

323087

15 FEB 1966



P.- 31.214

A 88174

BL. Case P.C. 4836-4836A

MJW(SDG)

15 FEB. 1966

323087

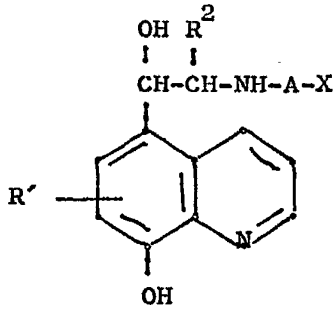
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de CHAS PFIZER & CO., INC. entidad norteamericana
establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y., Es-
tados Unidos de América.

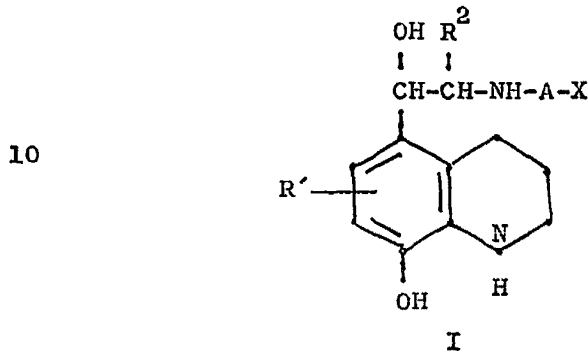
por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
UN DERIVADO DE 8-HIDROXIQUINOLEINA SUS-
TITUIDA "

Esta invención se refiere a nuevos deriva-
dos de 8-hidroxiquinoleína sustituidas que tienen una ac-
tividad terapéutica valiosa. Más particularmente, esta in-
vención se refiere a compuestos de 1-(5-(8-hidroxiquinolil)7-
5 -2-aminoetanol y a sus correspondientes derivados 1,2,3,4-
tetrahidrogenados, que tienen las fórmulas estructurales
siguientes.



y



15 en las que R' es un miembro seleccionado del grupo que consta de H, alcohilo de desde 1 a 5 átomos de carbono, halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, metoxi, mercapto, amino, -SO₃H y metanosulfonilamino; R² está seleccionado del grupo que consta de H, metilo y etilo; A es alcohileno, de cadena recta o

20 ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono; y X es un miembro seleccionado del grupo que consta de H, fenilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, fenoxi, p-clorofenoxi, p-metoxi-fenoxi, N-pirrolidino, N-morfolino, N-(N'-metil)-piperazino, beta-indolilo, 3,4-metilenodioxifenilo y ciclo

25 alcohilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Cuando A contiene de 2 a 10 átomos de carbono, ello significa que incluye alcohileno que es de cadena recta o ramificada. Cuando A contiene cuatro átomos de carbono y X es hidrógeno, por ejemplo, los derivados posibles estudiados por esta

30 invención incluyen: n-butilo, isobutilo, alfa-metilpro-

323087

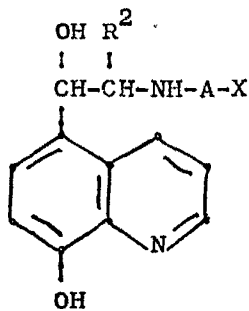
15 F



pilo y terc-butilo.

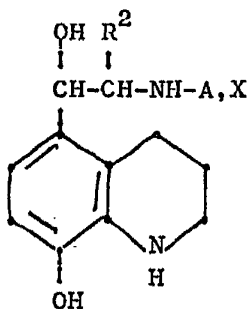
Los ventajosos compuestos de esta invención están representados por las fórmulas estructurales siguientes:

5



10

y



15

II

en las que R^2 está seleccionado del grupo que consta de H, metilo y etilo; A es alcoholeno que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, y X es un miembro seleccionado del grupo que consta de H, fenilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, fenoxi, p-clorofenoxi, p-metoxifenoxi, N-pirrolidino, N-morfolino, N-(N'-metil)-piperazino, beta-indolilo, 3,4-metilenodioxifenilo y cicloalcoholo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

Esta invención incluye también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las bases anteriormente definidas, formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Tales sales se preparan fácilmente



por métodos conocidos por la técnica. La base se hace reaccionar con una cantidad sustancialmente equivalente de un ácido elegido, en una disolución acuosa o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Cuando tales sales han de utilizarse para el consumo humano, bien por vía oral o parenteral, los ácidos que se emplean para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, han de ser, naturalmente, los que formen necesariamente sales de adición de ácido no tóxicas. Ejemplos de tales sales orgánicas son las formadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, metanosulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, aspártico, itacónico y glutámico. Ejemplos de tales sales inorgánicas son las formadas con los ácidos cloehídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Los nuevos compuestos de esta invención son particularmente útiles como broncodilatadores para el tratamiento del asma bronquial, la bronquitis y el enfisema. Además, los compuestos anteriores ofrecen claras e inesperadas ventajas con respecto a los demás broncodilatadores comúnmente empleados. Específicamente, la duración de su efecto se prolonga durante un período de tiempo más largo, en comparación con los broncodilatadores típicos. Además, es muy sorprendente comprobar que los compuestos que se exponen en la Memoria pueden administrarse oralmente sin pérdida de potencia. Estas ventajas acentúan claramente el valor terapéutico de los compuestos de esta invención. A este respecto, se descubrió posteriormente que se disminuyen notablemente los efectos secundarios de los compuestos de

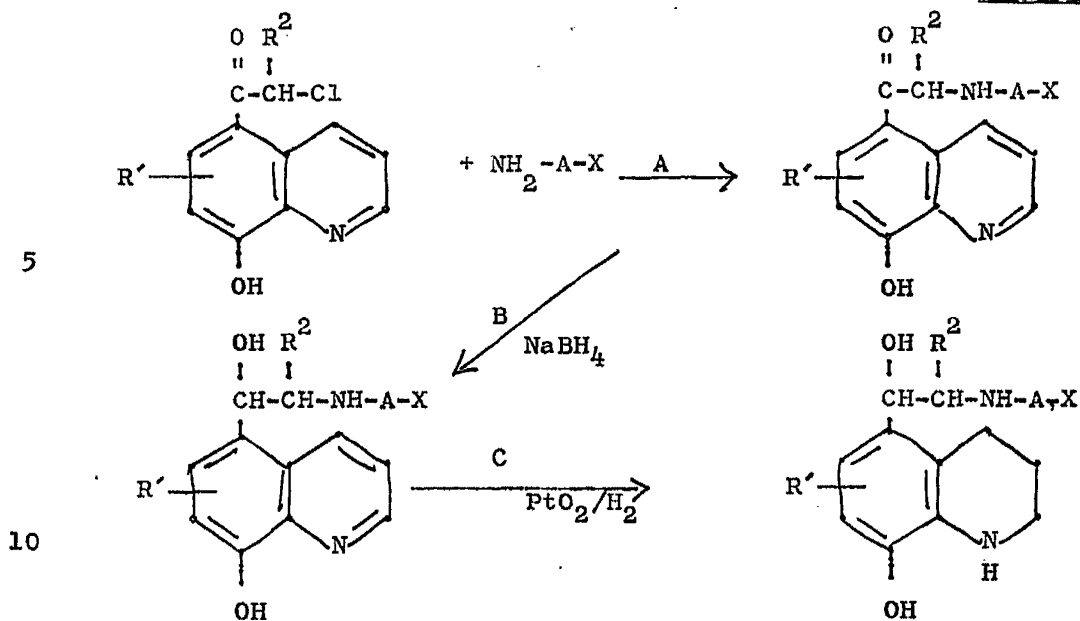
3.23087



la técnica anterior, tales como la estimulación cardíaca directa y la taquifilaxis.

Por tanto, es un objeto de esta invención proporcionar tales compuestos nuevos y originales. Otro objeto es proporcionar un método de efectuar la acción bronco-dilatadora, que comprende la administración de los compuestos que se exponen en la Memoria. De la siguiente descripción detallada de la invención se deducirán otros objetos.

La preparación de los compuestos comprendidos por las fórmulas I y II se lleva a cabo fácilmente haciendo reaccionar 5-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína, o un derivado de la misma adecuadamente sustituido, con una amina primaria, para producir un derivado de aminoacetil-8-hidroxiquinoleína intermedio. El producto intermedio así obtenido se reduce después, por medio de una reducción con borohidruro de sodio, para producir el correspondiente compuesto de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7,2-aminoetanol. La reducción de dicho compuesto de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-aminoetanol al correspondiente derivado 1,2,3,4-tetrahidrogenado, puede conseguirse por medio de una operación de hidrogenación catalítica en la que se emplea un catalizador de óxido de platino. El proceso global que comprende las operaciones anteriormente mencionadas puede mostrarse como sigue:



donde R' , R^2 , A y X son como se ha definido anteriormente. Ejemplos de derivado de 5-acetil-8-hidroxiquinoleína apropiadamente sustituidos son: la 5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína, 5-alfa-cloropropionil-8-hidroxiquinoleína, 5-alfa-cloroacetil-6-metil-8-hidroxiquinoleína, 5-alfa-cloropropionil-6-metoxi-8-hidroxiquinoleína, y 5-alfa-cloroacetil-7-hidroxi-8-hidroxiquinoleína. Ejemplos específicos del tipo de amina primaria indicado por la fórmula general anterior son: metilamina, etilamina, terc-butilamina, isopropilamina, ciclopropilamina, fenoxiisopropilamina, beta-indolilisopropilamina, alfa-furanoisopropilamina, 1-(p-metoxifenil)etilamina, y 2-(N-pirrolidino)-etilamina. Los compuestos de partida, es decir, los derivados de 8-hidroxiquinoleína y las aminas primarias son, o bien compuestos conocidos, o pueden sintetizarse por un cierto número de procedimientos sintéticos adecuados, muy conocidos para los expertos en la técnica. La 5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína, por ejemplo, se prepara condensando 8-hidroxiquinoleína con cloruro de cloroacetilo en las condiciones apro

15

20

25

30

323087



5 piadas. De modo similar, un derivado de 8-hidroxiquinoleína sustituido por medio de un anillo, puede hacerse reaccionar con cloruro de cloroacetilo o cloruro de alfa-cloropropionilo para proporcionar los correspondientes derivados de 8-hidroxiquinoleína.

10 Generalmente, la operación A de reacción de la fórmula III, es decir, la reacción de un derivado de 8-hidroxiquinoleína con una amina primaria adecuada, se lleva a cabo de la siguiente manera: A una disolución en etanol que contiene la amina en exceso, se añade el compuesto de 8-hidroxiquinoleína, y la mezcla resultante se deja reposar durante períodos de hasta 3 días. Después de este período de tiempo, se separa la amina en exceso y el producto se aísla en forma de la sal de adición de mono- o diclorhidrato.

15 Los productos obtenidos por medio de la operación A de reacción, es decir la reacción de un derivado de 8-hidroxiquinoleína con una amina primaria adecuada, se lleva a cabo de la manera siguiente: A una disolución en etanol que contiene la amina en exceso, se añade el compuesto de 8-hidroxiquinoleína, y la mezcla resultante se deja reposar durante períodos de hasta 3 días. Después de este período de tiempo se separa la amina en exceso, y el producto se aísla en forma de la sal de adición de mono- o diclorhidrato.

25 Los productos obtenidos por medio de la operación A de reacción, es decir, los derivados de aminoacetil-8-hidroxiquinoleína, pueden reducirse de un modo sencillo por medio de borohidruro de sodio, o sea la operación B.

30 Las operaciones empleadas para el método del borohidruro de



sodio son las que generalmente se utilizan para tal reducción. Como ejemplo, una disolución en metanol fría que contiene el compuesto de aminoacetyl-8-hidroxiquinoleína en forma de su sal de diclorhidrato, se trata con borohidruro de sodio en un exceso medio molar, y se agita a temperaturas de baño de hielo durante 15 minutos, después de lo cual se añade ClH concentrado, para completar después la precipitación, y las sales se filtran. Las sales filtradas se disuelven en agua y se convierten en la base libre por adición de disolución de NaOH. Después de su extracción y evaporación, el aceite se cristaliza a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo.

Los 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil) $\bar{7}$ -2-aminoetanoles pueden reducirse a sus correspondientes derivados 1,2,3,4-tetrahidrogenados por un procedimiento de hidrogenación, o sea, la operación C, en el que el catalizador más preferido es el óxido de platino. Este reduce específicamente el anillo de piridina de la molécula al derivado tetrahidrogenado. En general, la reacción se lleva a cabo de la manera siguiente: una mezcla que contiene el compuesto de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil) $\bar{7}$ -2-aminoetanol, catalizador de óxido de platino, y ácido acético en etanol en un 10%, se hidrogena hasta que disminuye la captación de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtra, se evapora hasta sequedad, y el producto se cristaliza en forma de la sal de adición de ácido adecuada.

Los compuestos comprendidos en las fórmulas I y II pueden administrarse, bien solos o, preferiblemente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden combinarse con varios vehículos inertes farmacéuticos

323087

15



mente aceptables en forma de tabletas, cápsulas, grageas, comprimidos, confituras duras, polvos, pulverizaciones, suspensiones acuosas, o disoluciones, disoluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Tales vehículos
5 incluyen diluyentes sólidos, o filtradores, medios acuosos estériles, y varios disolventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales de esta invención pueden endulzarse y aromatizarse adecuadamente por medio de varios agentes del tipo que se emplea comúnmente para tal fin precisamente.

Para fines de su administración parenteral, y de su inhalación, pueden emplearse disoluciones o suspensiones de los compuestos descritos en la Memoria en aceite de sésamo o de cacahuete o en disoluciones acuosas de glicol de propileno, así como disoluciones acuosas estériles
15 de las correspondientes sales de adición solubles en agua anteriormente enumeradas. Estas disoluciones particulares son especialmente adecuadas para fines de inyección intramuscular y subcutánea. Las disoluciones acuosas, incluyendo
20 do las de las sales de adición disueltas en agua destilada pura, son además útiles para fines de inyección intravenosa, siempre que su pH se ajuste apropiadamente de antemano. Si es necesario, tales disoluciones también han de tamponarse adecuadamente, y ha de hacerse isotónico el diluyente
25 líquido en primer lugar con suficiente disolución de sal, o glucosa.

Para la administración oral de los agentes terapéuticos de esta invención, pueden tomarse una o dos veces al día, para la mayoría de los usos, tabletas o cápsulas
30 que contienen incluso hasta 25 a 50 mg. No obstante, en la



mayoría de los casos será suficiente una dosis total máxi
ma de menos de 1'0 mg., y generalmente incluso menos de
0'5 mg. diarios. Con respecto al peso corporal, el nivel
de dosis preferido es generalmente desde aproximadamente
5 0'001 hasta aproximadamente 0'014 mg./kg. diarios. Cuando
se administran por medio de una pulverización formulada en
forma de una disolución al 1%, se prefiere la utilización
una o dos veces por día.

El médico determinará la dosis que sea más
10 adecuada para un paciente individual, y variará con la edad,
el peso y la forma de responder del paciente particular.
Las dosis anteriores son ejemplos para un paciente medio.
Puede haber, desde luego, casos individuales en los que
convengan márgenes de dosis más elevadas o inferiores, y
15 tales casos están dentro del objeto de esta invención.

El uso principal de los broncodilatadores es
en el tratamiento sintomático del asma y otros desórdenes
respiratorios, tales como la bronquitis crónica y el enfi
sema. Esta exposición indica que los compuestos de esta
20 invención son broncodilatadores efectivos con una acción de
larga duración. Se ensayó la capacidad de los compuestos
de esta invención para oponerse a los efectos broncocons-
trictores de la acetilcolina y de la histamina en cobayas
intactas, de la manera siguiente: se trataron con el com-
25 puesto de ensayo cobayas anestesiadas con fenobarbital de
sodio, a valores de dosificación desde 0'1 a 1000 μ g./kg.,
diluído con disolución de sal al 0'9%, por medio de una in
yección intravenosa, y se midió la reducción en el aumento
de resistencia al paso de aire causado por la histamina o
30 la acetilcolina. Se hizo una comparación con el isoprote

323087



renol, uno de los broncodilatadores más efectivos que hoy se emplean. Además, se ensayó la capacidad de los compuestos que se exponen en la Memoria para oponerse a la broncoconstricción inducida por un aerosol de histamina en cobayas conscientes intactas, por el método siguiente: se ensayaron cobayas con los compuestos de ensayo diluidos con una disolución de sal a niveles de dosificación que variaban desde 0'25 a 2 mg./kg subcutáneamente, de 0'5 a 2 mg./kg. por vía oral, ó 0'5 a 2 mg/kg por pulverización, una hora y 20 minutos antes de aplicar la pulverización de histamina, y se midió la oposición a los efectos broncoconstrictores.

Los ejemplos siguientes se dan como ilustración, y no han de interpretarse como limitativos de la invención, siendo posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse de su espíritu u objeto.

EJEMPLO 1

5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína

A una disolución agitada de 300 ml. de isopropilamina en 300 ml de etanol, se añade 5-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína (60'0 g., 0'27 M). Después de reposar durante toda la noche, se añaden aproximadamente 10 volúmenes de éter para completar la precipitación del monoclóhidrato crudo de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, que después se filtra. Este monoclóhidrato crudo se disuelve después en una cantidad mínima de etanol caliente, y se añade lentamente, con agitación, un equivalente de ClH concentrado. Después de enfriar, el precipitado amarillo se filtra y se seca para dar 70'0 g. (82%) de di-clóhidrato de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína.



Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{16}O_2N_2 \cdot 2ClH$:

% de C, 53,10; % de H, 5,72

Encontrado % de C, 53,02; % de H, 6,02

5 EJEMPLO II5-alfa-isopropilaminopropionil-8-hidroxiquinoleína

Se repite el procedimiento del Ejemplo I pa
ra la preparación de 5-alfa-isopropilaminopropionil-8-hi-
droxiquinoleína, aislada en forma de su sal de diclorhi-
drato, procedimiento en el que se emplea una cantidad es-
tequiométrica equivalente de 5-alfa-cloropropionil-8-hidro-
xiquinoleína en lugar de 5-cloroacetil-8-hidroxiquinoleí-
na, con resultados comparables.

EJEMPLO III15 5-isopropilaminoacetil-7-cloro-8-hidroxiquinoleína

Se repite el procedimiento del Ejemplo I pa
ra la preparación de 5-isopropilaminoacetil-7-cloro-8-hi-
droxiquinoleína, aislada en forma de su sal de diclorhidra-
to, procedimiento en el que se emplea una cantidad este-
quiométrica equivalente de 5-cloroacetil-7-cloro-8-hidro-
xiquinoleína en lugar de 5-cloroacetil-8-hidroxiquinoleí-
na, con resultados comparables.

EJEMPLO IV5-etilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína

25 A una disolución agitada de 75 ml. de etila-
mina acuosa al 33%, se añade 5-cloroacetil-8-hidroxiquino-
leína (15 g., 0,07 M). Después de agitar durante toda la
noche, el precipitado que se forma, es decir, la sal de mo-
noclorhidrato cruda, se filtra y se convierte en la sal de
30 diclorhidrato tratándola con una cantidad equivalente de

323087

15



ClH en etanol. El precipitado cristalino se filtra y se seca para dar rendimientos sustanciales de diclorhidrato de 5-etilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína.

EJEMPLO V

5

5-terc-butilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína

A una disolución en etanol agitada que contiene terc-butilamina (en exceso) se añade 5-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína. Después de reposar durante toda la noche, la amina en exceso y el disolvente se separan en vacío. El residuo se recoge en etanol, y se convierte en la sal diclorhidrato por adición de ácido tratándola con una cantidad equivalente de ácido clorhídrico.

EJEMPLO VI

15

5-ciclopentilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína

Se repite el procedimiento del Ejemplo V para la preparación de 5-ciclopentilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, aislada en forma de su sal diclorhidrato, procedimiento en el que se utiliza ciclopentilamina en lugar de terc-butilamina, con resultados comparables.

20

EJEMPLO VII

5-(2-p-metoxifenil)etilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína.

A una disolución en etanol agitada que contiene 2-p-metoxifeniletilamina (en exceso), se añade 5-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína. La mezcla resultante se somete a reflujo durante 3 horas, se enfría, se evapora casi hasta sequedad, y el precipitado, o sea, la sal monoclorhidrato, se filtra. Esta sal monoclorhidrato se disuelve en mezcla éter-etanol, y se convierte en la sal diclorhidrato de adición de ácido tratándola con una cantidad equiva-



lente de ClH concentrado. El producto cristalino se filtra y se seca para dar un rendimiento sustancial del material.

EJEMPLO VIII

5 5-(2-fenoxi)isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína.

Se repite el procedimiento del Ejemplo VII para la preparación de 5-(2-fenoxi)isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, aislada en forma de su sal diclorhidrato, procedimiento en el que se utiliza 2-fenoxiisopropilamina en lugar de 2-p-metoxifeniletilamina, con resultados comparables.

	<u>Derivado de 8-hidroxiquinoleína</u>	<u>Amina</u>	<u>Producto</u>
15	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	2 - butilamina	5-alfa-(2-butilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	metilamina	5-metilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	2-metil-1-butilamina	5-alfa-(2-metil-1-butilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
20	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	2-feniletilamina	5-alfa-(2-feniletilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	1-metil-2-fenoxietilamina	5-alfa-(1-metil-2-fenoxietilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
25	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	5-(N-morfolino)-pencilamina	5-alfa- $\sqrt{5}$ -(N-morfolino)pencilamino $\sqrt{7}$ acetil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	1-metil-3-(N-morfolino)propilamina	5-alfa- $\sqrt{1}$ -metil-3-(N-morfolino)propilamino $\sqrt{7}$ acetil-8-hidroxiquinoleína
30	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	6-(beta-indolil)-hexilamina	5-alfa- $\sqrt{6}$ -(beta-indolil)hexilamino $\sqrt{7}$ acetil-8-hidroxiquinoleína.

323087

158



	Derivado de 8-hidroxiquinoleína	Amina	Producto
	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	beta-indolil-isopropilamina	5-alfa-(beta-indolil-isopropilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
5	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	alfa-furanoisopropilamina	5-alfa-(alfa-furanoisopropilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	7-ciclohexilheptilamina	5-alfa-(7-ciclohexilheptilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
10	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	8-(3,4-metilenodioxifenil)octilamina	5-alfa-(8-(3,4-metilenodioxifenil)octilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-8-hidroxiquinoleína	2-etil-4-metil-pentilamina	5-alfa-(2-etil-4-metil-pentilamino)acetil-8-hidroxiquinoleína
15	5-alfa-cloropropionil-8-hidroxiquinoleína	3-(alfa-furano)propilamina	5-alfa-(3-(alfa-furano)propilamino)propionil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloropropionil-8-hidroxiquinoleína	1-metil-2-(p-metoxifenoxi)etilamina	5-alfa-(1-metil-2-(p-metoxifenoxi)etilamino)propionil-8-hidroxiquinoleína
20	5-alfa-cloropropionil-8-hidroxiquinoleína	1-etil-2-(N-pirrolidino)etilamina	5-alfa-(1-etil-2-(N-pirrolidino)etilamino)propionil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloropropionil-8-hidroxiquinoleína	1-metil-3-(N-(N'-metil)piperazino)propilamina	5-alfa-(1-metil-3-(N-(N'-metil)piperazino)propilamino)propionil-8-hidroxiquinoleína
25	5-alfa-cloropropionil-8-hidroxiquinoleína	9-(p-metoxifenil)-nonilamina	5-alfa-(9-(p-metoxifenil)nonilamino)propionil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-7-metil-8-hidroxiquinoleína	isobutilamina	5-alfa-isobutilaminoacetil-7-metil-8-hidroxiquinoleína
30	5-alfa-cloroacetil-7-pentil-8-hidroxiquinoleína	2-(p-clorofenil)etilamina	5-alfa-(2-(p-clorofenil)etilamino)acetil-7-pentil-8-hidroxiquinoleína



	Derivado de 8-hidroxiquinoleína	Amina	Producto
	5-alfa-cloroacetil-6-fluoro-8-hidroxiquinoleína	1-metil-3-(p-clorofenil)propilamina	5-alfa-1-metil-3-(p-clorofenil)propilamino/acetil-6-fluoro-8-hidroxiquinoleína
5	5-alfa-cloroacetil-6-bromo-8-hidroxiquinoleína	1-(p-metoxifenoxi)etilamina	5-alfa-1-(p-metoxifenoxi)etilamino/acetil-6-bromo-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-6-metoxi-8-hidroxiquinoleína	4-(alfa-furano)butilamina	5-alfa-4-(alfa-furano)butilamino/acetil-6-metoxi-8-hidroxiquinoleína
10	5-alfa-cloroacetil-7-amino-8-hidroxiquinoleína	isoamilamina	5-alfa-isoamilaminoacetil-7-amino-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-7-metano-sulfonil-amino-8-hidroxiquinoleína	1-metil-3-(beta-indolil)propilamina	5-alfa-1-metil-3-(beta-indolil)propilamino/acetil-7-metanosulfonilamino-8-hidroxiquinoleína
15	5-alfa-cloroacetil-7-etil-8-hidroxiquinoleína	5-(N-pirrolidino)pentilamina	5-alfa-5-(N-pirrolidino)pentilamino/acetil-7-etil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-7-butil-8-hidroxiquinoleína	2,5-dietilhexilamina	5-alfa-(2,5-dietilhexilamino)acetil-7-butil-8-hidroxiquinoleína
20	5-alfa-cloroacetil-7-mercapto-8-hidroxiquinoleína	ciclohexilamina	5-alfa-ciclohexilaminoacetil-7-mercapto-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloroacetil-7-SO ₂ H-8-hidroxiquinoleína	bencilamina	5-alfa-bencilaminoacetil-7-SO ₂ H-8-hidroxiquinoleína
25	5-alfa-cloroacetil-6-hidroxi-8-hidroxiquinoleína	ciclopropilmetilamina	5-alfa-ciclopropilmetilaminoacetil-6-hidroxi-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloropropionil-7-propil-8-hidroxiquinoleína	terc-butilamina	5-alfa-(terc-butilamino)propionil-7-propil-8-hidroxiquinoleína
30	5-alfa-cloropropionil-6-cloro-8-hidroxiquinoleína	2-(p-metoxifenoxi)etilamina	5-alfa-2-(p-metoxifenoxi)etilamino propionil-6-cloro-8-hidroxiquinoleína

323087



	Derivado de 8-hidroxiquinoleína	Amina	Producto
	5-alfa-cloropropionil-7-yodo-8-hidroxiquinoleína	1-metil-4-(p-cloro-fenoxi)butilamina	5-alfa-1-metil-4-(p-clorofenoxi)butilamino/propionil-7-yodo-8-hidroxiquinoleína
5	5-alfa-cloropropionil-6-mercapto-8-hidroxiquinoleína	nonilamina	5-alfa-nonilaminopropionil-6-mercapto-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloropropionil-6-hidroxi-8-hidroxiquinoleína	3-(fenoxi)-propilamina	5-alfa-3-(fenoxi)propilamino propionil-6-hidroxi-8-hidroxiquinoleína
10	5-alfa-cloropropionil-7-propil-8-hidroxiquinoleína	2-(N-morfolino)isopropilamina	5-alfa-2-(N-morfolino)isopropilamino/propionil-7-propil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloropropionil-7-bromo-8-hidroxiquinoleína	isopropilamina	5-alfa-isopropilaminopropionil-7-cloro-8-hidroxiquinoleína
15	5-alfa-cloropropionil-7-bromo-8-hidroxiquinoleína	3-metil-hexilamina	5-alfa-(3-metilhexilamino)propionil-7-bromo-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloropropionil-7-fluoro-8-hidroxiquinoleína	octilamina	5-alfa-octilaminopropionil-7-fluoro-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-cloropropionil-7-amino-8-hidroxiquinoleína	p-clorobencilamina	5-alfa-(p-clorobencilamino)propionil-7-amino-8-hidroxiquinoleína
20	5-alfa-clorobutiril-8-hidroxiquinoleína	metilamina	5-metilamino-butiril-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-clorobutiril-8-hidroxiquinoleína	bencilamina	5-alfa-bencilamino-butiril-8-hidroxiquinoleína
25	5-alfa-clorobutiril-7-etil-8-hidroxiquinoleína	ciclohexilamina	5-alfa-ciclohexilaminobutiril-7-etil-8-hidroxiquinoleína
	5-alfa-clorobutiril-6-bromo-8-hidroxiquinoleína	4-(alfa-furano)butilamina	5-alfa-4-(alfa-furano)butil amino butiril-6-bromo-8-hidroxiquinoleína
30	5-alfa-clorobutiril-7-amino-8-hidroxiquinoleína	beta-indolilisopropilamina	5-alfa-(beta-indolilisopropilamino)butiril-7-amino-8-hidroxiquinoleína

323087

15 FEB 1951

EJEMPLO XI

1-5-(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropil-
aminoetanol

A una disolución en metanol agitada (1. L.)
 5 que contiene diclorhidrato de 5-isopropilaminoacetil-8-hi-
 droxiquinoleína (20'0 g.- 0'057 M), enfriada en un baño
 de hielo, se añade BH_4Na (8 g.) durante un período de 15
 min. La disolución se deja después en agitación a tempe-
 ratura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual se
 10 añade ClH concentrado (100 ml). A la mezcla resultante
 que contiene el producto precipitado se añade un exceso
 de éter para completar la precipitación, y los sólidos se
 separan por filtración y se secan. Estas sales sólidas
 filtradas se disuelven en 800 ml. de agua, y se añade
 15 lentamente disolución de NaOH 5N hasta que se alcanza un
 pH de 9'7 a 9'9. La base libre que comienza a precipitar
 se somete a extracción 6 veces con cloroformo (100 ml);
 se separa dicha fase orgánica y se destila bajo vacío, de-
 jando un aceite oscuro que se recoge en acetato de etilo
 20 y se deja reposar durante toda la noche. El material cris-
 talino amarillo se filtra para dar 9 g (60%) de producto,
 de p. de f. 131-133°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{18}O_2N_2$:
 25 % de C, 68'27; % de H., 7,37;
 % de N, 11'37
 Encontrado: % de C, 68'12; % de H., 7,39;
 % de N, 11'46

La base libre así obtenida se convierte en la sal de adi-
 30 ción de sulfato por tratamiento con un equivalente de

323087

15 FEB



SO₄H₂ en etanol.

Analisis:

Calculado para C₁₄H₁₈O₂N₂ · 1/2 SO₄H₂:

% de C, 56,94; % de H, 6,49;

% de N, 9,49

5

Encontrado: % de C, 56,98; % de H, 6,60;

% de N, 9,46

EJEMPLO XII

1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil) $\bar{7}$ -2-isopropilamino-
propanol

10

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil) $\bar{7}$ -2-isopropilaminopropanol, procedimiento en el que se utiliza una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-alfa-metilisopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, tal y como se prepara por el procedimiento del Ejemplo II, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

15

EJEMPLO XIII

1- $\bar{5}$ -(7-cloro-8-hidroxiquinolil) $\bar{7}$ -2-iso-
propilaminoetanol

20

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(7-cloro,8-hidroxiquinolil) $\bar{7}$ -2-isopropilaminoetanol, procedimiento en el que se emplea una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-isopropilaminoacetil-7-cloro-8-hidroxiquinoleína, tal y se prepara por el procedimiento del Ejemplo III, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

25

EJEMPLO XIV1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-etilaminoetanol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-etilaminoetanol, empleando una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-etilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, tal y como se prepara para el procedimiento del Ejemplo IV, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

10 EJEMPLO XV1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-terc-butilaminoetanol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-terc-butilaminoetanol, empleando una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-terc-butilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, preparada por el procedimiento del Ejemplo V, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

15 EJEMPLO XVI1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-ciclopentilaminoetanol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-ciclopentilaminoetanol, empleando una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-ciclopentilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, preparada por el procedimiento del Ejemplo VI, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

20

25

EJEMPLO XVII

1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-(2-p-metoxi-
fenil)etil aminoetanol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-(2-p-metoxifenil)etilaminoetanol, empleando una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-(2-p-metoxifenil)-etilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, preparado por el procedimiento del Ejemplo VII, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

EJEMPLO XVIII

1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-(2-fenoxi)
isopropilaminoetanol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-(2-p-metoxifenil)etilaminoetanol, empleando una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-(2-fenoxi)isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, preparado por el procedimiento del Ejemplo VIII, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

EJEMPLO XIX

1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-(4-fenil-2-butil)
aminoetanol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI para la preparación de 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-(4-fenil-2-butil)aminoetanol, empleando una cantidad estequiométrica equivalente de diclorhidrato de 5-(4-fenil-2-butil)aminoacetil-8-hidroxiquinoleína, preparado por el procedimiento del Ejemplo IX, en lugar de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, con resultados comparables.

323087



EJEMPLO XX

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI, empleando cantidades estequiométricas equivalentes de las sales ácidas de diclorhidrato de los compuestos productos enumerados en el Ejemplo X, en lugar del diclorhidrato de 5-isopropilaminoacetil-8-hidroxiquinoleína, y se obtienen los correspondientes compuestos hidroxilados en rendimientos sustanciales.

EJEMPLO XXI

10 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolinil)7-2-isopropilaminoetanol

Una mezcla que contiene 1- $\bar{5}$ -(8-hidroxiquinolinil)7-2-isopropilaminoetanol (2,46 g., 0,01 M), PtO₂ (2,0 g.) y 70 ml. de una mezcla de ácido acético-etanol (1:10) se hidrogena hasta que disminuye la captación de hidrógeno. La mezcla resultante se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío. A este residuo se añade una disolución en etanol que contiene una cantidad equivalente de ácido sulfúrico, y después se añade éter para precipitar la sal de sulfato cristalina blanca. El producto se filtra para dar un rendimiento del 70%. P. de f. 255-265°C, con descomp.

ANÁLISIS:

Calculado para C₁₄H₂₂O₂N₂.1/2 SO₄H₂.1/2 H₂O :
% de C, 54,52; % de H, 7,84 ;
% de N, 9,09
25 Encontrado: % de C, 54,68; % de H, 7,85 ;
% de N, 8,87

EJEMPLO XXII

1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolil)7-2-isopropilaminopropanol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXI para la preparación de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolil)7-2-isopropilaminopropanol, empleando una cantidad estequiométrica equivalente de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminopropanol en lugar de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminoetanol, y se obtienen cantidades sustanciales de la sal sulfato de adición de ácido del producto.

EJEMPLO XXIII

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXI, empleando cantidades estequiométricas equivalentes de los compuestos productos obtenidos por los procedimientos de los Ejemplos XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX y XX, en lugar de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminoetanol, y se obtienen, en rendimientos sustanciales, los correspondientes derivados 1,2,3,4-tetrahidrogenados en forma de sus sales sulfato de adición de ácido.

EJEMPLO XXIV

Los 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-aminoetanol y sus correspondientes compuestos 1,2,3,4-tetrahidrogenados expuestos en la Memoria, pueden convertirse en sus sales de adición de ácido de la forma siguiente: a una disolución en etanol que contiene un 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-aminoetanol ó el correspondiente compuesto 1,2,3,4-tetrahidrogenado, se añade una cantidad equivalente de un ácido adecuado en etanol. Las sales así formadas cristalizan directamente de la disolución en etanol. Puede añadirse éter para completar la precipitación. Pueden utili-

323087

15F



zarse otros disolventes adecuados, por ejemplo metanol, agua o sus mezclas. Las siguientes sales de adición de ácido son ejemplos típicos preparados por el procedimiento anteriormente citado, y se obtienen rendimientos sustanciales de producto.

Derivado de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-aminoetanol	A Acido	Sal de adición de ácido
1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminoetanol	ClH	Diclorhidrato de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminoetanol
1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminopropanol	Acido tartárico	Tartrato de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminopropanol
Derivado 1,2,3,4-tetrahidrogenado	B Acido	Sal de adición de ácido
1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolil)7-2-isopropilaminoetanol	IH	Diyodhidrato de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminoetanol
1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolil)7-2-isopropilaminopropanol	Acido tartárico	Tartrato de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminopropanol

20 EJEMPLO XXV

Se preparan las sales de adición de ácido de diclorhidrato, dibromhidrato y diyodhidrato de los compuestos obtenidos por los procedimientos de los Ejemplos XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, y XX y sus correspondientes derivados 1,2,3,4-tetrahidrogenados, siguiendo el procedimiento del Ejemplo XXIV, con resultados comparables.

EJEMPLO XXVI

La capacidad del 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiquinolil)7-2-isopropilaminoetanol para oponerse a los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina y la histamina en coba



yas intactas, en comparación con el isoproterenol, se indica por el método explicado más abajo:

5	Droga	Dosis ug./kg i.v.	Nº de anima les	% medio de inhibi ción de la bronco constricción		Duración de la acción
				para 10 ug. de hista- mina	para 25 ug. de acetil- colina	
	Isoprotere- nol	1,0 4,0 1000,0	4 4 4	60 -- 100	46	6-12 min. 6-12 min. 15 min.
10	Sulfato de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hi- droxi quino- lil)-2-iso propilamino etanol	10 100 10000	3 1 4	0 4 81	85	no hay recu- peración en 40 min.

15 Los resultados indican la mayor duración de la acción con sulfato de 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi quinolil)-2-isopropilaminoetanol, en comparación con isoproterenol.

EJEMPLO XXVII

20 Se repite el procedimiento de ensayo del Ejemplo XXVI para determinar la capacidad del 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi quinolil)-2-isopropilaminopropanol y de los compuestos preparados por el método de los Ejemplos XIII, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX y XX y de sus correspondientes derivados 1,2,3,4-tetrahidrogenados, para inhibir la broncoconstricción, y se obtienen resultados comparables.

25 EJEMPLO XXVIII

30 Se determinó la capacidad del 1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi quinolil)-2-isopropilaminoetanol para reducir la severidad de los efectos broncoconstrictores de una pulverización de histamina-aerosol en cobayas intactos conscientes, y se obtuvieron los siguientes resultados:

323087



Protección de cobayas de una pulverización
de histamina-aerosol

10 cobayas por cada uno de los grupos en tratamiento

5	Exp. Tratamiento nº	s. c.	Intervalo de tiempo entre el tratamien to y la pul verización de histamina	Incidencia de la broncocons tricción (en 1 minuto de ex posición a la pulveriz. de histamina	Cuenta total
10	1	Disolución de sal 1 ml./kg.	1 hora	10/10	30
		1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi- quinolil)7-2-iso propilaminoetanol 2 mg/kg	1 hora	1/10	2
	2	Disolución de sal 1 ml./kg.	1 hora	10/10	30
15		1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi- quinolil)7-2-iso propilaminoetanol 0,5 mg/kg	1 hora	3/10	5
	3	Disolución de sal 1 ml./kg.	1 hora	10/10	37
20		1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxiqui nolil)7-2-isopropil aminoetanol 0,25 mg./kg.	1 hora	10/10	23
	4	Disolución de sal 1 ml./kg.	20 minutos	10/10	38
25		1- $\sqrt{5}$ -(8-hidroxi- quinolil)7-2-iso- propilaminoetanol 2 mg/kg	20 minutos	10/10	21

Las cobayas se marcaron de 0 a 4 según los cambios en el conjunto de los movimientos respiratorios, como sigue:

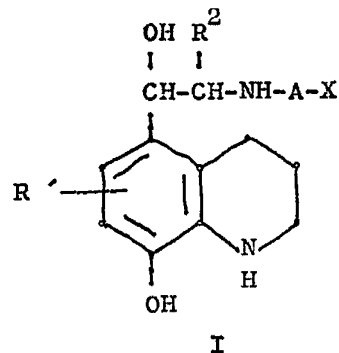
0-normal; 1-respiración ligeramente más intensa; 2-respiración fatigosa; 3-respiración muy fatigosa y ataxia;

30 4-inconsciencia con o sin convulsiones. Los resultados an

15 FEB



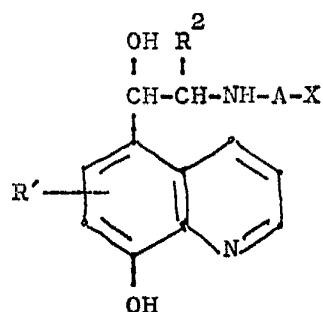
323087



5

en la que R' es H, alcoholo de desde 1 a 5 átomos de carbono, halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, metoxi, mercapto, amino, SO₃H ó metanosulfonilamino; R² es H ó metilo; A es alcoholeno, de cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono; y X es H, fenilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, fenoxi, p-clorofenoxi, p-metoxi-fenoxi, N-pirrolidino, N-morfolino, N-(N'-metil)piperazina, beta-indolilo, 3,4-metileno-dioxifenilo ó cicloalcoholo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, que comprende someter a hidrogenación catalítica a un 1-5-(8-hidroxiquinolil)7-2-aminoetanol de la fórmula

20



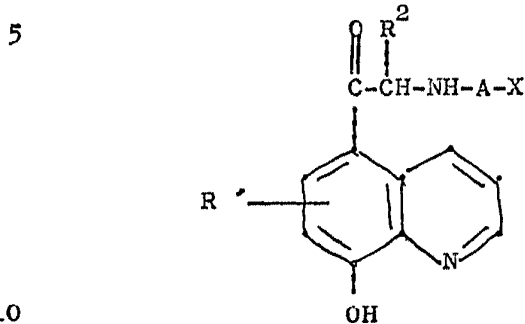
25 y, si se desea, convertir el producto así obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por reacción con un ácido orgánico o inorgánico no tóxico.

2.- Un procedimiento según el punto 1, en el que la hidrogenación se efectúa utilizando un catalizador de óxido de platino.

30



3.- Un procedimiento según el punto 1, en el que el 1-⁵-(8-hidroxiquinolil)-2-aminoetanol se obtiene reduciendo un derivado de aminoacetyl-2-hidroxiquinoleína de la fórmula



4.- Un procedimiento según el punto 3, en el que la reducción se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de partida con un borohidruro de metal alcalino.

5.- Un procedimiento según el punto 4, en el que el borohidruro de metal alcalino es borohidruro de sodio.

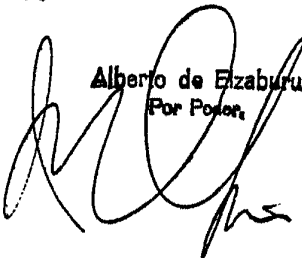
6.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE 8-HIDROXIQUINOLEINA SUSTITUIDA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 15 FEB. 1960

P. A.


 Alberto de Ezaburu
 Por Poder