trimetileno, R'=dimetilamino, n=3 en la fórmula I.



308636

- 4 -

27 FEB



1 Se agitó y calentó a 75°C durante 2 horas, una mez-
cla de 34,1 g (0,16 mol) del compuesto mostrado en la fórmu-
la II, que fundía a 330°C, en el que R es hidrógeno y n es 3;
8,6 g (0,19 mol) de hidruro sódico como suspensión al 53,2% en
5 aceite mineral y 500 ml de dimetilformamida, después de lo -
cual se añadieron a gotas 38,9 g (0,32 mol) de cloruro de 3-
dimetilaminopropilo. Se continuó el calentamiento durante 3
horas. Luego se filtró la mezcla de reacción, se concentró el
filtrado, se diluyó con agua y se extractó con éter. El ex-
10 tracto etéreo fue lavado con agua, secado y fraccionalmente
destilado para obtener el deseado producto en forma de líqui-
do incoloro que hervía a 171-173°C a 0,1 mm de presión. Su
identidad fue confirmada además por análisis elemental.

15 La base líquida así obtenida se disolvió en etanol
y se añadieron a ella dos equivalentes de cloruro de hidróge-
no por mol de base disuelto en isopropanol. El dihidrocloruro
que precipitó fue recristalizado a partir de una mezcla de
etanol-éter y fundió a 245°C.

EJEMPLOS 2 - 17

20 Como se describió en el ejemplo 1, la reacción del
adecuado compuesto de fórmula II con el adecuado compuesto
X-A-R', tuvo por resultado la formación de otros compuestos
correspondientes a la fórmula I, en los que R, A, n y R' eran
como se designa en la siguiente tabla:

25

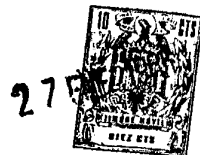
--

--

--

--

30

308636⁵ -

1	n	R	A	R'	P.F. °C del dihidrocloruro.
	3	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₃	230
	3	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-piperidino	144
5	3	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	270
	3	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	-N(CH ₃) ₂	190
	3	2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₃	280
	3	2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	290
10	3	2-Cl	-CH-CH ₂ - CH ₃	-N(CH ₃) ₂	220
	3	2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-piperidino	310
	3	2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	260
	3	3-Cl	-CH-CH ₂ - CH ₃	-N(CH ₃) ₂	230
15	3	3-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	320
	3	4-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	237
	4	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	-N(CH ₃) ₂	205
20	4	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	225
	4	2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	310
	4	3-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	300

25 De igual manera, pueden prepararse fácilmente otros compuestos representados por la fórmula I, en los que R es hidrógeno, cloro, bromo, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo; A es tetrametileno, pentametileno o exaetileno; R' es metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dipropilamino, dibutilamino, morfolino, piperazino, pirrolidino o piperidino, y n

30



1 es 3 ó 4, reaccionando el adecuado compuesto de fórmula I con
el adecuado compuesto X-A-R', como anteriormente se describe.

Los compuestos de fórmula II empleados como materia-
les iniciales pueden prepararse refluendo proporciones equi-
5 moleculares de cicloheptanona o ciclooctanona y un ácido 2-
aminobenzoico R-sustituido en un disolvente inerte, tal como
xileno, con continua separación del agua formada.

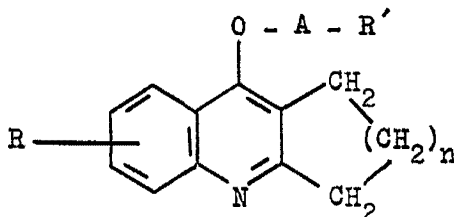
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de quinolinas susti-
tuidas de fórmula:

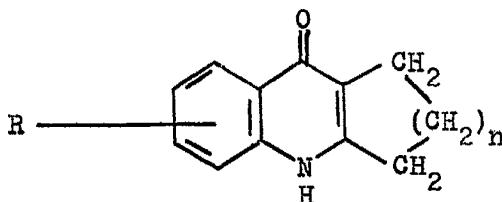
15



20

en la que R es un miembro del grupo consistente en hidróge-
no, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo inferior y alco-
xilo inferior; A es un radical alquileo que tiene de 2 a 6
átomos de carbono; R' es un miembro del grupo consistente
en monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, morfo-
lino, piperidino, piperazino, o pirrolidino, y n es un núme-
ro entero de 3 a 4 inclusive, cuyo procedimiento comprende
el reflujo de una proporción molecular por lo menos de un com-
25 puesto de fórmula X-A-R', en la que X es un halógeno selec-
cionado del grupo consistente en cloro y bromo, con una pro-
porción molecular de un compuesto de fórmula:

30



308636 - 7 -



1 en la que R, A, R' y n son como anteriormente se definen, en
presencia de hidruro sódico y un disolvente inerte, y la re-
cuperación del producto de la mezcla de reacción.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
5 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita "PRO-
CEDIMIENTO DE PREPARACION DE QUINOLINAS SUSTITUIDAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de siete páginas me-
canografiadas.

10

Madrid, 27 de enero de 1.965

ALFONSO UNGRIA

p.p.

15

20

25

30