

401024



PATENTE DE INVENCION  
Ref: Case 600-6427/I  
3700/RA/HW

Inventor: CO7D//AG1K

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
QUINOLINA.

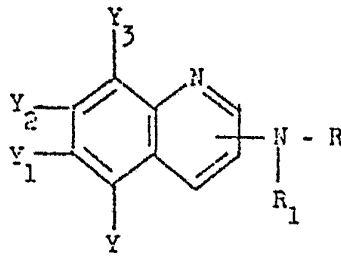
=====

*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

=====

Esta invención se relaciona con un  
procedimiento para la producción de derivados de quino-  
lina.

5                    Esta invención proporciona particular-  
mente un procedimiento para la producción de compuestos  
de fórmula I,



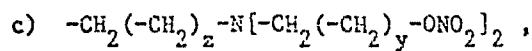
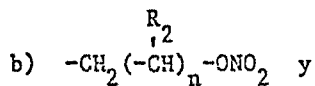
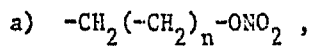
I

en donde o Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son iguales o diferentes, y cada una signi-  
 fica un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un  
 radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,  
 con la condición de que por lo menos dos de Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>  
 e Y<sub>3</sub> signifiquen un átomo de hidrógeno, y de que  
 cuando una de Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> significa un átomo de  
 flúor, cloro o bromo, entonces los demás símbolos  
 signifiquen un átomo de hidrógeno,

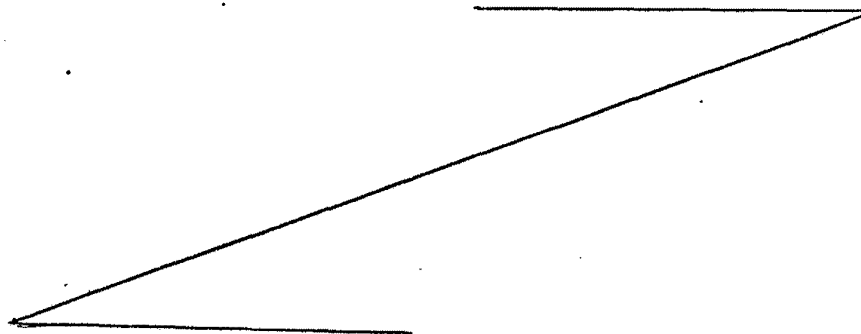
o Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> juntas significan un radical metilenodioxí  
 y cada una de

Y e Y<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, y

o (i) R significa un radical seleccionado del grupo que con-  
 siste de



en donde R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un  
 radical  $-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$  o  $-(\text{CH}_2)_x\text{ONO}_2$ ,





en donde m significa 0 a 4,

x significa 1 a 4,

n significa 1 a 6, preferentemente 3 a 5,

y significa 1 a 4 y

z significa 1 a 4, y

5

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical definido en la sección a) precedente,

con la condición de que

10

1) cuando R significa un radical definido en la sección b) o c) precedente,  $R_1$  tenga un significado que no sea un radical definido en la sección a) precedente,

2) la suma de n y m no exceda 6,

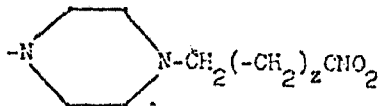
15

3) la suma de n y x no exceda 7,

4) en cualquier radical definido en la sección b) precedente que se halle presente, solamente un sustituyente  $R_2$  tenga un significado que no sea un átomo de hidrógeno,

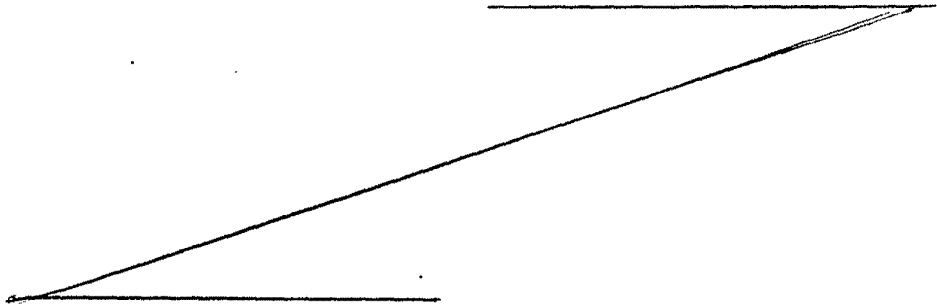
20

o (ii) R y  $R_1$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical de fórmula II,



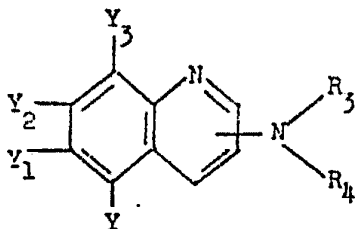
II

en donde z tiene el significado arriba indicado,





y yoduros de alquilo 1-C<sub>1-3</sub> de los mismos,  
 caracterizado porque se nitra un compuesto hidroxí correspondiente  
 de fórmula III,



III

en donde Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> tienen los significados  
 arriba indicados, y

5

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado como R y R<sub>1</sub>,  
 respectivamente, tal como se definen más  
 arriba,

excepto de que cada grupo -ONO<sub>2</sub> en R y R<sub>1</sub> es  
 reemplazado por un grupo hidroxí en R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>,

10

o un yoduro de alquilo 1-C<sub>1-3</sub> del mismo.

El procedimiento es una reacción de nitración de tipo  
 conocido y puede llevarse a cabo empleando agentes de nitración que  
 se comportan como si actuaran de fuente de ion nitronio.

15

Tales reactivos incluyen el ácido nítrico en presencia de  
 un anhídrido de ácido carboxílico, conteniendo preferentemente de  
 3 a 8 átomos de carbono, nitrato cúprico en presencia de anhídrido  
 de ácido acético, y ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico.  
 El procedimiento se efectúa preferentemente con ácido nítrico en  
 presencia de anhídrido acético. El procedimiento se efectúa con-  
 venientemente en un disolvente orgánico, p.ej. un ácido carboxílico  
 inferior, preferentemente ácido acético, o alternativamente  
 empleando un exceso de anhídrido de ácido carboxílico, cuando éste

20

401024

- 5 -

600-6427/3



es un componente del reactivo de nitración. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de  $-70$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $-5$  a  $+20^{\circ}\text{C}$ .

Como podrán apreciar los expertos en la materia, también puede emplearse como agente de nitración en el procedimiento, aunque por lo general no es el agente preferido, una mezcla de un nitrato de metal adecuado, tal como nitrato cúprico, de sodio o de plata, preferentemente nitrato de plata, y un cloruro de diéster fosfórico o tiosfosfórico de fórmula IV,



en donde W significa un átomo de oxígeno o de azufre, y  $\text{R}_5$  significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente el radical etilo.

En este caso el procedimiento se efectúa preferentemente a una temperatura de  $20$  a  $80^{\circ}\text{C}$  y los disolventes adecuados incluyen la acetona y el acetonitrilo. Como ya se ha indicado anteriormente, este método de efectuar el procedimiento no es el preferido, aunque puede emplearse convenientemente en las situaciones más simples, como cuando  $\text{R}_1$  es hidrógeno y R tiene un significado que no sea el de la sección b) arriba definida.

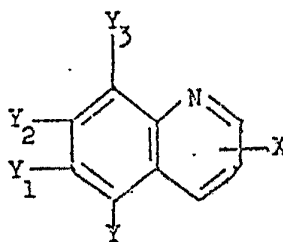
Los compuestos resultantes de la invención pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. De ser necesario, las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido en la forma convencional, y viceversa. Al convertir las formas de sal de adición de ácido en formas de base libre, también es conveniente emplear un sistema regulador, p. ej. un sistema que comprende una



mezcla 1:1 molar de ácido acético y acetato de sodio.

Los compuestos de fórmula III y los yoduros de alquilo  $1-C_{1-3}$  de los mismos, empleados como materiales iniciales, pueden producirse mediante procedimientos caracterizados porque

5 c) se reacciona un compuesto de fórmula V,



V

en donde Y,  $Y_1$ ,  $Y_2$  e  $Y_3$  tienen los significados

arriba indicados, y

X significa un átomo de cloro o bromo, o un radical  $-WQ$ ,

10 en donde W tiene el significado

arriba indicado, y

Q significa un radical alquilo, fenilo o bencilo,

o un yoduro de alquilo  $1-C_{1-3}$  del mismo,

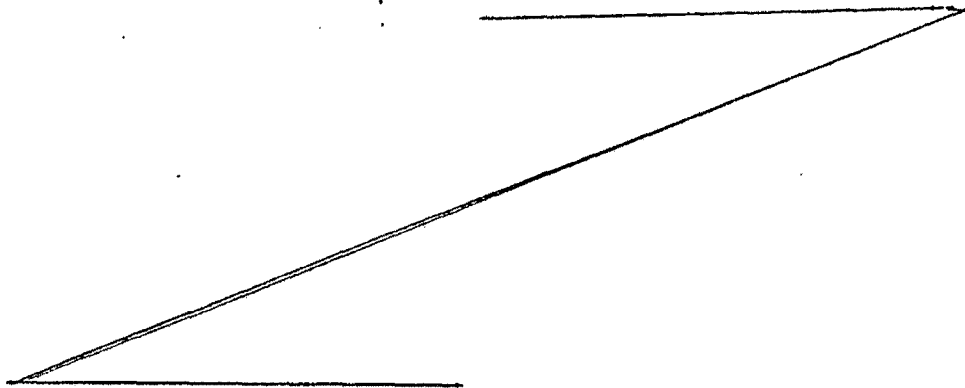
15 con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados,

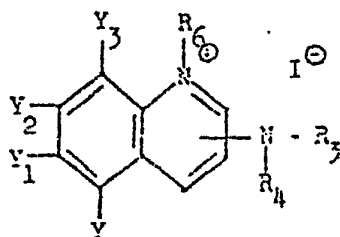
o d) se produce un compuesto de fórmula III',



401024

- 7 -

600-6427/I



III'

en donde Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> tienen los significados  
arriba indicados,

mediante reacción de un compuesto de fórmula III, arriba  
indicada, con un yoduro de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

5 El procedimiento c) se lleva a cabo convenientemente a una  
temperatura de 30 a 180°C, preferentemente 60 a 160°C, y en un disol-  
vente orgánico inerte, tal como un disolvente aromático, p.ej.  
benceno, o un alcohol inferior, p.ej. isopropanol. Alternativamente  
puede emplearse un exceso del compuesto de fórmula VI, cuando éste es  
10 líquido bajo las condiciones de la reacción, para proporcionar un  
medio de reacción. Asimismo, cuando los componentes de la reacción  
son sólidos, el procedimiento puede llevarse a cabo mediante fusión  
de los componentes de la reacción en ausencia de un medio líquido.  
El procedimiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de un  
15 agente ligador de ácidos, p.ej. carbonato de sodio.

El procedimiento d) se lleva a cabo convenientemente a  
una temperatura de 20 a 100°C, preferentemente a la temperatura de  
reflujo del medio de reacción, y en un disolvente orgánico inerte.  
Sin embargo, alternativamente puede usarse un exceso del yoduro de  
20 alquilo para proporcionar el medio de la reacción.

Los compuestos resultantes pueden aislarse y purificarse  
usando técnicas convencionales. De ser necesario, las formas de base  
libre de los compuestos pueden convertirse en formas de sal de  
adición de ácido en forma convencional, y viceversa.

401024



Los compuestos de fórmulas V y VI son conocidos o pueden producirse en forma convencional a partir de materiales disponibles. Los yoduros de alquilo 1-C<sub>1-3</sub> de los compuestos de fórmula V pueden producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula V, arriba indicada, con un yoduro de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. El procedimiento puede llevarse a cabo en la misma forma como el procedimiento d) descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmulas I y III poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad reductora de la presión sanguínea, demostrada al aplicarse en forma intravenosa al perro anestesiado en el experimento del vaso sanguíneo canulado, y una actividad anti-anginosa, demostrada por su producción de una dilatación coronaria en el perro anestesiado al aplicarse en forma intravenosa y medirse el flujo de sangre a través de la rama descendiente anterior de la arteria coronaria izquierda.

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmulas I y III está indicado como agentes para la reducción de la presión sanguínea, p.ej. agentes hipotensivos y anti-hipertensivos, y como agentes anti-anginosos. Una dosificación diaria adecuada indicada para el uso indicado de reducción de la presión sanguínea es de aprox. 16 a 500 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 4 a aprox. 250 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada. Una dosificación diaria indicada para el uso anti-anginoso indicado es de 16 a 500 mg, pro re nata. Para el uso anti-anginoso profiláctico una dosificación diaria adecuada indicada es idéntica a la arriba indicada para el uso de reducción de la presión sanguínea. Los compuestos de fórmula I son los preferidos con respecto a la actividad anti-anginosa.

401024

- 9 -

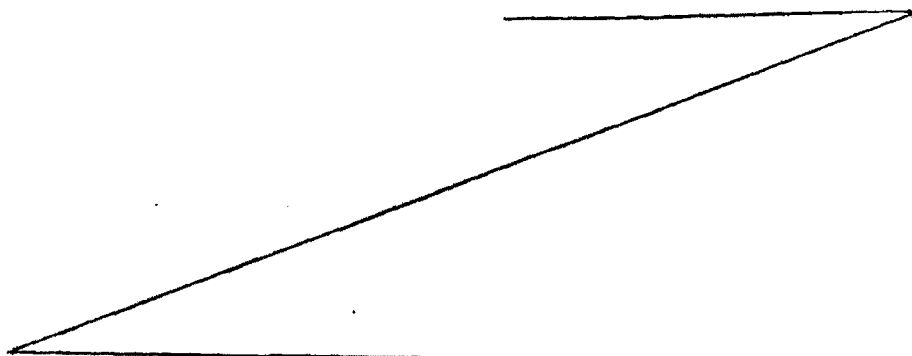
600-6427/1



Los compuestos de fórmulas I y III también poseen una actividad anti-arrítmica, demostrada mediante registros poligráficos al aplicarse en forma intravenosa al perro anestesiado, al que se le aplica ouabaina hasta la aparición de latidos ectópicos ventriculares que se presentan constantemente, y luego se le aplica el compuesto de ensayo cada dos minutos hasta que la arritmia se revierte al ritmo del seno. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes anti-arrítmicos. Una dosificación diaria adecuada es de 16 a 500 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de 4 a 250 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

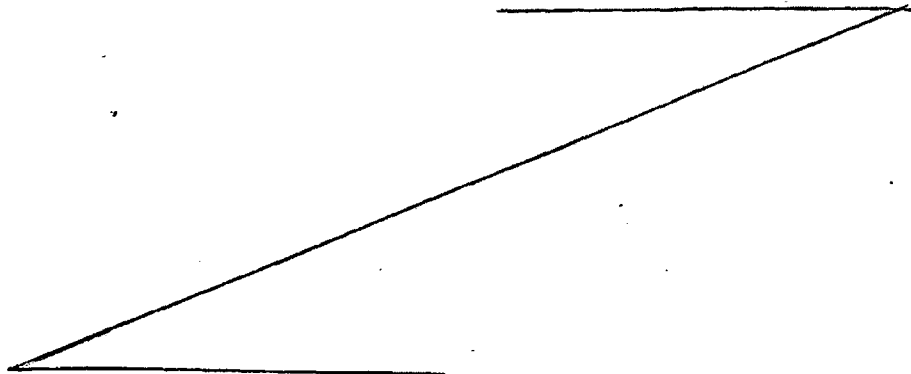
-Los compuestos de los Ejemplos 4 z-1), 4 z-9 y 3 a) también poseen actividad vasodilatadora periférica, demostrada en perros mediante el experimento del vaso sanguíneo canulado después de la aplicación intravenosa de los compuestos, y, por lo tanto, su uso está indicado como vasodilatadores periféricos. Una dosificación diaria adecuada indicada es igual a la indicada anteriormente para el uso hipotensivo.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente, p.ej. en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes convencionales, tales





como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos convencionales, p.ej. diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, p.ej. almidón y ácido alginico, aglutinantes, p.ej. almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, p.ej. estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden revestirse mediante técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y adsorción en el conducto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes convencionales empleados para la preparación de tales composiciones, p.ej. agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, p.ej. carbonato de calcio, fosfato de calcio y caclín. Las composiciones farmacéuticas preferidas son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.





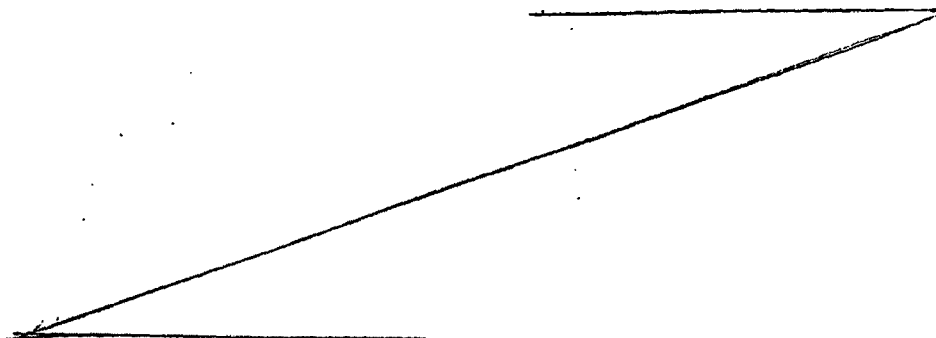
Los compuestos de fórmulas I y III pueden usarse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, cuyas formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Las sales adecuadas incluyen las sales de ácidos minerales, p.ej. clorhidrato, hidronitrato y sulfato, y las sales de ácidos orgánicos, p.ej. metanosulfonato, maleato y fumarato.

Una formulación representativa es una tableta preparada mediante las técnicas convencionales de elaboración de tabletas y que contiene los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>
Compuesto de fórmula I o III, p.ej. nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-7-metoxi-quinolina	50
15 Trágacanto	10
Lactosa	197,5
Almidón de maíz	25
Talco	15
Estearato de magnesio	2,5

Por lo general, las composiciones pueden adaptarse ya sea para uso oral o parentérico, y pueden contener, p.ej., de 1 al 90 %, generalmente del 3 al 40 %, del ingrediente activo, en asociación con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El compuesto preferido de fórmula I es el indicado en la formulación representativa que antecede.





Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1: Dinitrato de 2-[3-Bis(2-hidroxietyl)aminopropil] aminoquinolina

a) 2-[3-Bis(2-hidroxietyl)aminopropil] aminoquinolina  
[procedimiento c)]

5

Una mezcla de 5,05 g de 2-cloroquinolina, 5,5 g de bis(2-hidroxietyl)aminopropilamina y 3,0 g de carbonato de sodio se calienta en 20 cc de isopropanol hirviendo al reflujo durante 24 horas. La mezcla de la reacción se filtra luego, el disolvente se separa en vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de 2-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil] aminoquinolina.

10

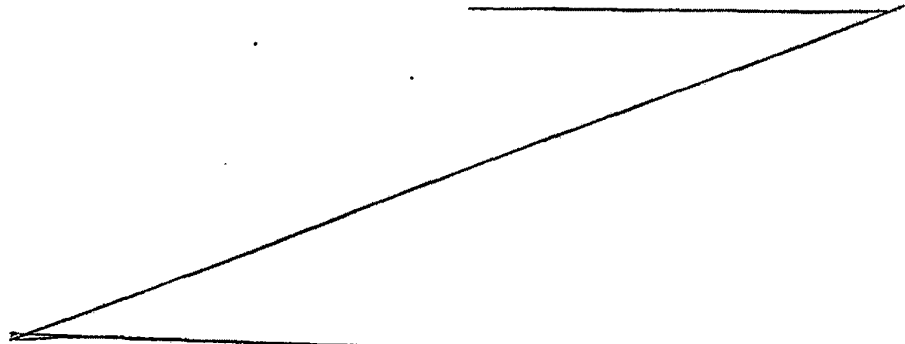
b) Dinitrato de 2-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil] aminoquinolina

15

Una solución de 5,0 g de 2-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil] aminoquinolina en 5,0 g de ácido acético glacial se añade lentamente a una mezcla agitada y enfriada (-5°C) de 15,0 cc de anhídrido acético y 5,0 cc de ácido nítrico al 90 %. Se sigue agitando durante 20 minutos después de la adición y se añaden 500 cc de éter dietílico para obtener un aceite, el que se trata con un exceso de solución acuosa de amoníaco, enfriada (0°C). La mezcla resultante se extrae con etilacetato, la fase orgánica se seca y se concentra en vacío para obtener un aceite, el que se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno en etanol. La adición de éter dietílico proporciona un sólido, el que se recristaliza de metanol/éter dietílico para obtener dinitrato de

20

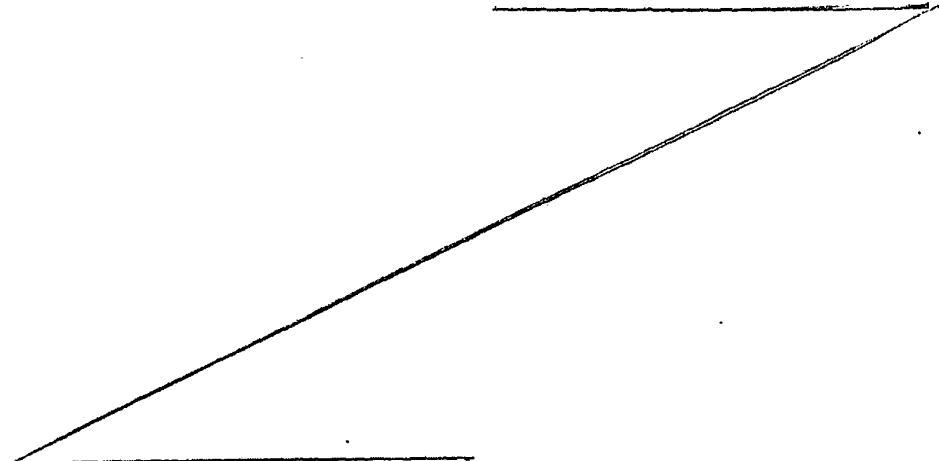
25





2-[3-bis(2-hidroxietil)aminopropil]aminoquinolina, en forma de diclorhidrato, con un P.F. de 112°C (descomp.).

EJEMPLO 2:

- Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 y empleando
- 5 materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:
- a) 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacino]quinolina [compuesto III],
  - b) nitrato de 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacino]quinolina, forma de diclorhidrato, P.F. 263°C (descomp.),
  - 10 c) 2-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetoxi-quinolina, P.F. 127-128°C [compuesto III],
  - d) nitrato de 2-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetoxi-quinolina, forma de fumarato, P.F. 150-152°C,
  - e) 2-(2,3-dihidroxiopropil)aminoquinolina [compuesto III],
  - 15 f) dinitrato de 2-(2,3-dihidroxiopropil)aminoquinolina, forma de maleato, P.F. 124°C (descomp.),
  - g) 2-(5-hidroxipentil)aminoquinolina [compuesto III],
  - h) nitrato de 2-(5-hidroxipentil)aminoquinolina, forma de clorhidrato, P.F. 118,5-120°C,
  - 20 i) 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacino]-6,7-dimetoxi-quinolina, P.F. 176-177°C [compuesto III],
  - j) nitrato de 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacino]-6,7-dimetoxi-quinolina, en forma de dihidroclorato, P.F. 223-226°C (descomp.).
- 



EJEMPLO 3: Dinitrato de 4-[3-Bis(2-hidroxietyl)aminopropil] aminoquinolina

a) 4-[3-Bis(2-hidroxietyl)aminopropil]aminoquinolina  
[procedimiento c)]

5 Una mezcla de 5,0 g de 4-cloroquinolina, 7,2 g de bis(2-hidroxietyl)aminopropilamina, 3,0 g de carbonato de sodio y 25 cc de isopropanol se calienta en un recipiente de presión a 150°C durante 17 horas. La mezcla resultante se diluye con cloroformo, se filtra y se purifica mediante filtración sobre gel de sílice para obtener un aceite de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]aminoquinolina, el que al ser tratado con ácido maleico proporciona la forma de dimaleato con un P.F. de 133-134°C.

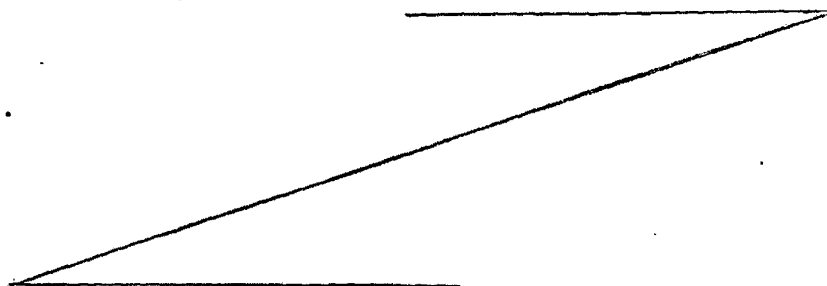
b) Dinitrato de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]aminoquinolina  
15 Una solución de 5,0 g de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]aminoquinolina en 5,0 g de ácido acético glacial se añade lentamente a una mezcla de 15 cc de anhídrido acético y 5,0 cc de ácido nítrico al 90 %, con agitación, a -5°C. La mezcla resultante se deja calentar hasta +5°C y después de reposar 20 durante 5 minutos más se trata con un exceso de solución de amoníaco, acuosa, helada, y luego se extrae con cloruro de metileno para obtener un aceite ambarino, el que se disuelve en 5,0 cc de etanol y se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno en etanol. La adición de éter dietílico proporciona un sólido, el que 25 se recristaliza de metanol/éter dietílico para obtener



dinitrato de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]aminoquinolina,  
forma de diclorhidrato, con un P.F. de 125°C (descomp.).

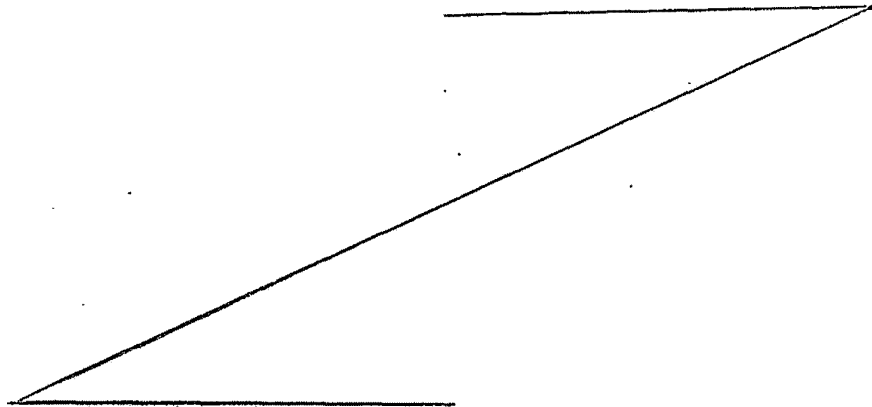
EJEMPLO 4:

- Procediendo en forma análoga al Ejemplo 3 y empleando  
5 materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes,  
pueden obtenerse los compuestos siguientes:
- a) 4-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]quinolina [compuesto III],
  - b) nitrato de 4-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]quinolina,  
forma de dihidronitrato, P.F. 145°C (descomp.),
  - 10 c) 4-(5-hidroxiptentil)amino-6,7-dimetoxi-quinolina [compuesto III],
  - d) nitrato de 4-(5-hidroxiptentil)amino-6,7-dimetoxi-quinolina,  
forma de clorhidrato,
  - e) 4-(2,3-dihidroxiptetil)aminoquinolina [compuesto III],
  - f) dinitrato de 4-(2,3-dihidroxiptetil)aminoquinolina,  
15 forma de clorhidrato,
  - g) 4-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-6,7-dimetoxi-quinolina  
[compuesto III],
  - h) nitrato de 4-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-6,7-dimetoxi-  
quinolina, forma de dimaleato, P.F. 134-135°C (descomp.),
  - 20 i) 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-6,7-dimetoxi-  
quinolina [compuesto III],
  - j) dinitrato de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-6,7-  
dimetoxi-quinolina (como aceite), espectro de resonancia  
magnética nuclear  $\text{OCH}_3$  simplete  $\delta$  4,00, 4,05 p.p.m.,  
25  $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$  triplete  $\delta$  4,55 p.p.m.,  $-\text{NH}$  simplete ancho  
 $\delta$  4,62 p.p.m.,





- k) 2-(5-hidroxipentil)amino-6-metoxi-quinolina, P.F. 111-113,5°C  
[compuesto III],
- l) nitrato de 2-(5-hidroxipentil)amino-6-metoxi-quinolina,  
forma de maleato, P.F. 123,5-124,5°C,
- 5 m) 2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-6-metoxi-quinolina,  
P.F. 126-127°C [compuesto III],
- n) nitrato de 2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-6-metoxi-  
quinolina, forma de maleato, P.F. 131-132°C (descomp.),
- o) 2-[3-bis(hidroxietyl)aminopropil]amino-6-metoxi-quinolina,  
10 P.F. 97-98,5°C [compuesto III],
- p) dinitrato de 2-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-  
6-metoxi-quinolina, forma de dihidronitrato,  
P.F. 124-125°C (descomp.),
- q) 4-(5-hidroxipentil)amino-8-metoxi-quinolina,  
15 P.F. 138-140°C [compuesto III],
- r) nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-8-metoxi-quinolina,  
forma de hidronitrato, P.F. 149°C (descomp.),
- s) 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-8-metoxi-  
quinolina, P.F. 141-143°C [compuesto III],
- 20 t) dinitrato de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-  
8-metoxi-quinolina, forma de fumarato,  
P.F. 109-110°C (descomp.),
- u) 2-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-6,7-dimetoxi-  
quinolina, P.F. 38-90°C [compuesto III],





- v) dinitrato de 2-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-6,7-dimetoxi-quinolina, forma de fumarato, P.F. 128-130°C (descomp.),
- 5 w) 2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-6,7-dimetoxi-quinolina, P.F. 176-177°C [compuesto III],
- x) nitrato de 2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-6,7-dimetoxi-quinolina,
- y) 3-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]aminoquinolina [compuesto III],
- 10 z) dinitrato de 3-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]aminoquinolina (como aceite), espectro de resonancia magnética nuclear  $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$  triplete  $\sim \delta$  4,62 p.p.m.,  $-\text{NH}$  simplete ancho  $\sim \delta$  8,0 p.p.m., infrarrojo  $-\text{ONO}_2$  picos fuertes  $1280 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1640 \text{ cm}^{-1}$ ,
- 15 z-1) 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-7-cloro-quinolina, P.F. 105,5-107,5°C [compuesto III],
- z-2) dinitrato de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-7-cloro-quinolina, forma de triclorhidrato, P.F. 140-142°C (descomp.),
- 20 z-3) 4-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-7-cloro-quinolina, P.F. 119-121°C [compuesto III],
- z-4) nitrato de 4-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacino]-7-cloro-quinolina, forma de diclorhidrato, P.F. 150-151°C (descomp.),
- z-5) 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-6-metoxi-quinolina, forma de dimaleato, P.F. 144,5-146°C [compuesto III],
- 25



- z-6) dinitrato de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-  
6-metoxi-quinolina, P.F. 80-81°C,
- z-7) 4-(5-hidroxiptyl)amino-7-metoxi-quinolina,  
P.F. 139-140°C [compuesto III],
- 5 z-8) nitrato de 4-(5-hidroxiptyl)amino-7-metoxi-quinolina,  
forma de maleato, P.F. 144,5-146°C,
- z-9) 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-7-metoxi-quinolina,  
P.F. 103,5-106°C [compuesto III],
- z-10) dinitrato de 4-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino-  
10 7-metoxi-quinolina, forma de fumarato, P.F. 86-88°C,
- z-11) 4-(5-hidroxiptyl)amino-6-metoxi-quinolina [compuesto III],
- z-12) nitrato de 4-(5-hidroxiptyl)amino-6-metoxi-quinolina,  
forma de maleato, P.F. 88-90°C,
- z-13) 4-(5-hidroxiptyl)amino-7-cloro-quinolina [compuesto III],
- 15 z-14) nitrato de 4-(5-hidroxiptyl)amino-7-cloro-quinolina,  
forma de clorhidrato, P.F. 126-128°C,
- z-15) 4-(2,3-dihidroxiptyl)amino-7-cloro-quinolina  
[compuesto III],
- z-16) dinitrato de 4-(2,3-dihidroxiptyl)amino-7-cloro-quinolina,  
20 forma de maleato, P.F. 137-138°C (descomp.),
- z-17) 4-{N-metil-N-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]amino}-  
6,7-dimetoxi-quinolina, forma de fumarato,  
P.F. 94-95,5°C [compuesto III],
- z-18) dinitrato de 4-{N-metil-N-[3-bis(2-hidroxietyl)aminopropil]  
25 amino}-6,7-dimetoxi-quinolina, forma de fumarato
-



(como aceite), espectro de resonancia magnética nuclear

$N-CH_3$  simplete  $\sim \delta$  3,1 p.p.m.,  $-OCH_3$  simplete

$\sim \delta$  3,9 p.p.m.,  $-CH_2ONO_2$  triplete  $\sim \delta$  4,5 p.p.m.,

z-19) 4-{N-metil-N-[3-bis(2-hidroxi-etil)aminopropil]amino}quinolina  
5 [compuesto III],

z-20) dinitrato de 4-{N-metil-N-[3-bis(2-hidroxi-etil)aminopropil]  
amino}quinolina, forma de fumarato, P.F. 109-110°C.

EJEMPLO 5: Yoduro de nitrato de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-  
7-cloro-quinolina

10 a) Yoduro de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-7-cloro-quinolina  
[procedimiento c) o d)]

(i) [procedimiento c)]

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 3 a), pero empleando  
como material inicial en lugar de la 4-cloro-quinolina indicada,  
15 una cantidad aprox. equivalente de yoduro de 1-metil-4,7-  
dicloro-quinolina, se obtiene el compuesto del título con un  
P.F. de 209-211°C.

(ii) [procedimiento d)]

Una mezcla de 2.6 g de 4-(5-hidroxi-pentil)amino-7-  
20 cloro-quinolina y 20 cc de yoduro de metilo se calienta al reflujo  
durante 20 minutos. A la mezcla de la reacción enfriada se le  
añade éter dietílico seco con el fin de completar la cristalización,  
y los sólidos se recogen mediante filtración, se lavan 2 veces con  
éter dietílico y se secan en alto vacío para obtener el compuesto  
25 del título con un P.F. de 209-211°C.

b) Yoduro de nitrato de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-7-cloro-  
quinolina

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 3 b), pero  
empleando en lugar de 4-[3-bis(2-hidroxi-etil)aminopropil]amino-  
30 quinolina, una cantidad aprox. equivalente del producto de la  
Etapa a) precedente, se obtiene el compuesto del título con un  
P.F. de 184-186°C (descomp.).

EJEMPLO 6:

a) [procedimientos c) y d)]

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 5 a) (i) o (ii), pero empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

5 yoduro de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-6-metoxi-quinolina, yoduro de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-7-metoxi-quinolina, P.F. 210-212°C, y yoduro de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-8-metoxi-quinolina, P.F. 121-122°C.

10

b) Procediendo en forma análoga al Ejemplo 5 b) precedente, pero empleando en lugar de 4-(5-hidroxi-pentil)amino-7-cloro-quinolina, una cantidad aprox. equivalente de cualquiera de los compuestos indicados en la Etapa a) precedente, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

15 a) yoduro de nitrato de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-6-metoxi-quinolina, P.F. 132-133°C, b) yoduro de nitrato de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-7-metoxi-quinolina, P.F. 182-183°C, c) yoduro de nitrato de 1-metil-4-(5-hidroxi-pentil)amino-8-metoxi-quinolina, P.F. 49-51°C.

20

EJEMPLO 7: Nitrato de 4-(5-hidroxi-pentil)amino-6-metoxi-quinolina

1,30 g de 4-(5-hidroxi-pentil)amino-6-metoxi-quinolina se suspenden en acetona seca y se añaden por gotas 4,00 cc de dietil-fosforo-cloro-dibromo-ditionato, a temperatura ambiente.

25 La mezcla se agita durante 18 horas y se añaden 4,30 g de nitrato de plata en polvo, secado, en el transcurso de 15 minutos, a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita luego durante 2 horas. El nitrato de plata precipitado se separa mediante filtración y se lava con acetona seca. El filtrado se evapora hasta un

30

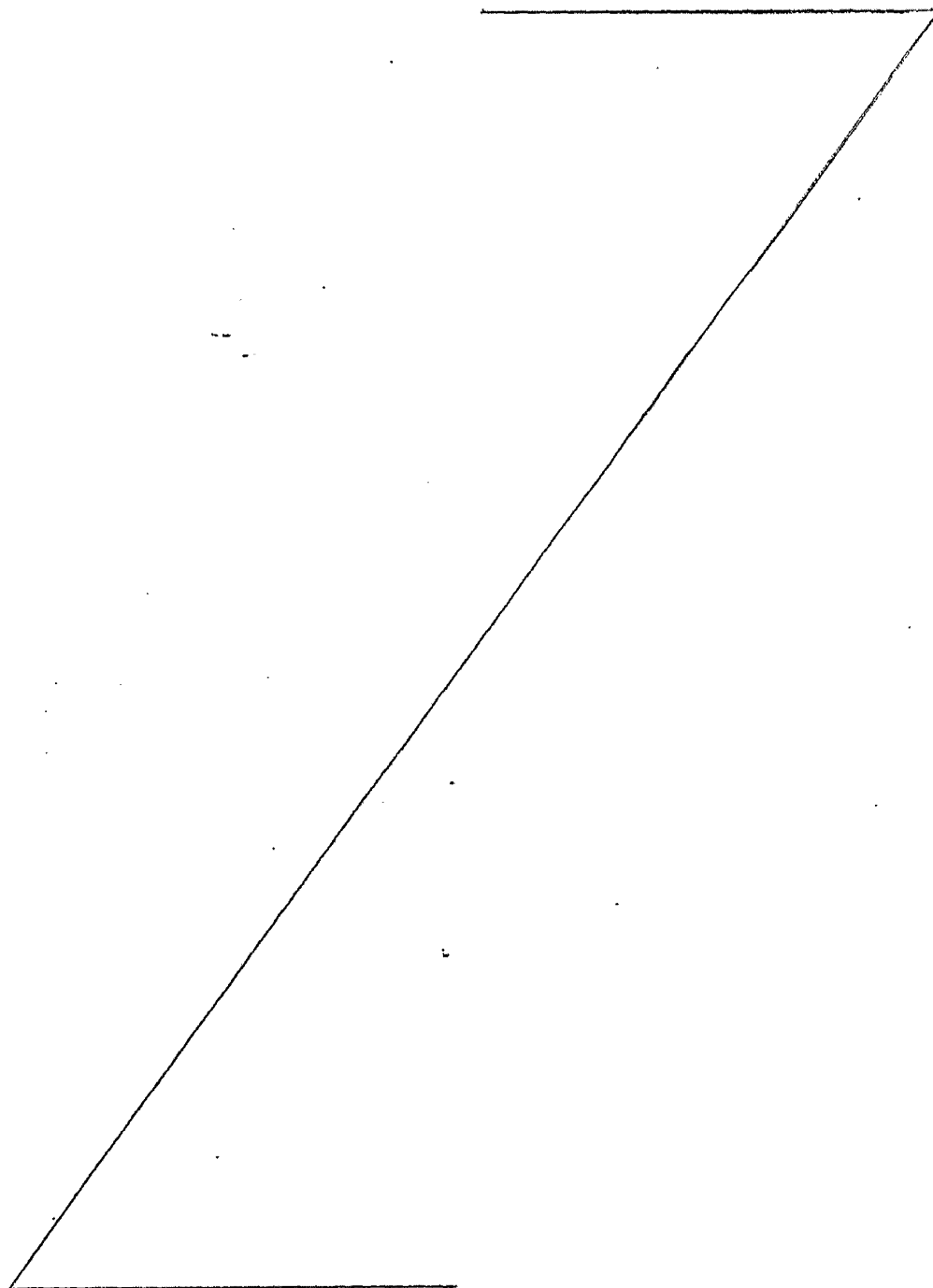
401024

- 21 -

600-6427/I



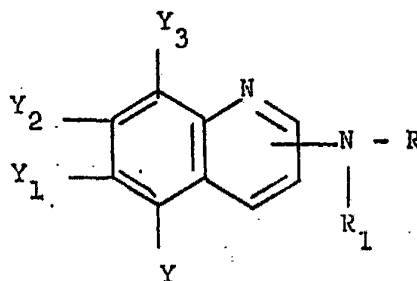
aceite y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice. El  
aceite resultante se disuelve en una mezcla de cloroformo y metanol  
y se añade 1,0 g de ácido maleico en metanol. La solución se con-  
centra y se añade éter dietílico con el fin de precipitar el com-  
5 puesto del título en forma de su maleato con un P.F. de 88-90°C.



NOTA .-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, nº 127.376, de fecha de 23 de marzo de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE QUINOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

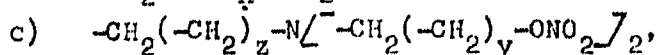
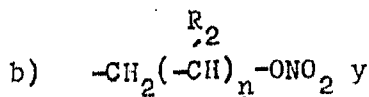
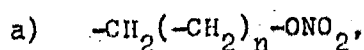
1a.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinolina, de fórmula I,



en donde Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son iguales o diferentes, y cada una significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que por lo menos dos de Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> signifiquen un átomo de hidrógeno, y de que cuando una de Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> significa un átomo de flúor, cloro o bromo,



entonces los demás símbolos signifiquen un átomo de hidrógeno, o  $Y_1$  e  $Y_2$  juntas significan un radical metilenodioxí y cada una de  $Y$  e  $Y_3$  significa un átomo de hidrógeno, y o (i) R significa un radical seleccionado del grupo que consiste de

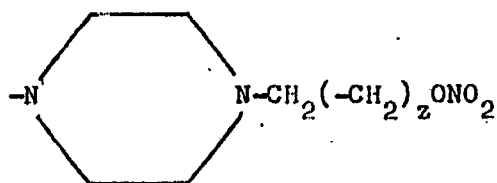


10 en donde  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un radical  $-(\text{CH}_2-)_m\text{CH}_3$  o  $-(\text{CH}_2-)_x\text{ONO}_2$ , en donde m significa 0 a 4, x significa 1 a 4, n significa 1 a 6, preferentemente 3 a 5, y  $y$  significa 1 a 4 y z significa 1 a 4, y  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de

15 carbono, o un radical definido en la sección a) precedente, con la condición de que 1) cuando R significa un radical definido en la sección b) o c) precedente,  $R_1$  tenga un significado que no sea un radical definido en la sección a) precedente, 2) la suma de n y m no exceda 6, 3) la suma de

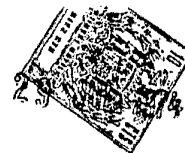
20 n y x no exceda 7, 4) en cualquier radical definido en la sección b) precedente que se halle presente, solamente un substituyente  $R_2$  tenga un significado que no sea un átomo de hidrógeno, o (ii) R y  $R_1$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical de fórmula

25 II,

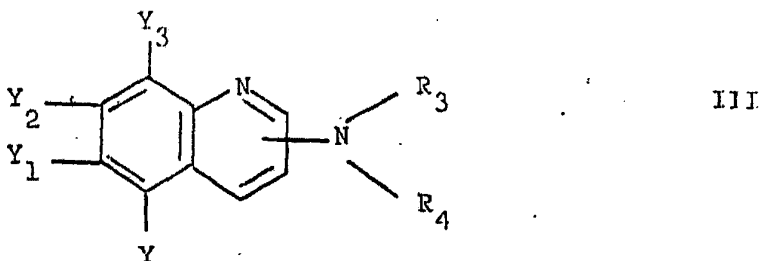


II





en donde z tiene el significado arriba indicado, y yoduros de alquilo 1-C<sub>1-3</sub> de los mismos, caracterizado porque se nitra un compuesto hidroxilo correspondiente de fórmula III,



en donde Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado como R y R<sub>1</sub>, respectivamente, tal como se definen más arriba, excepto de que cada grupo -ONO<sub>2</sub> en R y R<sub>1</sub> es reemplazado por un grupo hidroxilo en R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, o un yoduro de alquilo 1-C<sub>1-3</sub> del mismo y, cuando se utiliza ácido nítrico, efectuando el procedimiento convenientemente a una temperatura de entre -70 y 50°C, preferentemente entre -5 y 20°C y, cuando se efectúan un nitrato de metal apropiado y ésteres forfó-  
ricos o tiofosfóricos, efectuando la reacción a una temperatura preferente de entre 20 y 80°C.

15

20

2a.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinolina; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 29 JUL 1974

SANDOZ A.G.

L. GARCÍA FERRÁS Y ROBERT  
p. p. Firmado: L. García Ferrás