

40 154 1



Int. Cl.:	- CO7D -

P.- 50.569

Nº 1456 E

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCIAP

entidad francesa

establecida en 35 boulevard des Invalides, París 7e,  
París, Francia

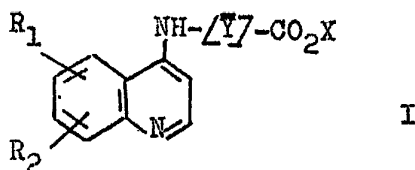
por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE QUINOLEINAS  
SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional CO7d)



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas quinoleínas sustituidas.

La invención tiene, más exactamente, por objeto un procedimiento de preparación de las quinoleínas sustituidas de fórmula general I:



10

en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo, un agrupamiento trifluorometilo, un agrupamiento alcoholoxi eventualmente sustituido en el alcohol, un radical alcohol inferior, eventualmente sustituido en el radical alcohol, un radical alcohol-sulfonilo, alcoholitio, sustituido eventualmente en el alcohol, nitro, alcoholamino, acilamino o ciano,

15

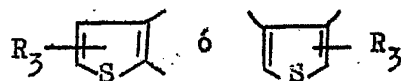
20

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un radical metilo,

Y representa, o bien los agrupamientos 2,3- ó 3,4-disustituidos derivados del tiofeno de fórmula

25

401541

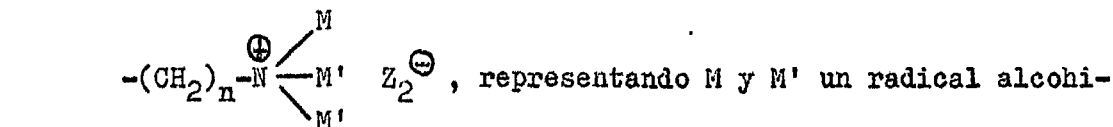


5 en la cual  $R_3$  representa hidrógeno o un alcoholo inferior, o bien los agrupamientos 4,5-disustituidos derivados de los 2-Q-tiazoles de fórmula



10 en la cual Q representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo, un grupo di- $Z_1$ -amino-Alc, representando  $Z_1$  un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y representando Alc un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o bien X representa un grupo



20 lo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y n un número entero comprendido entre 1 y 6, representando  $Z_2$  un átomo de halógeno, o bien X representa un agrupamiento N-morfolino-alcoholo o un grupo

25



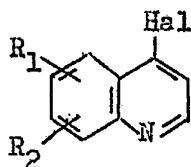
401541



5 -3' amino)-8-trifluorometilquinoleína, la 4(3'-metoxi-carboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, la 4(3'-carboxitienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, el acetónido de la 4(3' $\alpha$ -gliceriloxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, y la 4(3' $\alpha$ -gliceriloxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína.

10 Estos compuestos manifiestan propiedades farmacológicas interesantes. Principalmente, están dotados de una actividad analgésica importante. Poseen igualmente actividad anti-inflamatoria.

15 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I se caracteriza esencialmente porque se hace reaccionar, en presencia de un ácido fuerte, una quinoleína halogenada en la posición 4, de fórmula general II:

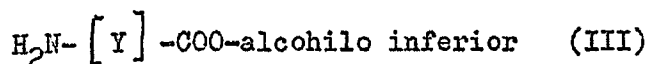


II

20

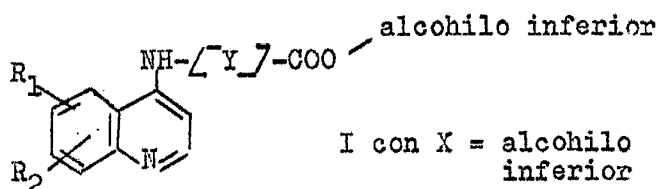
en la cual Hal representa un átomo de cloro o de bromo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen el mismo significado que en la fórmula general, con un compuesto de fórmula general III:

25



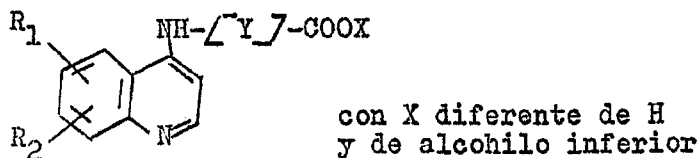
en la cual Y posee el mismo significado que en la fórmula general I, para obtener un compuesto de fórmula general I:

5



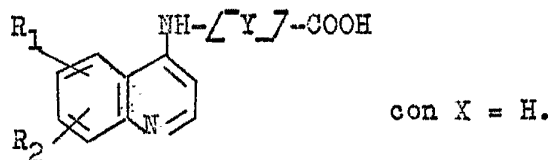
10 en forma salificada, que se trata, si viene al caso, por una base para obtener la base libre I, con X alcoholo inferior, se transforma eventualmente este compuesto, por transesterificación, en un compuesto de fórmula general:

15



20 o bien se saponifica la fracción éster de dicho compuesto por acción de una base fuerte, para obtener un compuesto de fórmula general:

25



401541



8. 100-197

5 El ácido fuerte en cuya presencia se efectúa la condensación de la quinoleína halogenada II, con el compuesto aminado III, es principalmente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Se utiliza preferentemente una solución acuosa diluída de estos ácidos.

10 La base que se hace reaccionar con la sal del compuesto 1, en el cual X = alcoholo inferior, es principalmente una base orgánica tal como la trimetilamina, la trietilamina, la piridina, y la piperidina. Se puede utilizar igualmente un carbonato o un bicarbonato alcalino.

15 La base fuerte con ayuda de la cual se saponifica la función éster del compuesto I, con X = alcoholo inferior, es principalmente sosa o potasa y se lleva a cabo, preferentemente, esta saponificación en el seno de un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol.

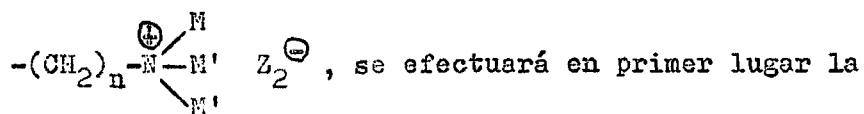
20 El compuesto I, con X diferente de hidrógeno y de alcoholo inferior, se puede obtener, principalmente, utilizando el método de transesterificación, haciendo reaccionar sobre un compuesto I con X = alcoholo inferior, un alcohol distinto de un alcohol de peso molecular bajo. Esta transesterificación se efectúa en presencia de un agente alcalino tal como un hidruro alcalino, un amiduro o un alcoholato alcalino.

25 El compuesto I, con X diferente de H y de alcoholo inferior, se puede obtener igualmente por acción de



los ácidos I, con  $X = H$ , en presencia de un catalizador ácido, sobre los alcoholes  $X-OH$ , siendo  $X$  diferente de alcoholo inferior, o por acción de un derivado funcional de estos ácidos tal como un halogenuro o un anhídrido sobre los alcoholes  $X-OH$ .

En el caso de la introducción del agrupamiento

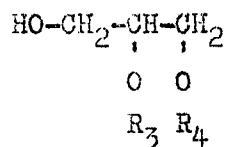


transesterificación con ayuda del alcohol  $HO(CH_2)_n - \overset{\oplus}{N} \begin{array}{l} / M \\ - H \\ \backslash M' \end{array}$ , y después se hará reaccionar sobre el compuesto resultante un halogenuro de alcoholo  $Z_2 M'$ .

Para obtener los ésteres I, que llevan un agrupamiento:



se efectuará una transesterificación entre un éster de alcoholo inferior de I, y el alcohol:

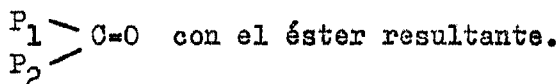


Se podrá efectuar también en primer lugar la transesterifi-

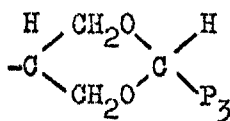
401541



cación con glicerina, y hacer reaccionar luego la cetona

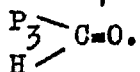


5 Para obtener los ésteres I, que llevan un agrupamiento:



10 se efectuará una transesterificación entre un éster de alcohol inferior de I, y el 2- $P_3$ -5-hidroxi-1,3-dioxano. Igualmente se puede transesterificar por medio del 2-fenil-5-hidroxi-1,3-dioxano, y seguidamente se hidrolizará en medio ácido el compuesto resultante para obtener el

15 éster  $\beta$ -glicérico que se hará reaccionar con un aldehido



Las materias primas utilizadas se obtienen según los procedimientos de la bibliografía:

20 El 3-metoxicarbonil-4-aminotiofeno ha sido descrito por B.R. BAKER y colaboradores, J. Org. Chem. 18, 145 (1953).

25 El 2-metoxicarbonil-3-aminotiofeno se puede obtener según uno de los procedimientos descritos en la patente inglesa núm. 827.086, y en la patente alemana núm. 1.055.007.

401541



El 2-amino-3-metoxicarboniltiofeno se obtiene por el procedimiento descrito por K. GEWALD, Chem. Berichte 98 (11) 357 (1965).

Las diferentes 4-halogenoquinoleínas utilizadas como materias primas se han descrito en la bibliografía (véase A. ALLAIS, Chim. Thérapeutique 65-70 (1966), o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos, por ejemplo, por aplicación del procedimiento descrito en la patente francesa núm. 1.514.280, a partir de una anilina convenientemente sustituida.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin aportar, no obstante, carácter limitativo alguno.

Ejemplo 1: 4(2'-metoxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína

Se mezclan 11,575 g de 4-cloro-8-trifluorometilquinoleína (obtenida según el procedimiento descrito en la patente belga núm. 725.641), 7,85 g de 2-metoxicarbonil-3-aminotiofeno, y 55 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, se agita y se calienta a reflujo durante tres horas; se enfría en hielo durante 1 hora, se filtra con succión, se empasta el precipitado con agua helada, se filtra con succión de nuevo y se seca a 80°C bajo vacío, recogándose 16,45 g de clorhidrato de 4(2'-metoxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína bruto.

401541



Se disuelven los 16,45 g de clorhidrato bruto en 20 cm<sup>3</sup> de metanol en caliente, se filtra, se lava el filtro con metanol caliente y se añaden 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina a los filtrados reunidos; se enfría en hielo durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol enfriado con hielo y se seca bajo vacío, se disuelve el residuo en 850 cm<sup>3</sup> de metanol a reflujo, se filtra en caliente, se lava el filtro con metanol hirviente, se enfrían de nuevo los filtrados, se enfrían con hielo durante 1 hora, se filtra con succión, se empasta el precipitado con metanol enfriado con hielo y se seca bajo vacío, obteniéndose 9,73 g de 4(2'-metoxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína en forma de agujas incoloras, solubles en cloroformo, poco solubles en metanol y etanol, insolubles en agua, que funden a 177°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S = 352,33

Calculado: C% 54,54 H% 3,15 F% 16,18 N% 7,95 S% 9,10

Encontrado: 54,2 3,3 16,0 7,6 8,8

Espectro I.R. cloroformo:

Presencia de NH asociado a 3.298 cm<sup>-1</sup>, de carbonilos a 1.675 cm<sup>-1</sup>, de bandas a 1.621 y 1.570 cm<sup>-1</sup>, y de CF<sub>3</sub>.

Ejemplo 2: 4(2'-carboxitienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína.

Se lleva a reflujo durante noventa minutos, una

401541



mezcla de 1.665 g de 4(2'-metoxicarboniltienil-3'-amino)-  
 -8-trifluorometilquinoleína (obtenida en el Ejemplo I),  
 150 cm<sup>3</sup> de metanol y 10 cm<sup>3</sup> de sosa N. Se evapora a se-  
 quedad bajo vacío, se toma de nuevo el residuo con 50 cm<sup>3</sup>  
 5 de agua y se lleva a pH = 5-6 por adición de ácido acético;  
 se enfría con hielo durante una hora, se filtra con succión,  
 se lava el precipitado con agua y se seca a vacío a 100°C;  
 se disuelve el residuo en 65 cm<sup>3</sup> de metanol a reflujo, se  
 filtra en caliente, se lava el filtro con 20 cm<sup>3</sup> de meta-  
 10 nol a ebullición y se destilan 58 cm<sup>3</sup> de disolvente bajo  
 presión normal; se enfría con hielo durante una hora, se  
 filtra con succión, se lava el precipitado con metanol en-  
 friado con hielo y se seca bajo vacío a 100°C, obteniéndose  
 15 1,21 g de 4(2'-carboxitienil-3'-amino)-8-trifluorometilqui-  
 noleína, en forma de agujas de color amarillo, solubles en  
 metanol y etanol, poco solubles en cloroformo, e insolubles  
 en agua, que funden a 210°C-215°C.

Análisis: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S = 338,30

Calculado: C% 53,25 H% 2,68 F% 16,85 N% 8,28 S% 9,48

20 Encontrado: 53,2 2,9 17,1 8,0 9,6

Espectro I.R. Nujol:

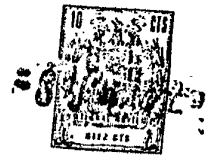
Presencia de C=O a 1.658 cm<sup>-1</sup>

25

29-3-72

-12-

401541



Ejemplo 3: Acetónido de 4(2'-gliceriloxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína.

Se mezclan, con agitación, 100 cm<sup>3</sup> de 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (Solketal), 150 mg de suspensión oleosa al 50% de hidruro de sodio, y 12,27 g de 4(2'-metoxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, (obtenida en el ejemplo I). Se calienta, bajo vacío de 30 a 50 mm de Hg, durante tres horas a 90°C ± 5°C, se lleva de nuevo la mezcla de reacción a 20°C, se añaden 250 cm<sup>3</sup> de agua y se agita durante veinte minutos. Se filtra con succión, se lava el precipitado con agua enfriada con hielo y se seca bajo vacío. Se disuelve el residuo en 60 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno caliente, se filtre, se lava el filtro con cloruro de metileno, se añaden 400 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico al filtrado, y se destilan 360 cm<sup>3</sup> de disolvente. Se enfría con hielo durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con éter isopropílico enfriado con hielo y se seca bajo vacío. Se obtienen 13,65 g de acetónido de 4(2'-gliceriloxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, en forma de agujas incoloras, solubles en cloroformo y en los alcoholes, e insolubles en agua, que funden a 138°C.

Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 452,44

Calculado: C% 55,74 H% 4,23 F% 12,60 N% 6,19 S% 7,09

Encontrado: 56,0 4,4 12,6 6,0 7,3

401541



Ejemplo 4: 4(2'α-gliceriloxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína

5 Se calienta a 95°C, con agitación, una mezcla de 10,5 g de acetónido de 4-(2'α-gliceriloxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína y 50 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 15 minutos a 95°C-100°C, se enfría con hielo durante una hora, se filtra con succión y se seca a vacío, recogién dose 10,04 g de clorhidrato de 4(2'α-gliceriloxi-10 carboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, que funden hacia 150°C.

15 Se disuelven los 10,04 g de clorhidrato en 30 cm<sup>3</sup> de metanol tibio, se filtra, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de trietilamina al filtrado, se enfría con hielo durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol enfriado con hielo y se seca bajo vacío; se disuelve el residuo en 55 cm<sup>3</sup> de metanol a reflujo, se filtra en caliente, se lava el filtro con metanol hirviente, se enfría 20 con hielo durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol enfriado con hielo y se seca, obtenién dose 7,15 g de 4(2'α-gliceriloxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, en forma de agujas incoloras, solubles en etanol, poco solubles en cloroformo, e insolubles en agua, que funden a 163°C.

25

401541



Análisis:  $C_{18}H_{15}F_3N_2O_4S = 410,38$

Calculado: C% 52,42 H% 3,67 F% 13,82 N% 6,79 S% 7,77

Encontrado: 52,5 3,3 14,2 6,6 7,6

Espectro I.R. Nujol:

5 Banda a  $1.583 \text{ cm}^{-1}$

Ejemplo 5: 4(3'-metoxycarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína

10 Se agita en atmósfera inerte una mezcla de 18,52 g de 4-cloro-8-trifluorometilquinoleína, 17,2 g de clorhidrato de 3-metoxycarbonil-4-aminotiofeno, y  $90 \text{ cm}^3$  de ácido clorhídrico N, y se calienta durante cuarenta y cinco minutos a reflujo; se filtra, se lava el filtro con ácido clorhídrico N caliente y se enfrían con hielo los filtrados reu-

15 nidos durante una hora; se filtra con succión, se empasta el precipitado con un poco de agua enfriada con hielo, se disuelve en  $50 \text{ cm}^3$  de metanol en caliente, se añaden  $50 \text{ cm}^3$  de agua, y a continuación  $8,5 \text{ cm}^3$  de trietilamina; se enfría con hielo durante una hora, se filtra con succión, se

20 lava el precipitado con mezcla metanol-agua (1-1) enfriada con hielo y se seca bajo vacío, se disuelve el residuo en  $1.250 \text{ cm}^3$  de metanol a reflujo, se trata con carbono activo, se filtra en caliente, se lava el filtro con metanol a ebullición y se concentra a  $300 \text{ cm}^3$  aproximadamente, se

25 enfría con hielo durante una hora; se filtra con succión,



se lava el precipitado con metanol enfriado con hielo y se seca bajo vacío; se recrystaliza el residuo de nuevo en las mismas condiciones, y se obtiene la 4(3'-metoxi-carboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína con un rendimiento de 39%.

El compuesto se presenta en forma de agujas incoloras, solubles en cloroformo, poco solubles en los alcoholes, e insolubles en agua, que funden a 193°C-194°C.

10 Análisis:  $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2S = 352,33$   
 Calculado: C% 54,54 H% 3,15 N% 7,95 F% 16,18 S% 9,10  
 Encontrado: 54,2 3,1 7,8 16,1 9,4

Espectro I.R. Cloroformo:

Presencia de C=O a  $1.696\text{ cm}^{-1}$  y de NH a  $3.333\text{ cm}^{-1}$ .

15

Ejemplo 6: 4(3'-carboxitienil-4'-amino)-8-trifluorometil-quinoleína.

Se calienta a reflujo durante una hora treinta minutos en atmósfera inerte, una mezcla de 3,81 g de 4(3'-metoxycarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, 50 cm<sup>3</sup> de metanol y 30 cm<sup>3</sup> de sosa 2N, se expulsa el metanol bajo vacío parcial, se añaden 70 cm<sup>3</sup> de agua, se calienta a 80°C, se filtra, y se lava el filtro con agua hirviente; se añaden a los filtrados reunidos 6 cm<sup>3</sup> de ácido acético a 80°C, se enfría con hielo durante una

25

401541



hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con  
agua y se seca bajo vacío a 80°C; se disuelve el residuo  
en 150 cm<sup>3</sup> de metanol a reflujo, se filtra en caliente, se  
lava el filtro con 25 cm<sup>3</sup> de metanol hirviente y se desti-  
5 lan 120 cm<sup>3</sup> del disolvente; se enfría con hielo durante  
una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado  
con metanol enfriado con hielo y se seca a vacío a 80°C,  
obteniéndose 3,4 g de 4(3'-carboxitienil-4'-amino)-8-  
trifluorometilquinoleína en forma de agujas amarillas, so-  
10 lubles en las soluciones alcalinas acuosas, poco solubles  
en metanol y acetona, e insolubles en agua y en cloroformo,  
que funden a 200°C.

Análisis: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S = 338,30

Calculado: C% 53,25 H% 2,68 N% 8,28 F% 16,85 S% 9,48

15 Encontrado: 53,6 3,0 8,1 16,5 9,4

Espectro I.R. Nujol:

Presencia de ácido. Absorción en la región de NH OH asociados.

20 Ejemplo 7: Acetónido de 4(3'-gliceriloxycarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína.

Se mezclan 100 cm<sup>3</sup> de 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano y 200 mg de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite de vaselina, se añaden 11,4 g de  
25 4(3'-metoxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquino-

401541



leína, se agita bajo un vacío de 30 mm de mercurio, y se calienta durante cinco horas a 83°C; se lleva de nuevo a 25°C bajo vacío, se añaden bajo presión normal y con agitación 200 cm<sup>3</sup> de agua, se agita durante veinte minutos, se  
 5 filtra con succión, se lava el precipitado con agua y se seca bajo vacío a 80°C; se disuelve el residuo en 250 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico y 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno a reflujo, se trata con carbón activo, se filtra en caliente, se lava el filtro con 150 cm<sup>3</sup> de mezcla éter isopropílico-cloruro de metileno (5-1) caliente y se destilan  
 10 260 cm<sup>3</sup> de disolventes; se enfría con hielo durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con éter isopropílico enfriado con hielo y se seca bajo vacío a 80°C; se obtienen 11,53 g de acetónido de 4(3'-gliceriloxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína en forma de un producto sólido incoloro, soluble  
 15 en cloroformo, en los alcoholes y en acetona, e insoluble en agua, que funden a 137°C.

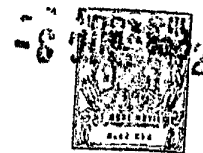
Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 452,44

20 Calculado: C% 55,75 H% 4,23 N% 6,19 F% 12,60 S% 7,09  
 Encontrado: 55,7 4,5 5,7 12,6 7,2

Espectro I.R. cloroformo:

25 Presencia de C=O a 1.704 cm<sup>-1</sup>, de C-O-C cíclico a 3.333 cm<sup>-1</sup>, de aromático y de C=C conjugado a 1.595, 1.585, 1.569, 1.538 y 1.508 cm<sup>-1</sup>, y de CF<sub>3</sub>.

401541



Ejemplo 8: 4(3'α -gliceriloxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína

Se ponen en suspensión 8 g de acetónido de  
 4(3'α -gliceriloxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorone-  
 5 tilquinoleína en 48 cm<sup>3</sup> de agua y se calienta a 95°C, se  
 añaden 4 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se agita  
 durante diez minutos a 95°C; se lleva de nuevo la solución  
 a la temperatura ambiente, se añade una solución de 10 g  
 de acetato sódico en 20 cm<sup>3</sup> de agua, se enfría con hielo  
 10 durante una hora, se filtra con succión, se empasta el  
 precipitado con agua y se seca bajo vacío a 80°C, se di-  
 suelve el residuo en 350 cm<sup>3</sup> de acetona a reflujo, se fil-  
 tra, se lava el filtro con 100 cm<sup>3</sup> de acetona caliente y  
 se destilan 370 cm<sup>3</sup> del disolvente; se enfría con hielo  
 15 durante una hora, se filtra con succión, se lava el pre-  
 cipitado con acetona enfriada con hielo y se seca bajo  
 vacío a 80°C, obteniéndose 5,34 g de 4(3'α -gliceriloxi-  
 carboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína, en  
 forma de agujas amarillas, solubles en etanol, poco solubles  
 20 en metanol y en acetona, insolubles en agua y en cloroformo,  
 que funden a 192°C-193°C.

Análisis: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 412,38

Calculado: C% 52,42 H% 3,67 N% 6,80 F% 13,82 S% 7,77

Encontrado: 52,6 3,7 6,4 13,4 8,1

25 Espectro I.R. Nujol:

401541



Presencia de C=O a  $1.696\text{ cm}^{-1}$  y de C=C y aromático a  $1.623, 1.597, 1.547$  y  $1.512\text{ cm}^{-1}$ .

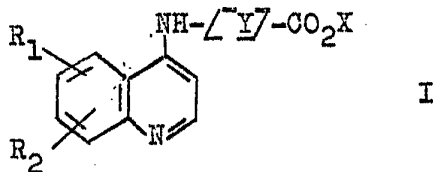
5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 8 de Abril de 1971 bajo el número 71-12460, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

### REIVINDICACIONES

10

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

15 1.- Un procedimiento de preparación de quinoleínas sustituidas de fórmula general I:



20

en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo, un agrupamiento trifluorometilo, un agrupamiento alcoholoxi eventualmente  
25 sustituido en el alcohol, un radical alcoholo inferior,

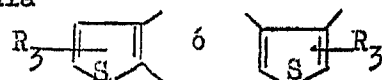
29-3-72

-20-

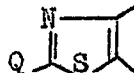
401541



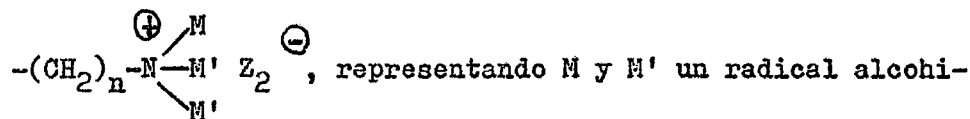
eventualmente sustituido en el radical alcoholo, un radical alcoholo-sulfoniloxi, alcoholitio, eventualmente sustituido en el alcoholo, nitro, alcoholamino, acilamino o ciano,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical metilo, Y representa, bien sea los agrupamientos 2,3- ó 3,4-disustituidos derivados del tiofeno de fórmula



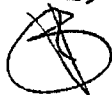
en las cuales  $R_3$  representa hidrógeno o un alcoholo inferior, o bien los grupos 4,5-disustituidos derivados de los 2-Q-tiazoles, de fórmula



en la cual Q representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo, un agrupamiento di- $Z_1$ -amino-Alc, representando  $Z_1$  un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y representando Alc un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o bien X representa un agrupamiento



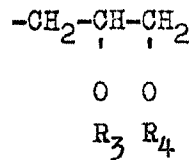
lo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y n un número entero comprendido entre 1 y 6, y representando  $Z_2$  un átomo de



401541

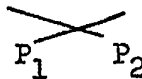


halógeno, o bien X representa un agrupamiento N-morfolino-alcohilo o un agrupamiento



5

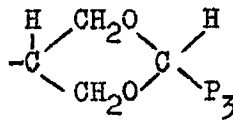
representando  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  un átomo de hidrógeno o representando juntos el resto de un ciclo dioxolánico:



10

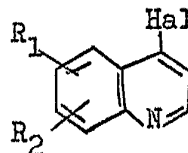
representando  $\text{P}_1$  y  $\text{P}_2$ , idénticos o diferentes uno del otro, un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o bien X representa un grupo

15



en el cual  $\text{P}_3$  representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo monocíclico, caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de un ácido fuerte, una quinoleína halogenada en la posición 4 de fórmula general II:

20



II

25

29-3-72

-22-

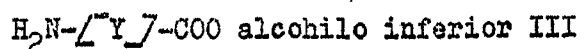


401541



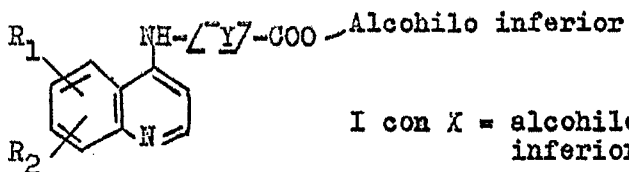
en la cual Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen el mismo significado que en la fórmula general I, con un compuesto aminado de fórmula general III:

5



en la cual Y posee el mismo significado que en la fórmula general I, para obtener un compuesto de fórmula general I:

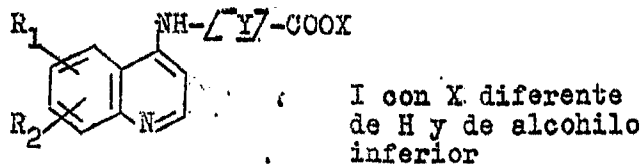
10



15

bajo forma salificada, que se trata, si viene al caso, por una base, para obtener la base libre de fórmula I con X = alcoholo inferior; se transforma eventualmente este compuesto, por transesterificación, en un compuesto de fórmula general:

20



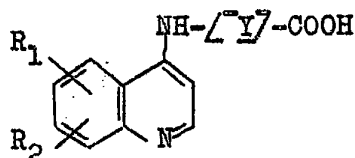
25

401541



o bien se saponifica la función éster de dicho compues-  
to por acción de una base fuerte, para obtener un com-  
puesto de fórmula general:

5



I con X = H

10

2.- Un procedimiento de preparación de quino-  
leínas sustituidas.

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

Esta Memoria consta de venticuatro hojas es-  
critas por una sola cara.

Madrid, 18 JUL 1972

P.A.

Alberto de Lizaburu  
Per Ferrer