



417449

PATENTE DE INVENCION

C. 4114/4193.

Incl. Cl.: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

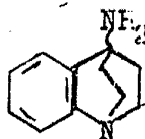
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINO-4
ETANO-1,4 DIHIDRO-2,3 QUINOLEINA

=====

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente
en 22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

=====

El presente invento se refiere a un procedi
miento para preparar un nuevo derivado de etano-1,4 di
hidro-2,3 quinoleina de fórmula:

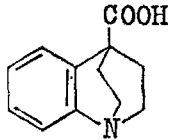


(I)



y sus sales de adición con los ácidos.

Según el invento, el producto de fórmula (I) puede prepararse a partir del ácido de fórmula:



(II)

5.

o de sus derivados, tales como la amida, el halogenuro de ácido o el éster, según los métodos que permiten transformar un radical carboxi, carbamilo, halogenocarbonilo o alquiloxicarbonilo en radical amino sin tocar el resto de la molécula.

10.

Más particularmente, la amida que corresponde al ácido de fórmula (II) puede transformarse en producto de fórmula (I) por caldeo en presencia de bromo en medio alcalino (reacción de Hoffmann).

15.

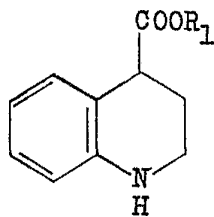
Más particularmente un halogenuro del ácido de fórmula (II) o un éster de este mismo ácido conduce al producto de fórmula general (I) en la cual R representa un átomo de hidrógeno por intermedio de la azida (reacción de Curtius) o del ácido hidroxámico (reacción de Lossen).

20.

Más particularmente, el ácido de fórmula (II) tratado por el ácido hidrazoico (N₃H) conduce al producto de fórmula general (I) (reacción Schmidt).

El ácido de fórmula (II) o sus derivados pueden prepararse por acción de un dihalógeno-1,2 etano sobre un producto de fórmula general:

25.



(III)

30.



en la cual R₁ representa un radical alquilo que contiene de -
1 a 4 átomos de carbono, previamente tratado por un dialquilami-
duro de litio en el seno de una mezcla benceno-hexametilfosfo-
triamida.

5. El éster del ácido de fórmula (II) así obteni-
do puede transformarse según los métodos habituales en ácido,
halogenuro de ácido o amida.

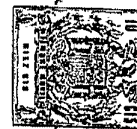
10. El éster de fórmula general (III) puede prepa-
rarse según el método de A.D. Yanina et coll., Khim. Farm. Zh.
3, 7 (1969), (Chem. Abstr., 72 12514 (1970)).

15. El nuevo producto según el presente invento -
puede purificarse según métodos físicos o químicos (tales como
la formación de una sal, cristalización, descomposición de la
sal obtenida en medio alcalino. En éstas operaciones, la natu-
raleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única --
condición que la sal obtenida sea bien definida y fácilmente
cristalizable.

20. El nuevo producto según el invento puede trans-
formarse en sales de adición con los ácidos. Las sales de adi-
ción pueden obtenerse por acción de los nuevos derivados sobre
ácidos en disolventes apropiados. Como disolventes orgánicos -
se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres o disolventes clora-
dos. La sal formada precipita después de concentración eventual
de su solución y es separada por filtración o decantación.

25. El nuevo producto según el invento y sus sales
de adición con los ácidos presenta propiedades analgésicas in-
teresantes y una escasa toxicidad.

30. En el laboratorio, con la rata, en la técnica
de A. D'Amour et D. Smith (J.Pharmacol, 72, 74 (1941) y en la
técnica de A. La Belle et R. Tislow (J. Pharmacol., 98, 19 - -



(1950)) el producto de fórmula (I) y sus sales se muestran activos a dosis del orden de 60 mg/kg o vía subcutanea y del orden de 100 a 150 mg/kg por vía oral.

5. En el laboratorio, con el ratón, en la técnica de E. Siegmund et coll (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 - (1957)), el producto de fórmula (I) y sus sales se han mostrado activos a dosis de 1 a 2 mg/kg por vía subcutanea y de 5 a 10 mg/kg por vía oral.

10. En el caso del nuevo producto la relación entre las dosis activas por vía oral y las dosis activas por vía subcutanea es en general netamente menor que en el caso de la morfina por ejemplo, de suerte que el nuevo producto que, por vía subcutanea, es menos activo que la morfina, ejerce por vía - - oral una actividad próxima a la de la morfina o superior a ella

15. El interés del nuevo producto reside esencialmente en el hecho de que su actividad por vía oral no es mucho menor que su actividad por vía subcutanea, lo cual le hace utilizable por vía - oral.

20. Para el empleo medicinal, se hace uso del nuevo compuesto bien en estado de base, bien en estado de sales - de adición farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas a las dosis de utilización.

25. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse sales de ácidos minerales - (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenolftalinas, metileno bis-b-naftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

30. El ejemplo siguiente, facilitado a título no -



limitativo, muestra la forma de puesta en práctica del invento:

Ejemplo 1

5. A una solución de 369 cm³ de lejía de sosa - (d = 1,33) en 860 cm³ de agua se agrega, entre 0 y 3^oC, - - 110 g de bromo en treinta minutos.
10. Se agita la solución a 0^oC durante treinta minutos y después se agregan 135,5 g de carbamil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina. Se agita a 20^oC hasta la disolución y - después se calienta la solución a 60^oC hasta el comienzo de - la reacción exotérmica. Se deja la solución entre 65 y 70^oC - durante diez minutos y después se calienta a 75^oC durante - - treinta minutos.
15. Se filtra un insoluble poco abundante y después se satura el filtrado con un kg de carbonato de potasio y después se extrae con 1,2 litro de cloruro de metileno. La solución orgánica es secada con carbonato de potasio anhidro, después concentrada en seco bajo presión reducida (25 mm de mercurio). Se obtienen así 78 g de un aceite amarillo naranja
20. que se disuelve en una mezcla de 310 cm³ de etanol y 150 cm³ de éter etílico por la cual se hace pasar burbuja a burbuja ácido clorhídrico gaseoso.
25. Se obtiene así 97,5 g de diclorohidrato de amino-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina que se descompone hacia los 260^oC.
- El carbamoil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina puede prepararse de la forma siguiente:
30. A 1 litro de amoniaco concentrado (d = 0,84) se agregan a 10^oC, en cinco minutos, 354 g de clorohidrato de cloroformil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina. Se agita a - -

417449



20°C durante tres horas. Se agregan 800 cm³ de agua y se separa el precipitado por filtración. Se recristaliza el sólido húmedo en 1,5 litros de acetonitrilo en presencia de 5 g de negro decolorante. Por filtración y lavado con 100 cm³ de acetonitrilo, se aislan 240 g de carbamoil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina que funde a 220°C.

Se concentran los licores madre bajo presión reducida (25 mm de mercurio) y se aislan de nuevo, por filtración y lavado con 150 cm³ de óxido de isopropilo, 31 g de carbamoil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina que funde a 220°C.

El clorhidrato de cloroformil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina puede prepararse de la forma siguiente:

Se calientan a reflujo durante quince horas 328 g de clorhidrato de carboxi-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina, 4 litros de benceno y 975 cm³ de cloruro de tionilo. Se separa la fase líquida por decantación y se lava el precipitado con 1 litro de benceno. El precipitado bruto así obtenido se utiliza tal cual.

El clorhidrato de carboxi-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina, puede prepararse de la forma siguiente:

Se calientan a reflujo 329 g de clorhidrato de etoxicarbonil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina en 3,4 litros de etanol.

Se agrega a la solución hirviente 650 cm³ de solución acuosa de sosa 4 N en treinta minutos.

Se calienta a reflujo durante cuatro horas y después se concentra en seco a presión reducida (25 mm de mercurio). Se toma de nuevo el residuo con 600 cm³ de ácido clorhídrico 6 N. Se calienta a reflujo y se agregan 300 cm³ de agua hasta la disolución. Se trata la solución con 5 g de ne-



gro decolorante y después se filtra. Por recristalización y después filtración y secado al aire se aislan 187 g de clorhidrato de carboxi-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina que se descompone hacia los 250 °C.

5. Se concentran los licores madre a 250 cm³. Se filtra y se aísla una mezcla de 27 g de clorhidrato de carboxi-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina y de 108 g de cloruro de sodio.

10. El conjunto de los 2 precipitados se utiliza tal cual sin purificación.

El clorhidrato de etoxicarbonil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina puede prepararse de la forma siguiente:

15. Se agita en atmósfera inerte (nitrógeno o argón con preferencia), entre 0 y 20°C, 14 g de litio, 500 cm³ de hexametilfosfotriamida, 500 cm³ de benceno y 146 g de dietilamina, durante 20 horas, hasta la dispersión del metal. Se enfría el medio rojo pardo a 0°C y después se cuelean, entre 0 y 3°C, en una hora y treinta minutos, 205 g de etoxicarbonil-4 tetrahidro-1,2,3,4 quinoleina en solución en 250 cm³ de éter etílico.

20. Después de terminada la adición se agita durante treinta minutos a 0°C, y se agrega después en cinco minutos a -20°C de partida, 188 g de dibromo-1,2 etano. La temperatura no debe exceder de 15°C. Se agita aún durante una hora a la temperatura ambiente y después se vierte la solución sobre 1,3 litros de agua a 5°C.

25. Se decanta la fase orgánica y después se extrae la fase acuosa con 4 litros de ciclohexano.

30. Los extractos orgánicos son lavados con 4 litros de agua y secados en sulfato de sodio anhidro. Después de



filtración y concentración a presión reducida (25 mm de mercurio) se aislan 192,5 g de un aceite rojo anaranjado. Se disuelve este aceite en 200 cm³ de cloruro de metileno y cromatografía en 800 g de alumina. Se toma con 3 litros de cloruro de metileno y después de concentración bajo presión reducida (25 mm de mercurio) se aislan 160 g de un aceite amarillo anaranjado. Se disuelve este aceite en una mezcla de 350 cm³ de etanol y 100 cm³ de éter etílico por la cual se hace pasar burbuja a burbuja ácido clorhídrico gaseoso. Por filtración, se aislan 65 g de clorhidrato de etoxicarbonil-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina que se descompone hacia los 260°C.

La etoxicarbonil-4 tetrahydro-1,2,3,4 quinoleina puede prepararse según Yanina A.D. Mikhlina E.C. Zaitseva - K.A. Mashkovkii M.D. y Yakhontov L.N., Khim. Farm. Zh., 3 (8) 7-11 (1969); (C.A., 72, 12514 v (1970) .

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse 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 Francia con el Nº 72.27741 de 1 de Agosto de 1972, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINO-4 ETANO-1,4 DIHIDRO-

30

417449



-2,3 QUINOLEINA; caracterizándose por lo siguiente.

1.- Procedimiento para la preparación de amino-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina, caracterizado porque se trata la carboxi-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina o un derivado de este ácido por un método que permite transformar un radical carboxi, carbamilo, halógenocarbonilo o alquilo-xicarbonilo en un radical amino, eligiéndose el método entre el grupo que comprende la acción del ácido hidrozóico sobre el ácido, la acción del bromo en medio alcalino sobre la amida, la acción de un nitrogenuro alcalino sobre el cloruro de ácido seguida de hidrólisis y la acción de la hidroxilamina sobre el éster seguida de hidrólisis y se transforma el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINO-4 ETANO-1,4 DIHIDRO-2,3 QUINOLEINA, tal y como queda sustancialmente descrita en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

3 NOV. 1975

Madrid

RHONE - POULENC S.A.
 J. GOMEZ AGUIRRE Y MOJER
 P. Firmado: L. Gasia Fernández