



17

389890

P.- 47.545

Case F-18013 B  
Takeda's Case 59.509

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón.

por: "UN METODO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA QUINO LEINA". (Clase Internacional C07d).

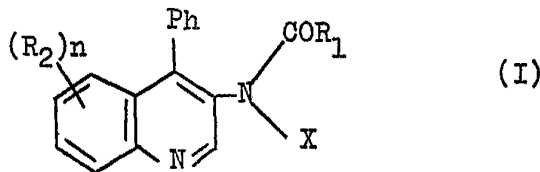


La presente Invención se refiere a nuevos derivados de quinoleína que tienen acción eficaz antitricomonas y antiúlceras, y se refiere también a un método para su producción.

5 Los inventores presentes han llevado a cabo estudios extensos sobre derivados de quinoleína y han tenido éxito al sintetizar nuevos derivados de quinoleína, habiendo descubierto, además, que tienen acción eficaz anti-  
 10 tricomonas y antiúlceras, con toxicidad sumamente baja. La presente Invención fué efectuada sobre la base de este descubrimiento.

Así pues, el objeto principal de la presente In-  
 vención es proporcionar nuevos derivados de quinoleína,  
 útiles como medicamentos tales como agentes antitricomonas o agentes antiúlceras. Otro objeto de la presente In-  
 15 vención es proporcionar un método industrialmente practicable, para la producción de estos nuevos derivados de quinoleína.

Los compuestos, objeto de la presente Invención,  
 20 son los representados por la fórmula general (I) que sigue:



25  $\square$  en donde,  $R_1$  representa hidrógeno, grupo alcohol o aralcoholo, que está sustituido o no sustituido, X representa hidrógeno, o grupo acilo representado por la fórmula  $-COR_1$  ( $R_1$  tiene el mismo significado antes mencionado),  
 30  $R_2$  representa halógeno, trifluorometilo, alcoholo, alcoxi,



389890

7  
nitro, amino o grupo acilamino representado por la fórmula  $-NHCOR_1$  ( $R_1$  tiene el mismo significado anteriormente mencionado),  $n$  es un entero de 1 a 4 y Ph es un grupo fenilo que esta sustituido o no sustituido.

5 En lo siguiente, se hace una explicación detallada de la presente Invención.

10 En la fórmula general (I), los grupos alcoholo representados por el símbolo  $R_1$  pueden ser cualesquiera de cadena recta o ramificada, o cíclicos, saturados o insaturados, que tengan de 1 a 17 átomos de carbono, y, de seablemente, aquellos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos típicos de los grupos son: metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, y heptadecilo. Los grupos aralcoholo representados por el símbolo  $R_1$  son, por ejemplo, bencilo, fenetilo y fenilpropilo. Estos grupos alcoholo o aralcoholo, representados por el símbolo  $R_1$ , pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno (es decir, cloro, bromo, iodo, ó flúor) en su posición o posiciones opcionales.

15  
20  
25 El núcleo benénico de la fórmula general (I) está sustituido, en posiciones opcionales, por uno a cuatro miembros, representados por el símbolo  $R_2$ , que se seleccionan entre halógeno, trifluorometilo, alcoholo, alcoxi, nitro, amino o grupo acilamino, representado por la fórmula  $-NHCOR_1$  (en donde  $R_1$  tiene el mismo significado antes mencionado). Cuando dos o más grupos  $R_2$  están sustituidos, pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

30 El átomo de halógeno representado por el símbolo  $R_2$  incluye cloro, bromo, yodo y flúor.



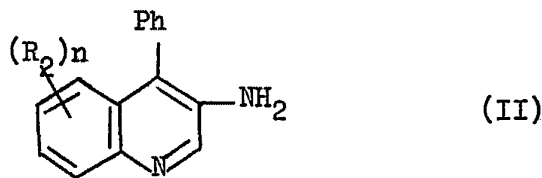
389890

7  
5 El grupo alcohilo representado por el símbolo  $R_2$  corresponde a grupos inferiores, preferiblemente, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo). Los grupos alcoxi representados por el símbolo  $R_2$  son, preferiblemente, los inferiores, que tienen de a 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, e isopropoxi).

10 El grupo fenilo representado por el símbolo Ph puede estar sustituido en posición o posiciones opcionales, por uno o más miembros seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, alcohilo, alcoxi, dialcoholamino, nitro, grupo acilamino representado por la fórmula  $-NHCOR_1$  y grupo aciloxi representado por la fórmula  $-OCOR_1$  (en donde  
15  $R_1$  tiene el mismo significado antes mencionado).

El halógeno, alcohilo, alcoxi y acilamino, tienen el mismo significado descrito respecto a los sustituyentes del núcleo bencénico.

20 Los presentes compuestos de fórmula general (I) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto, representado por la fórmula general (II).



25 (en donde  $n$ ,  $R_2$  y Ph tienen los mismos significados antes indicados) con un agente acilante, y, si se desea, efectuando una reducción posterior cuando  $R_2$  es nitro, y/o una acilación posterior cuando  $R_2$  es amino.

30 Como agente de acilación de la presente Inven-



17 MAR

ción, puede emplearse cualquiera que pueda introducir uno o dos grupos acilo en el grupo amino en la posición 3 del compuesto (II). Son ejemplos típicos de estos agentes acilantes, ácidos carboxílicos representados por la fórmula general (III)



(en donde  $R_1$  tiene el mismo significado antes mencionado), su haluro de ácido (por ejemplo, cloruro o bromuro de ácido), anhídrido de ácido, éster (por ejemplo ésteres alcohólicos tales como éster metílico, etílico, ó propílico), éster activado (por ejemplo, éster p-nitrofenílico, éster pentaclorofenílico) y anhídrido mixto, tal como con cloroformiato de alcohol, etc.

La reacción se lleva a cabo, en general, en un disolvente inerte adecuado, tal como benceno, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, piridina y agua, pero los agentes acilantes, per se, pueden utilizarse como disolvente, si se desea. La adición de un aceptor de ácido tal como piridina, trietilamina, acetato sódico, hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, etc, al sistema de reacción, pueden dar, frecuentemente, buenos resultados.

Las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo o la cantidad de agentes acilantes, varían con otros factores tales como el tipo de disolvente utilizado, el agente acilante o el compuesto de partida (II), y, en general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C, aproximadamente, y el punto de ebullición, aproximadamente, del disolvente utilizado.



389890

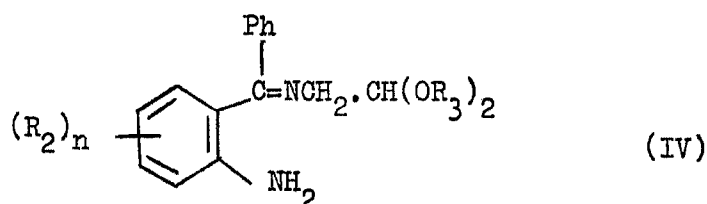
5 Conforme a la acilación antes mencionada, habitualmente se producen los correspondientes compuestos monoacilados, representados por la fórmula general (I) en la que X es un átomo de hidrógeno. Pero, bajo condiciones de reacción más rigurosas, tales como temperatura elevada, tiempo de reacción prolongado, un gran exceso de reactivo, etc. se produce el compuesto diacilado correspondiente, representado por la fórmula general (I) en la que X es un grupo acilo representado por la fórmula  
10 la  $-COR_1$  ( $R_1$  tiene el mismo significado anterior.)

Además, si se desea, la reducción de un compuesto (I), en donde  $R_2$  es un grupo nitro, proporciona un compuesto (I) en donde  $R_2$  es un grupo amino, y la acilación de un compuesto (I) en donde  $R_2$  es un grupo amino, da un compuesto (I) en donde  $R_2$  es un grupo acilamino representado por la fórmula  $-NHCOR_1$  ( $R_1$  tiene el mismo significado antes mencionado).

15 Esta reducción se efectúa utilizando medios convencionales per se (Por ejemplo, reducción catalítica, o reducción con un metal como Zn, Fe, Ni ó Sn).

20 El compuesto objeto (I), se aísla fácilmente o se purifica por medios conocidos per se (por ejemplo, extracción, destilación, cromatografía, etc.).

25 El compuesto (II), el compuesto de partida de la presente Invención, puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (IV).





389890

17  
5 (en donde  $R_3$  representa un grupo alcoholo inferior, y  $n$ ,  $R_2$  y Ph tienen el mismo significado antes mencionado) a una reacción de cierre de anillo, en presencia de cloruro de hidrógeno alcohólico, bajo reflujo. El compuesto (II) puede ser producido, también, según los medios descritos en Journal of Chemical Society, 3914 (1953).

10 Los compuestos (I) así obtenidos, tienen acciones eficaces antitricomonas y antiúlceras, con toxicidad sumamente baja. Con respecto a la acción antiúlceras, - los compuestos pueden tratar eficazmente úlceras de diversos tipos (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera intestinal, etc.) y, además, los compuestos pueden prevenir las úlceras, particularmente las causadas por agentes anti-inflamatorios, y, por consiguiente, se recomienda administrar los agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, Fenilbutazona, Indometacina, Ibufenac), - con los compuestos presentes, al objeto de prevenir las úlceras causadas por los agentes anti-inflamatorios.

15  
20 Por tanto, los compuestos (I) son útiles como medicamentos tales como agentes antitricomonas, agentes antiúlceras o medicamentos preventivas contra úlceras, en particular, las causadas por agentes anti-inflamatorios.

25 Cuando se emplean los compuestos (I) como agentes anti-úlceras y/o medicamentos para tratar o prevenir las úlceras, en particular las causadas por agentes anti-inflamatorios, o se emplean como agentes anti-tricomonas y/o medicamentos para tratar la tricomoniasis, estos compuestos se administran per se, o en forma de una composición farmacéuticamente aceptable, en mezcla con exci-

30

17 M



389890

pientes o coadyuvantes adecuados y convencionales.

La composición farmacéutica puede tomar la forma de tableta, o tableta vaginal, gránulos, polvos, cápsulas, supositorios o pomada, y puede administrarse por vía oral o parenteral.

5

Como agente antiúlceras o medicamento preventivo contra las úlceras, en particular las causadas por agentes anti-inflamatorios, las dosis diarias habituales de los presentes compuestos están comprendidas en el intervalo de unos 50 mg a 1 g, aproximadamente, para seres humanos adultos.

10

Como agente antitricomonas, las dosis diarias habituales de los presentes compuestos, están comprendidas en el intervalo de unos 10 mg a 1 g, aproximadamente, para seres humanos adultos.

15

Para explicar aún más la presente Invención, se proporcionan las Referencias y Ejemplos siguientes, en donde la palabra "parte(s)" se basa en peso, a menos que se indique de otra forma, y la relación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la existente entre "gramo(s)" y "mililitro(s)".

20

Referencia 1

Se calienta a reflujo, durante 1 hora, una solución de 1 parte de 2-amino-5-cloro- $\alpha$ -fenilbencilidena aminoacetaldehído, dietil-acetal, en 10 partes en volumen de cloruro de hidrógeno etanólico al 10% en peso.

25

Se concentra la mezcla de reacción y los cristales resultantes se recogen por filtración. Los cristales se lavan con acetona y se recristalizan en alcohol

30

17 MA



389890

etílico-éter etílico, obteniéndose el clorhidrato de 3-amino-6-cloro-4-fenilquinoleína, en forma de cristales amarillos que funden a 248 - 249°C.

5

El tratamiento del clorhidrato con hidróxido amónico al 10% en peso, seguido de recristalización en éter etílico-n-hexano, proporciona la 3-amino-6-cloro-4-fenilquinoleína en forma de agujas incoloras que funden a 161 - 162°C.

10

Referencia 2.

15

Se trata 2-amino-5-nitro- $\alpha$ -fenilbecilidenaminoacetaldehído, dietil-acetal, de forma semejante a la anterior de la Referencia 1, con lo que se obtiene el clorhidrato de 3-amino-6-nitro-4-fenil-quinoleína, en forma de finos cristales que funden a 235-242°C. El tratamiento del clorhidrato con hidróxido amónico al 10% en peso, seguido de recristalización en benceno, proporciona 3-amino-6-nitro-4-fenilquinoleína, en forma de escamas amarillas (con 1/2 mol de benceno de cristalización) que funden a 155 - 157°C.

20

Referencia 3.

25

(1) A una solución de 5,2 partes de 2-amino-5-cloro-4'-metoxi-benzofenona en una mezcla de 100 partes en volumen de acetona y 40 partes en volumen de ácido clorhídrico al 20% en peso, se añaden 2,3 partes de ácido metazónico.

30

La mezcla se deja en reposo a temperatura ambiente durante la noche y los cristales que resultan se recogen por filtración. Por recristalización en acetona

17



389890

se obtiene 5-cloro-2-(2-nitroetilidenamino)-4'-metoxiben-  
zofenona, en forma de agujas amarillas que funden a 209 -  
210°C. (con descomposición).

5 (2) Una solución de 5,2 partes de 5-cloro-2-(2-  
nitroetilidenamino)-4'-metoxibenzofenona en mezcla de 8  
partes en volumen de metilato sódico 2M en metanol y 52  
partes en volumen de alcohol metílico se deja en reposo  
a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el di-  
solvente y se añade agua al residuo. Los cristales resul-  
10 tantes se recrystalizan en alcohol etílico obteniéndose  
6-cloro-3-nitro-4-(p-metoxifenil)quinoleína, en forma de  
cristales que funden a 168 - 169°C.

15 (3) Una mezcla de 4,6 partes de 6-cloro-3-nitro-  
-4-(p-metoxifenil)quinoleína, 90 partes en volumen de áci-  
do clorhídrico concentrado y 10,5 partes de cloruro estanno-  
so, se calienta a 95 - 100°C durante 1 hora. La mezcla de  
reacción se neutraliza con hidróxido sódico y se extrae  
con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua, se  
seca sobre sulfato sódico y se evapora después. Los cris-  
20 tales residuales se recrystalizan en acetato de etilo, ob-  
teniéndose 3-amino-6-cloro-4-(p-metoxifenil)quinoleína,  
en forma de prismas incoloros que funden a 167 - 168°C.

De forma semejante a la de las Referencias an-  
teriores, se producen los compuestos de partida siguien-  
25 tes:

3-amino-6-bromo-4-fenilquinoleína;

P.F. 177 a 178°C

3-amino-6-yodo-4-fenilquinoleína;

P.F. 200 a 201°C

30 3-amino-6-cloro-4-(2-clorofenil)quinoleína;

P.F. 157 a 158,5°C



389890

3-amino-6-metil-4-fenilquinoleína;

P.F. 135 a 136°C

3-amino-6-metoxi-4-fenilquinoleína;

P.F. 131 a 132°C

5

3-amino-6,7-dimetoxi-4-fenilquinoleína;

P.F. 176 a 177°C

3,6-diamino-4-fenilquinoleína;

P.F. 218 a 219°C

Ejemplo 1.

10

Una mezcla de 10 partes en volumen de anhídrido acético y 3,8 partes de 3-amino-6-cloro-4-fenilquinoleína, se calienta en un baño de agua hirviendo para preparar una solución y se deja en reposo a temperatura ambiente. Después de enfriar, se añaden a la mezcla 40 partes en volumen de agua hirviendo, y los cristales que resultan se recogen por filtración.

15

Por recristalización en acetona-benceno se obtienen 4,2 partes de 3-acetamido-6-cloro-4-fenilquinoleína en forma de prismas incoloros que funden a 200 - 202°C.

20

Ejemplo 2.

Una solución de 5 partes de 3-amino-6-cloro-4-fenilquinoleína en 20 partes en volumen de ácido fórmico, se calienta a reflujo durante una hora. Después de evaporar el disolvente, se añaden al residuo unas 150 partes en volumen de agua, y los cristales que resultan se recogen por filtración.

25

La recristalización en acetona-éter etílico proporciona 6-cloro-3-formamido-4-fenilquinoleína, en forma de láminas incoloras que funden a 149-150°C.

30

17M



389890

## Ejemplo 3.

5 A una solución de 0,26 partes de 3-amino-6-cloro-4-fenilquinoleína en 2 partes en volumen de piridina, se añadem 0,16 partes en volumen de cloruro de ácido isovalérico, con agitación y enfriando con hielo, y la mezcla total se agita durante otras 4 horas. A la mezcla de reacción se añaden 10 partes en volumen de agua, y los cristales que resultan se recogen por filtración.

10 La recristalización en éter isopropílico proporciona 6-cloro-3-isovaleroilamido-4-fenilquinoleína, en forma de láminas incoloras que funden a 123-125°C.

## Ejemplo 4.

15 A una solución de 0,26 partes de 3-amino-6-cloro-4-fenilquinoleína en 2 partes en volumen de cloroformo y 0,4 partes en volumen de trietilamina, se añaden, gota a gota, 0,3 partes en volumen de cloruro de fenacetilo, con agitación, y enfriamiento con hielo, y la mezcla total se agita durante otras 2 horas. La capa de cloroformo se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, y después se seca sobre sulfato sódico. Una vez evaporado el disolvente, los cristales residuales se recristalizan en acetona-éter isopropílico, obteniéndose la 6-cloro-4-fenil-3-fenilacetamidoquinoleína, en forma de agujas incoloras que funden a 165-167°C.

## 25 Ejemplo 5.

25 A una solución de 0,26 partes de 3-amino-6-cloro-4-fenilquinoleína en 2 partes en volumen de piridina, se añade 1 parte en volumen de anhídrido trifluoroacético, con agitación y enfriando con hielo, y la mezcla total se agita durante otros 30 minutos. Se añade agua a la

17 MAY.



389890

mezcla de reacción y los cristales que resultan se reco-  
gen por filtración y se recristalizan en éter isopropíli-  
co, obteniéndose la 6-cloro-4-fenil-3-trifluoroacetamido-  
quinoleína en forma de agujas incoloras que funden a 174-  
175°C.

5

Ejemplo 6.

Una mezcla de 0,26 partes de 3-amino-6-cloro-4-fe-  
nilquinoleína, 2 partes en volumen de anhídrido acético  
y 0,2 partes de acetato sódico anhidro, se calienta a re-  
flujo durante 10 horas. Una vez terminada la reacción,  
se añaden 20 partes en volumen de agua hirviendo, y se -  
recogen cristales por filtración. La recristalización en  
alcohol etílico proporciona 6-cloro-3-diacetilamino-4-fe-  
nilquinoleína, en forma de láminas de color pardo, que fun-  
den a 165-166,5°C.

10

15

De forma semejante a la de los Ejemplos anterio-  
res, se producen los compuestos siguientes:

3-acetamido-6-nitro-4-fenilquinoleína;

láminas amarillas, P.F. 203 a 204°C

20

3-diacetilamino-6-nitro-4-fenilquinoleína;

láminas pardo-amarillentas, P.F. 214 a 217°C.

3-acetamido-6-metil-4-fenilquinoleína;

láminas incoloras, P.F. 192°C.

25

3-acetamido-6-cloro-4-(2-clorofenil)quinoleína;

Prismas incoloros, P.F. 201 a 202°C.

3-acetamido-6-cloro-4-(4-metoxifenil)quinoleína;

agujas incoloras, P.F. 194°C

3-acetamido-6-bromo-4-fenilquinoleína;

prismas amarillo pálido, P.F. 208 a 209°C

30

3-acetamido-6-iodo-4-fenilquinoleína;

escamas amarillas, P.F. 213 a 214°C



389890

- 3-acetamido-6-metoxi-4-fenilquinoleína;  
primas incoloros, P.F. 155 a 156°C
- 3-acetamido-6,7-dimetoxi-4-fenilquinoleína;  
agujas incoloras, P.F. 202 a 203°C
- 5 6-cloro-3-propionamido-4-fenilquinoleína;  
agujas incoloras, P.F. 143 a 144°C
- 6-cloro-3-palmitoilamido-4-fenilquinoleína;  
agujas incoloras, P.F. 98 a 99°C
- 10 6-cloro-3-(p-clorofenilacetamido)-4-fenilquinoleína;  
agujas incoloras, P.F. 153 a 154°C
- 6-cloro-3-cloroacetamido-4-fenilquinoleína;  
agujas incoloras, P.F. 156 a 157°C
- 6-cloro-3-dicloroacetamido-4-fenilquinoleína;  
prismas incoloros, P.F. 135 a 136°C
- 15 6-cloro-4-fenil-3-tricloroacetamidoquinoleína;  
agujas incoloras, P.F. 137 a 138°C.

Ejemplo 7.

A una solución de 15,3 partes de 3-acetamido-6-ni-  
tro-4-fenilquinoleína en una mezcla de 180 partes en vo-  
lumen de ácido acético y 40 partes en volumen de agua, se  
añaden, en porciones, 10,7 partes de polvo de zinc, con  
agitación, con lo que tiene lugar una reacción exotérmi-  
ca. Después de agitar durante otra hora, se concentra la  
mezcla a presión reducida y se alcaliniza por adición de  
solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla que resulta  
se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava  
con agua y se seca sobre sulfato sódico. La evaporación  
del disolvente y la recristalización del residuo en meta-  
nol, proporciona 3-acetamido-6-amino-4-fenilquinoleína,  
en forma de agujas de color pardo pálido, que funden a  
198 - 199°C.

389890

26 OCT 1970



Ejemplo 8.

La acetilación de 3-acetamido-6-amino-4-fenilquinoleína con anhídrido acético, de la manera habitual, proporciona 3,6-diacetamido-4-fenilquinoleína, en forma de cristales. La recristalización en dimetilformamida-agua, proporciona prismas de color anaranjado pálido que funden a 273 - 274°C.

Ejemplo 9.

La acetilación de 3,6-diamino-4-fenilquinoleína con anhídrido acético, proporciona 3,6-diacetamido-4-fenilquinoleína, que es idéntica al producto preparado en el Ejemplo 8.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el día 4 de Abril de 1.970 bajo el Número - 28850/1970, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

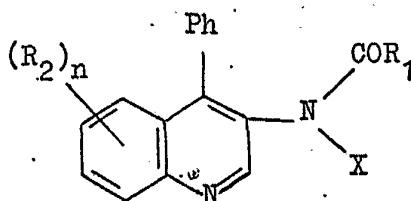
- REIVINDICACIONES -

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:

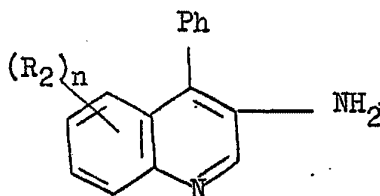
1.- Un método para la producción de un compuesto representado por la fórmula general

*ME*

3898920



5  
 10  
 15  
 en donde,  $R_1$  representa hidrógeno, alcohol o grupo - alcohol que está sustituido o no sustituido,  $X$  representa hidrógeno, ó un grupo acilo representado por la fórmula  $-COR_1$  ( $R_1$  tiene el mismo significado antes citado),  $R_2$  representa halógeno, trifluorometilo, alcohol, alcoxi, nitro, amino ó un grupo acilamino representado por la fórmula  $-NHCOR_1$  ( $R_1$  tiene el mismo significado antes mencionado),  $n$  es un entero de 1 a 4, y  $Ph$  es un grupo fenilo que está sustituido o no sustituido, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general



20  
 ( donde  $n$ ,  $R_2$  y  $Ph$  tienen el significado antes Mencionado) con un agente acilante, y, si se desea, una posterior reducción cuando  $R_2$  es nitro, y/o por posterior acilación cuando  $R_2$  es amino.

25  
 2.- Un método para la producción de derivados de la quinoleína.

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

ME

389890 25 OCT



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

Madrid, 28 OCT. 1979

P.A.

5

*ME*

Alberto de Eizaburu  
Por Fodex