



417451

PATENTE DE INVENCION

Ref: SC 4193.

Int. Cl.:

C07D11/061A

417451

Memoria Descriptiva

sobre:

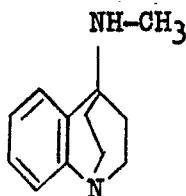
Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina.

=====

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

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar un nuevo derivado de etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina, de fórmula



(I)



y sus sales de adición con los ácidos.

Según el invento, el producto de fórmula (I) puede prepararse por reducción de la formamido-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleína de fórmula:



5. por aplicación de cualquier procedimiento que permita reducir un grupo formamido en grupo metilamino sin tocar el resto de la molécula.

10. Como agente de reducción es ventajoso utilizar el aluminio-hidruro de litio y operar en el seno de un disolvente orgánico inerte tal como un éter, por ejemplo el éter dietílico, el tetrahidrofurano, o un hidrocarburo aromático tal como el benceno, o una mezcla de estos disolventes.

15. El producto de fórmula (II) puede obtenerse por formación del producto de fórmula general (I) en la cual R representa un átomo de hidrógeno.

Generalmente, se utiliza el ácido fórmico en presencia de anhídrido acético a una temperatura comprendida entre 30 y 80°C.

20. 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 estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal obtenida sea bien definida y fácilmente



cristalizable.

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

10. El nuevo producto según el invento y sus sales de adición con los ácidos presenta propiedades analgésicas interesantes y una escasa toxicidad.

15. 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 han mostrado activos a dosis del orden de 20 a 30 mg/kg por vía subcutánea y del orden de 20 a 50 mg/kg por vía oral.

20. 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 0,1 a 1 mg/kg por vía subcutánea y de 2 a 10 mg/kg por vía oral.

25. En el caso del nuevo producto, la relación entre las dosis activas por vía oral y las dosis activas por vía subcutánea es en general netamente menor que en el caso de la morfina por ejemplo, de suerte que el nuevo producto que, por vía subcutánea, es menos activo que la morfina, ejerce por vía oral una actividad próxima a la de la morfina o superior a ella. El interés del nuevo producto reside esencialmente
30. en el hecho de que su actividad por vía oral no es mucho menor



que su actividad por vía subcutánea, lo cual le hace utilizable por vía oral.

5. 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.

10. 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.

15. El ejemplo siguiente, facilitado a título no limitativo, muestra la forma de puesta en práctica del invento:

Ejemplo

20. Se calientan a reflujo, en atmósfera de nitrógeno, durante 28 horas, 32,5 g de formamido-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleína en una mezcla de 322 cm³ de benceno y de 460 cm³ de tetrahidrofurano que contiene 39 g de aluminohidruro de litio. La mezcla reaccional es después hidrolizada a 0°C agregando sucesivamente 14 cm³ de agua, 14 cm³ de solución de sosa 4 N y por último 70 cm³ de agua hasta la cesación del desprendimiento gaseoso. Se filtra el insoluble y después se lava con
25. 1 litro de cloruro de metileno. La solución orgánica es secada en carbonato de potasio anhidro y después concentrada en seco a presión reducida (25 mm de mercurio). Se obtienen así 28 g de metilamino-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleína que funde a 76°C.

30. La formamido-4 eyano-1,4 dihidro-2,3 quinoleína puede



prepararse de la forma siguiente:

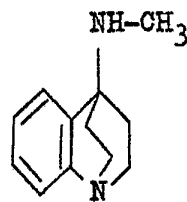
5. A una solución de 28,2 g de amino-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleína en 405 cm³ de ácido fórmico al 98 %, se agregan en 35 minutos 134,5 cm³ de anhídrido acético. La reacción es exotérmica. Se calienta a continuación progresivamente la mezcla obtenida a 60°C y se la mantiene a esta temperatura durante una hora. La solución orgánica es concentrada a presión reducida (25 mm de mercurio). Se trata el residuo a 0°C por una solución de sosa 4 N hasta la obtención de un valor
10. pH próximo a 12. Se extrae con 400 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos son lavados con 100 cm³ de agua y después secados en sulfato de sodio anhidro. Tras filtración y concentración a presión reducida (25 mm de mercurio), se aislan 32,5 g de formamido-4 etano-1,4 dihidro-2,3 quino-
15. leína que funde a 165°C.

- N O T A -

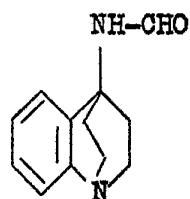
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 28 de diciembre de 1972, bajo el número 72.46610, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
25. constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADOS DE ETANO-1,4 DIHIDRO-2,3 QUINOLEINA; caracterizándose por lo
30. siguiente:



1ª.- Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina, de fórmula



así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se reduce la amida de fórmula



5. y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

2ª.- Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de etano-1,4 dihidro-2,3 quinoleina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 6 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 1 AGO. 1973

Madrid

RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: L. Gasta Fernández