

352632

P.- 37.979

Nº 1.174 E

10 ABR. 1968



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 .

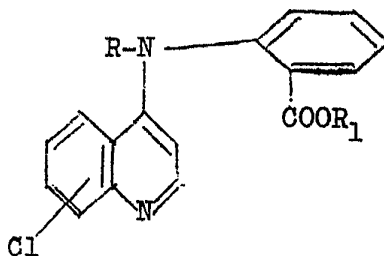
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS CLOROQUINOLEINAS" (Clase Internacional CO7d A61k)

El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevas cloroquinoleínas.

Más particularmente, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de las cloroquinoleínas de fórmula general I



(I)

1.4.68.



en la cual R representa un radical alcoholo, alquenoilo,  
 carboxialcoholo, y R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un radical  
 alcoholo, encontrándose el átomo de cloro en la posición  
 7 o en la posición 8, así como de sus sales de ácidos mi-  
 5 nerales u orgánicos terapéuticamente compatibles.

Los compuestos de fórmula I están dotados de  
 interesantes propiedades farmacológicas. Especialmente,  
 poseen una importante acción antiinflamatoria.

El procedimiento de preparación de las nuevas  
 10 cloroquinoleínas, de fórmula I, objeto del invento, está  
 caracterizado:

a) en el caso en que R representa un radical  
alcoholo o alquenoilo; porque se hace reaccionar hidruro  
 de sodio con una 4- $\int$ (2'-alcoxi-carbonilfenil) amino $\int$  (7 u  
 15 8) cloroquinoleína, se forma un derivado sódico, se con-  
 densa éste con un halogenuro de alcoholo o de alquenoilo,  
 y se forma una 4- $\int$ N-alcohol o alquenoil N-(2'-alcoxicarbo-  
 nilfenil) amino $\int$  (7 u 8) cloroquinoleína, que se saponifi-  
 ca en medio alcalino, si se desea, para obtener una 4- $\int$ N-  
 20 alcohol o alquenoil N-(2'-carboxifenil) amino $\int$  (7 u 8) clo-  
 roquinoleína,

b) en el caso en que R representa un radical  
carboxialcoholo, porque se hace reaccionar un halogenoalca-  
 noato de metal alcalino con el derivado sódico de una  
 25 4- $\int$ (2'-alcoxi carbonilfenil) amino $\int$  (7 u 8) cloroquinoleí-  
 na, se obtiene una sal de metal alcalino de la 4- $\int$ N-carbo-  
 xialcohol N-(2'-alcoxicarbonilfenil) amino $\int$  (7 u 8) cloro-  
 quinoleína, se acidifica para formar la 4- $\int$ N-carboxialco-  
 hil N-(2'-alcoxi carbonil fenil) amino $\int$  (7 u 8) cloroqui-  
 30 noleína, que se saponifica, si se desea, para formar la

23 ABR.



4-N-carboxialcohol N-(2'-carboxifenil) amino-7 (7 u 8) cloroquinoleína.

Las cloroquinoleínas de fórmula general I pueden ser transformadas, por la acción de ácidos minerales u orgánicos, en las sales correspondientes.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo I : 4-N-metil-N-(2'-metoxi carbonil fenil) amino-7 8-cloroquinoleína.

Se mezclan 10 g de 4-N-(2'-metoxycarbonilfenil) amino-7 8-cloroquinoleína y 1,62 g de una dispersión en aceite de vaselina al 50% de hidruro de sodio y 40 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, y se agita hasta el final del desprendimiento de hidrógeno. Seguidamente, se añaden 2,7 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo en 5 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida; se mantiene la agitación durante 2 horas, a la temperatura ambiente, después se añaden 400 cm<sup>3</sup> de agua helada y 0,2 cm<sup>3</sup> de ácido acético; se agita durante 2 horas, se filtra el precipitado, que se seca con estufa; se recogen 9,62 g del derivado N-metilado crudo, que se purifica por disolución a reflujo en éter isopropílico, concentración y cristalización a la temperatura ambiente; se obtienen 7,5 g de 4-N-metil-N-(2'-metoxycarbonilfenil) amino-7 8-cloroquinoleína, que funde a 114°C.

El producto es soluble en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo; es insoluble en agua.

Análisis : C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 326,78

Calculado : C% 66,15 H% 4,63 Cl% 10,85 N% 8,57

Encontrado: 65,9 4,9 10,6 8,6

Por lo que se sabe, este compuesto no está des



crito en la bibliografía.

El producto de partida, la 4-(2'-metoxicarbo  
nilfenil) amino 8-cloroquinoleína, se obtiene según el  
procedimiento descrito en la patente belga número 619.997.

5 Ejemplo II: 4-N-metil-N-(2'-carboxi fenil)  
amino 8-cloroquinoleína.

Se disuelven 3,5 g de 4-N-metil N-(2'-metoxi-  
carbonilfenil) amino 8-cloroquinoleína, obtenida en el  
ejemplo I, en metanol, y se añaden 10 cm<sup>3</sup> de sosa acuosa  
10 2 N; se destila el metanol reemplazándolo por agua, se tra  
ta con carbón animal, se filtra y se acidifica; el produc-  
to cristaliza en frío; se filtra y se seca el precipitado;  
se obtienen 2,6 g de 4-N-metil-N(2'-carboxifenil) amino  
8-cloroquinoleína, que funde a 230°C.

15 El producto es soluble en los ácidos diluidos  
acuosos y en los álcalis diluidos acuosos, poco soluble en  
alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo, muy poco so-  
luble en agua.

Análisis : C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 312,76  
20 Calculado : C% 65,30 H% 4,16 Cl% 11,33 N% 8,96  
Encontrado: 65,2 4,4 11,5 8,8

Por lo que se sabe, este compuesto no está des-  
crita en la bibliografía.

25 Ejemplo III: 4-N-metil N-(2'-metoxicarbonil-  
fenil) amino 7-cloroquinoleína.

Se obtienen 7 g de 4-N-metil N-(2'-metoxicar-  
bonilfenil) amino 7-cloroquinoleína de la misma manera que  
en el Ejemplo I, partiendo de 10 g de 4-(2'-metoxicarbo-  
nilfenil) amino 7-cloroquinoleína (obtenida según el pro-  
cedimiento descrito en la patente belga 619.997). El pro-  
30 1.4.68.

ducto funde a 140°C.

23 ABR.



El producto es soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroformo, poco soluble en éter, insoluble en agua.

5 Análisis :  $C_{18}H_{15}ClN_2O_2 = 326,78$   
Calculado : C% 66,15 H% 4,63 Cl% 10,85 N% 8,57  
Encontrado: 66,2 4,9 10,5 8,2

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Ejemplo IV: 4- $\overline{N}$ -carboximetil N-(2'-metoxi carbonil fenil) amino $\overline{7}$  7-cloroquinoleína.

Se mezclan 10 g de 4- $\overline{N}$ -(2'-metoxicarbonilfenil) amino $\overline{7}$  7-cloroquinoleína y 1,62 g de una dispersión en aceite de vaselina al 50% de hidruro de sodio y 40 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se agita hasta el final del desprendimiento de hidrógeno y se añaden 7,65 g de monoyodoacetato de sodio; se agita durante 12 horas, se añaden 120 cm<sup>3</sup> de agua helada y se filtra; se acidifica el filtrado con 3 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se filtra, se lava el precipitado con agua y se seca en estufa; se recogen 9,1 g de producto crudo, que se purifica por recristalización en dimetilformamida por calor y frío; se obtiene la 4- $\overline{N}$ -carboximetil N-(2'-metoxicarbonilfenil) amino $\overline{7}$ -7-cloroquinoleína, que funde a 230°C.

25 El producto es soluble en dimetilformamida y en los álcalis diluidos acuosos; es insoluble en agua, alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis :  $C_{19}H_{15}ClN_2O_4 = 370,79$   
Calculado : C% 61,54 H% 4,08 Cl% 9,56 N% 7,56  
30 Encontrado: 61,8 4,0 9,9 7,9

16.4.68.



Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo V: 4-N-alil N-(2'-metoxi carbonil fenil) amino 7-cloroquinoleína.

5 Se mezclan 10 g de 4-N-(2'-metoxicarbonilfenil) amino 7-cloroquinoleína y 1,62 g de una dispersión en aceite de vaselina al 50% de hidruro de sodio y 40 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se agita durante 90 minutos a +5°C, hasta que termina el desprendimiento de hidrógeno; seguidamente, se añaden 3,7 cm<sup>3</sup> de bromuro de alilo en 5 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida y se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente; se vierte la mezcla de reacción en agua fría, agitando; el producto precipita; se filtra y se seca bajo vacío; se recogen 11,1 g de producto crudo que se purifica por recristalización en metanol y enfriamiento con hielo; se obtienen 5,6 g de 4-N-alil N-(2'-metoxi carbonil fenil) amino 7-cloroquinoleína, que funde a 154°C.

15 El producto es soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroformo; poco soluble en éter; insoluble en agua.

<u>Análisis</u>	:	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	=	352,82				
Calculado:	C%	68,10	H%	4,85	Cl%	10,05	N%	7,94
Encontrado:		68,4		5,0		10,1		7,9

20 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo VI: 4-N-carboximetil N-(2'-carboxifenil) amino 7-cloroquinoleína.

25 Se disuelven 4 g de 4-N-carboximetil N-(2'-metoxicarbonilfenil) amino 7-cloroquinoleína (obtenida según el ejemplo 4) en 20 cm<sup>3</sup> de hidróxido de sodio N, se añaden  
30 16.4.68.



80 cm<sup>3</sup> de agua, se calienta la solución hasta 50°C durante 15 minutos y se enfría; se trata con carbón, se filtra y se acidifica con 2 cm<sup>3</sup> de ácido acético; se filtra el precipitado, que se lava con agua y se seca; se obtienen así 2,95 g de 4-N-carboximetil N-(2'-carboxi fenil) amino-7-cloroquinoleína que funde hacia 290°C (con descomposición).

El producto es soluble en los álcalis diluidos acuosos; insoluble en agua y en la mayor parte de los disolventes usuales.

Análisis : C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 356,76

Calculado : C% 60,60 H% 3,67 Cl% 9,94 N% 7,85

Encontrado: 60,8 4,0 9,7 7,9

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

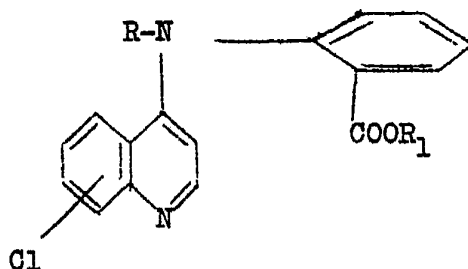
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 12 de Abril de 1967, bajo el número P.V. 102.441, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación de nuevas

16.4.68.



en la cual R representa un radical alcoholo, alquenido,  
 carboxialcoholo y R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un radical al-  
 cohilo, encontrándose el átomo de cloro en la posición 7  
 5 o en la posición 8, así como de sus sales de ácidos mine-  
 rales u orgánicos terapéuticamente compatibles, caracteri-  
 zado a) en el caso en que R representa un radical alcohilo  
o alquenido, porque se hace reaccionar el hidruro de  
 sodio con una 4-[(2'-alcoxicarbonilfenil) amino] (7 u 8)  
 10 cloroquinoleína, que forma un derivado sódico, se condensa  
 éste con un halogenuro de alcoholo o de alquenido, y se  
 forma una 4-[N-alcohol o alqueni]N-(2'-alcoxicarbonife-  
nil) amino] (7 u 8) cloroquinoleína que se saponifica en  
 medio alcalino, si se desea, para obtener una 4-[N-alcohol  
 15 o alqueni]N-(2'-carboxifenil) amino] (7 u 8) cloroquino-  
 leína; b) en el caso en que R representa un radical carbo-  
xialcoholo, porque se hace reaccionar un halógenoalcanoato  
 de metal alcalino con el derivado sódico de una 4-[(2'-al-  
coxicarbonilfenil) amino] (7 u 8) cloroquinoleína, se ob-  
 20 tiene una sal de metal alcalino de la 4-[N-carboxi alcohol  
N-(2'-alcoxi carbonil fenil) amino] (7 u 8) cloroquinoleí-  
 na, se acidifica para formar la 4-[N-carboxialcohol N-(2'-  
alcoxi carbonil fenil) amino] (7 u 8) cloroquinoleína, que  
 se saponifica, si se desea, para formar la 4-[N-carboxial-  
 25 cohol N-(2'-carboxifenil) amino] (7 u 8) cloroquinoleína.

23



2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se somete una cloroquinoleína obtenida, a la acción de un ácido mineral u orgánico terapéuticamente compatible, y se forma la sal correspondiente.

5

3.- Un procedimiento de preparación de nuevas cloroquinoleínas.

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

10

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

Madrid, 23 ABR. 1968.

P. A.

Alfonso de Elizabert  
Por medio

G.D.S.  
16.4.68.