



324999

P.- 31.495

N/No 686/2º Add./E

ABR. 1966

324999

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
CERTIFICADO DE ADICION
e n
E S P A Ñ A

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL" núm. 279.054, expedida el 19 de Julio de 1962, por:
"Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la quinoleína"

=====

En la patente nº 279.054 se ha descrito un procedimiento de preparación de diversos ésteres de 4-(2'-carboxifenilamino)quinoleínas sustituidas en el núcleo bencénico de la quinoleína, y entre estos compuestos, el éster metílico de la 4-(2'-carboxifenilamino) 8-cloro quinoleína [designada en esta patente por el nombre: 4-(2'-carboximetoxifenilamino)-8-cloroquinoleína.

324999

324009

1 AB



El presente certificado de adición de la patente nº 279.054 tiene como objeto un procedimiento de preparación de dos nuevos ésteres de la 4-(2'-carboxifenilamino) 8-cloroquinoléina, a saber el éster en alfa de la glicerina y el éster de la acetónida de la glicerina, pudiendo existir dichos compuestos bajo forma de bases libres o de sales.

Los nuevos compuestos obtenidos con el procedimiento objeto del presente certificado de adición poseen propiedades fisiológicas útiles; están dotados especialmente de una actividad analgésica notable.

Dicho compuesto está caracterizado porque se somete una 4-(2'-carboalcoxifenilamino) 8-cloroquinoleína a una transesterificación por acción de la acetónida del glicerina en presencia de un agente alcalino, se obtiene la acetónida de la 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxifenilamino) 8-cloroquinoleína que se hidroliza, si se desea, a 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxifenilamino) 8-cloroquinoleína.

El agente alcalino utilizado en la transesterificación es sodio o amiduro sódico.

La hidrólisis de la acetónida de la 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxifenilamino) 8-cloroquinoleína se realiza ventajosamente en medio ácido y especialmente con la ayuda de un ácido mineral fuerte, tal como el ácido clorhídrico, lo que conduce al clorhidrato del derivado de la quinoleína.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento pero sin limitarlo.

324999



Ejemplo 1: Preparación de la acetónida de la
4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxifenil-
amino) 8-cloroquinoleína:

5 Se añaden 43 cm³ de acetónida del glicerina a
30 cm³ de tolueno anhidro, se calienta bajo atmósfera de
nitrógeno a la temperatura de 120-125°C y se destila el
azeotropo de agua-tolueno y después se termina expulsando
el tolueno bajo vacío.

10 Después del enfriamiento a la temperatura de
70°C, se introducen 130 mg de amido sódico y se calien-
ta hasta las proximidades de 90°C durante 1 hora y media.

15 Se lleva seguidamente la temperatura a 60°C, y
después se introducen 10,4 g de 4-(2'-carbometoxi fenila-
mino) 8-cloro quinoleína y se calienta bajo vacío hasta
las proximidades de 80°C durante 5 horas.

Se enfría, se vierte la solución en una mezcla
de agua y cloruro de metileno (10:1) se agita y se decan-
ta.

20 Se extrae la fase acuosa con cloruro de metile-
no, se lavan los extractos con agua, se seca y se destila
hasta sequedad.

25 Se tritura el residuo en éter de petróleo, se
filtra, se escurre con succión, se seca y se obtienen
12,5 g de acetónida de la 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxi
fenilamino) 8-cloroquinoleína que, después de recristali-
zación en etanol, funde a 115°C.

El producto es insoluble en agua y éter, es so-
luble en acetona, benceno, cloroformo y en caliente en
etanol y éter isopropílico.

324999



Análisis: $C_{22}H_{21}O_4N_2Cl = 412,86$

Calculado: C% 63,99 H% 5,13 N% 6,78 Cl% 8,59

Encontrado: 64,1 5,1 7,1 8,6

5 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Se prepara la 4-(2'-carbometoxi fenilamino) 8-cloroquinoleína de la manera siguiente:

Se introducen 15 g de 4,8-dicloro quinoleína preparada según D.S. Tarbell, J. Am. Soc. 68, 1.277 (1.946) en 75 cm³ de ácido clorhídrico 2 N, se añaden 11,5 g de antranilato de metilo y se calienta a reflujo agitando durante 3 horas.

Se enfría seguidamente sobre baño de hielo durante 1 hora, se filtra con succión, se lava con agua y se obtiene el clorhidrato de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 8-cloroquinoleína.

Para obtener la base libre, se disuelve el clorhidrato en 200 cm³ de etanol, se añaden 50 cm³ de amoníaco concentrado hasta alcalinidad neta y se enfría sobre baño de hielo. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter y se seca. Después de recristalización en etanol, se obtienen 13 g de 4-(2'-carbometoxifenilamino) 8-cloroquinoleína, p. de f. = 183-184°C.

25 Ejemplo 2: Preparación de la 4-(2'-carbo-alfa-gliceril-oxifenilamino) 8-cloroquinoleína.

Se añaden 55 cm³ de acetona a la glicerina a 30 cm³ de tolueno anhidro, se agita, se calienta bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura de 120-125°C, se destila seguidamente el azeótropo de agua-tolueno y se ter

324999



mina expulsando el tolueno bajo vacío.

Después de enfriamiento a la temperatura de 70°C, se introducen 130 mg de amidruro sódico y se calienta hasta las proximidades de 90°C durante una hora y media.

5

Se lleva seguidamente la temperatura a 60°C, después se introducen 13 g de 4-(2'-carbometoxi fenilamino) 8-cloro quinoleína y se calienta bajo vacío a las proximidades de 80°C durante 5 horas.

10

Después de enfriamiento se vierte la solución en una mezcla de agua y cloruro de metileno (10:1), se agita y se decanta.

Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se lavan los extractos orgánicos con agua, se seca y se destila hasta sequedad.

15

El residuo obtenido es recogido en agua caliente y se le añade después ácido clorhídrico y se calienta a 95°C durante 15 minutos.

Se hiela, se filtra con succión, se lava con agua y se obtiene un producto cristalizado que es el clorhidrato de la 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxi fenilamino) 8-cloro quinoleína.

20

Para obtener la base libre, se redisuelve el clorhidrato en la dimetilformamida calentada a 60°C, se añade, después de filtración, agua y algunos cm³ de trietilamina y se hiela durante 1 hora.

25

Se filtra con succión, se lava con agua, se seca bajo vacío y se obtienen 13 g de 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxi fenilamino) 8-cloro quinoleína que se recristaliza en tetrahidrofurano, p. de f. = 184-185°C.

30

18-III-66

324999



El producto se presenta bajo forma de agujas in solubles en agua, éter, benceno, y es muy poco soluble en acetona y etanol.

Análisis : $C_{19}H_{17}ClN_2O_4 = 372,8$

5 Calculado : C% 61,21 H% 4,59 Cl% 9,51 N% 7,52
Encontrado : 61,1 4,7 9,2 7,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 2 de Abril de 1.965, bajo el número PV. 11.769, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

20 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº. 279.054, expedida el 19 de Julio de 1962, por: Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la quinoleína, la 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxi fenilamino)-8-cloro quinoleína y su acetónida, pudiendo
24 existir dichos compuestos bajo forma de bases libres o de sales, caracterizadas porque se somete una 4-(2'-carboalcoxi fenilamino) 8-cloro quinoleína a una transesterificación por acción de la acetónida del glicerina en presen-

18-III-66

324999



cia de un agente alcalino, se obtiene la acetona de la 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxi fenilamino) 8-cloro quinoleína que se hidroliza, si se desea, a 4-(2'-carbo-alfa-gliceriloxi fenilamino) 8-cloro quinoleína.

5 2.- "Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº. 279.054", expedida el 19 de Julio de 1962, por: "Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la quinoleína".

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

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

Madrid,

1 ABR 1966

P. A.

Alberto de Ezaburu
Por Poder

G.D.S.

18-III-66