



123  
418688

P.- 54.855

n/nº 1556 E

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

Por VEINTE años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35 boulevard des Invalides, París 7<sup>e</sup>, Francia.

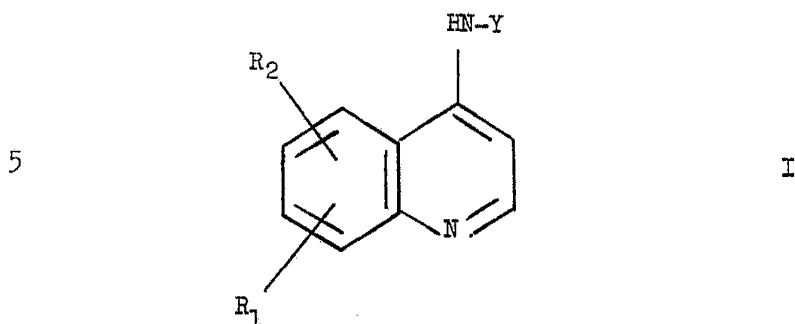
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE  
QUINOLEINA"

(Clase Internacional C07d)

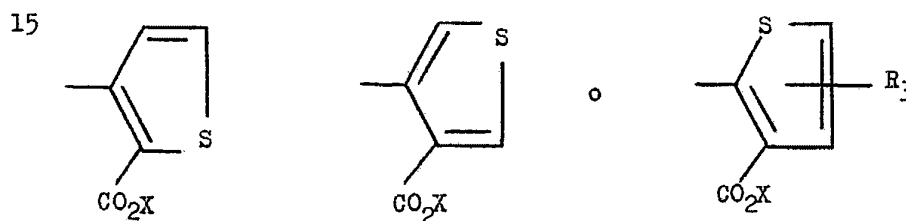


12 5 8

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevos derivados de quinolefina de fórmula I:



en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, una agrupación alcohilo, alcoholoxi o alcoholtilio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, una agrupación trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, ciano, alcohol-sulfoniloxi o alcoholamino que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o acilamino,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un radical metilo, Y representa una agrupación:

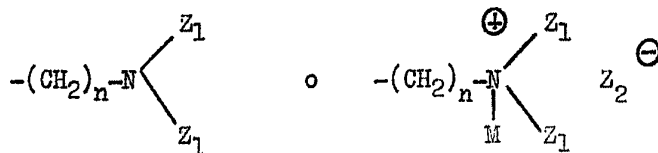


13.7.73  
FC

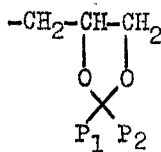


R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo, una agrupación:

5



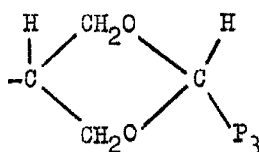
representando cada uno de los radicales Z<sub>1</sub> una agrupación alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o representando juntos una agrupación alcohileno que tiene 4 ó 5 átomos de carbono, representando M un radical alcohilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y n un número entero que puede variar de 1 a 6, y representando Z<sub>2</sub> un átomo de halógeno, o X representa una agrupación morfolino-alcohilo cuyo alcohilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o X representa una agrupación 2,3-dihidroxipropilo, o X representa una agrupación:



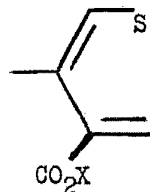
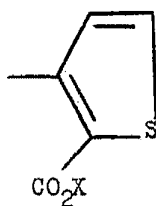


(representando  $P_1$  y  $P_2$  un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o X representa una agrupación:

5



10 en la cual  $P_3$  representa un radical alcohilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo monocíclico, así como sus sales de adición con los ácidos, excluyendo los compuestos de fórmula I para los que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  e Y satisfacen simultáneamente las siguientes condiciones:  $R_2$  es un átomo de hidrógeno,  $R_1$  es una agrupación trifluorometilo en posición 8, Y representa:



15 y X es un átomo de hidrógeno, una agrupación metilo, una agrupación 2,3-dihidroxi-propilo, o una agrupación 2,3-dihidroxi-propilo en forma de acetónido y por tanto excluyendo:



- la 4-(2'-metoxycarboniltienil-3'-amino-8-trifluorometilquinoleína;
- la 4-(2'-carboxitienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína;
- el acetónido de la 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxibarboniltienil-3'-
- 5 -amino)-8-trifluorometilquinoleína;
- la 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarboniltienil-3'-amino)-8-trifluorometilquinoleína;
- la 4-(3'-metoxycarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína;
- 10 - la 4-(3'-carboxitienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína;
- el acetónido de la 4-(3'- $\alpha$ -gliceriloxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína;
- la 4-(3'- $\alpha$ -gliceriloxicarboniltienil-4'-amino)-8-trifluorometilquinoleína.

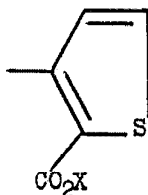
15 Sin embargo, la preparación de las sales de adición posibles de estos últimos compuestos forma parte de la invención.

Las sales de adición de los compuestos de fórmula 1 son las formadas con los ácidos minerales, los ácidos carboxi-  
 20 licos o los ácidos sulfónicos.

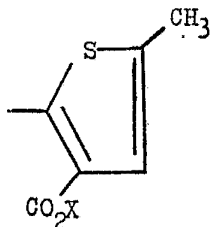
En la fórmula 1, cuando  $R_1$  representa un átomo de halógeno, se trata de un átomo de flúor, de bromo, de yodo o, de preferencia, de un átomo de cloro; cuando  $R_3$  representa una agrupación alcohilo, se trata de preferencia de la agrupación  
 25 metilo; cuando X representa un radical de alcohilo interior, se



trata, por ejemplo, de un radical metilo o etilo; cuando X  
representa un radical dialcoholaminoalcoholo, se trata, por ejem-  
plo, de un radical dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dimetila  
minopropilo; cuando X representa un radical morfolinoalcoholo,  
5 se trata, por ejemplo, de un radical morfolinoetilo; P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> re-  
presentan, por ejemplo un radical metilo o etilo; P<sub>3</sub> representa,  
por ejemplo, un radical metilo, etilo o fenilo. Entre los com-  
puestos de fórmula I se podrán citar los compuestos caracteriza-  
dos porque R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>1</sub> representa un  
10 átomo de cloro en posición 7, e Y representa la agrupación:

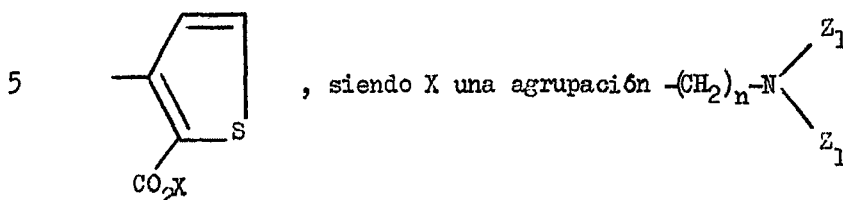


estando definido X como antes; los compuestos caracterizados por-  
que R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>1</sub> representa un radical  
15 trifluorometilo en posición 8, e Y representa la agrupación:





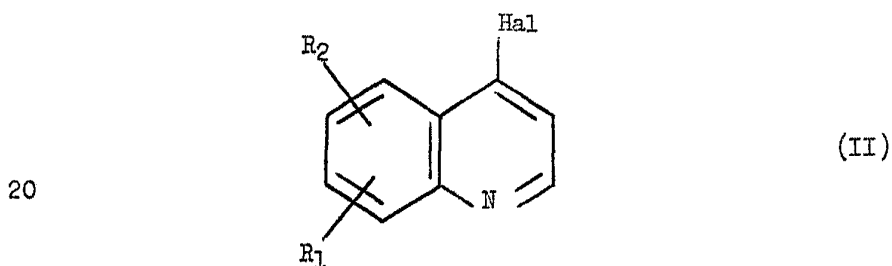
estando definido X como antes; y los compuestos caracterizados porque R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>1</sub> representa un radical trifluorometilo en posición 8, Y representa la agrupación:



estando definidos n y Z<sub>1</sub> como antes, así como las sales de adición correspondientes.

10 Los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición, poseen propiedades farmacológicas interesantes. Presentan sobre todo una actividad analgésica importante, así como actividad antiinflamatoria.

15 El procedimiento de la invención está caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de un ácido fuerte, una quinolefina halogenada en la posición 4 de fórmula general II:





en la cual Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y  $R_1$  y  $R_2$  poseen el mismo significado que antes, con un compuesto de fórmula:



5 en la cual Y posee el mismo significado que antes (siendo X un grupo alcohilo inferior), para obtener un compuesto de fórmula general I, estando definido Y como antes (con X = alcohilo inferior), en forma de sal, que es tratada si se desea con un agente básico, para obtener la base libre correspondiente (con X =  
10 alcohilo inferior), se transforma eventualmente este compuesto, por transesterificación, en otro compuesto de fórmula general I, estando definido Y como antes (con X diferente de H y de alcohilo inferior), o bien se saponifica dicho compuesto por acción de una base fuerte, para obtener, tras neutralización con un ácido, un  
15 compuesto de fórmula general I (con X = H), que puede ser esterificado de nuevo, si se desea, según los métodos usuales.

El ácido fuerte en presencia del cual se efectúa la condensación de la quinolefina halogenada II con el compuesto aminado  $H_2N-Y$  es sobre todo ácido clorhídrico o ácido  
20 sulfúrico. Se utiliza de preferencia una solución acuosa diluida

112



de estos ácidos.

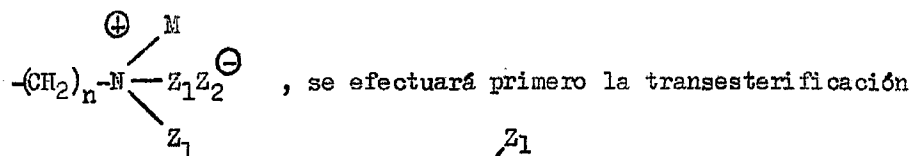
El agente básico que se hace actuar sobre la sal del compuesto I en el que X = alcoholo inferior es, sobre todo, una base orgánica tal como la trimetilamina, trietilamina, piperidina, piperidina. Se puede utilizar igualmente un carbonato o un bicarbonato alcalino.

La reacción de transesterificación consiste en hacer actuar un alcohol sobre un éster de alcoholo inferior de fórmula I. Esta reacción de transesterificación se efectúa en presencia de un agente alcalino tal como un hidruro, un amiduro o un alcoholato alcalino.

La base fuerte con ayuda de la cual se saponifica la función éster del compuesto I con X = alcoholo inferior es, sobre todo, la sosa o potasa, y se efectúa de preferencia esta saponificación en el seno de un alcohol tal como el metanol, etanol o isopropanol.

Los compuestos I (con X diferente de H y de alcoholo inferior) pueden ser obtenidos igualmente por esterificación, según los métodos usuales, de los ácidos I (con X = H); por ejemplo, se puede hacer actuar estos ácidos, en presencia de un catalizador ácido, sobre los alcoholes X-OH (siendo X diferente de alcoholo inferior), o bien hacer actuar un derivado funcional de estos ácidos, tal como un haluro o un anhídrido, sobre los alcoholes X-OH.

En el caso de la introducción de la agrupación

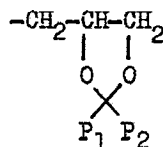


con ayuda del alcohol  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{Z}_1}{\text{N}}\begin{matrix} \text{Z}_1 \end{matrix}$ , y luego se hará actuar

sobre el compuesto resultante un haluro de alcoholo  $\text{Z}_2\text{M}$ .

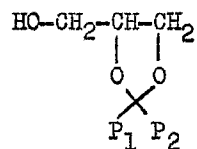
Para obtener los ésteres de fórmula I para los que X representa una agrupación:

10



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

15

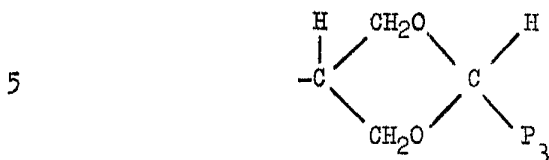


Si se desea, el compuesto obtenido puede ser transformado en el correspondiente éster de 2,3-dihidroxipropi-

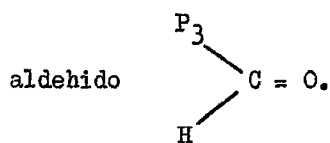


10, por hidrólisis ácida.

Para obtener los ésteres de fórmula I para los que X representa una agrupación:



se efectuará una transesterificación entre un éster de alcohol inferior de fórmula I y el 1-P<sub>3</sub> 5-hidroxi-1,3-dioxano. Se puede transesterificar igualmente con 1-fenil-5-hidroxi-1,3-dioxano, y luego hidrolizar en medio ácido el compuesto resultante, para obtener el éster β-glicérico que se hará reaccionar con un



Para obtener las sales de adición de los compuestos de fórmula I, se someten los productos de fórmula I a la acción de un ácido.

Las materias primas utilizadas son obtenidas según los procedimientos de la bibliografía:



El 3-metoxicarbonil-4-aminotiofeno está descrito por E.R. Baker y otros, J. Org. Chem. 18 145 (1953).

El 2-metoxicarbonil-3-aminotiofeno puede ser obtenido según uno de los procedimientos descritos en la patente inglesa n° 827.086, y en la patente alemana n° 1.055.007.

El 2-amino-3-metoxicarboniltiofeno es obtenido según el procedimiento descrito por K. Gewald, Chem. Berichte 98 (11) 357 (1965).

Las diferentes halogenoquinoleínas sustituidas en la posición 4 utilizadas como materias primas están descritas en la bibliografía, sobre todo en Chim. Thérapeutique 65-70 (1966), o pueden ser preparadas por métodos análogos a los descritos, por ejemplo por aplicación del procedimiento descrito en la patente francesa n° 1.514.280, partiendo de una anilina sustituida convenientemente.

El 2-amino-3-etoxicarbonil-5-metil-tiofeno está descrito en Chem. Berichte, 99, 94 (1966).

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1. 4-(2'-metoxicarbonil-3'-tienil)-amino-7-cloroquinolefina

Se calientan a reflujo bajo agitación, durante tres horas, 7,92 g de 4,7-dicloroquinolefina, 6,28 g de 2-metoxicarbonil-3-aminotiofeno (obtenido según el procedimiento descrito en la patente inglesa n° 837.086) y 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2 N. Se congela durante una hora, se filtra con succión, se trituran los



cristales en agua helada y se filtra. Se disuelve el residuo en 250  
cm<sup>3</sup> de agua y 50 cm<sup>3</sup> de etanol a reflujo, se añade trietilamina  
hasta pH alcalino y se congela; se filtra, se lavan los cristales  
con etanol al 90% helado, y se les seca a 100°C bajo vacío;  
5 se disuelve el residuo en 30 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida a reflujo,  
se filtra en caliente, se lava el precipitado con dimetilforma-  
mida caliente, y se deja cristalizar por enfriamiento. Se conge-  
la durante una hora, se filtra, se lavan los cristales con dime-  
tilformamida congelada y luego con éter isopropílico, y se seca  
10 a 110°C bajo vacío; tras recristalización en dimetilformamida,  
se obtienen 6,82 g de 4-(2'-metoxicarbonil-3'-tienil)-amino-  
-7-cloroquinolefina, que funde a 158°C - 159°C.

Análisis: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S = 318,78

Calculado: C, 56,51%; H, 3,48%; Cl, 11,12%; N 8,79%; S, 10,06%

15 Hallado: 56,3 3,5 11,0 8,5 9,8

Ejemplo 2. Acetónido de la 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxycarbonil-3'-tie-  
nil)-amino-7-cloroquinolefina

Se introducen 250 mg de suspensión aceito-  
sa con 50% de hidruro sódico en 180 cm<sup>3</sup> de 2,2-dimetil-4-hidro-  
20 ximetil-1,3-dioxolano, luego se añaden 18,24 g de 4-(2'-metoxi-  
carbonil-3'-tienil)-amino-7-cloroquinolefina (obtenida en el ejem-  
plo 1) con agitación, y se calienta a 85°C durante cuatro horas  
bajo presión reducida. Se vuelve a llevar la mezcla de reacción  
a temperatura y presión ambientes, y se añaden 300 cm<sup>3</sup> de agua  
25 helada; se extrae con éter, se lavan las fases orgánicas con agua,



se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. Se  
 5 recristaliza el residuo en 750 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico. Se de  
 ja enfriar lentamente cebando la cristalización, se congela du  
 rante una hora, se filtra, se lavan los critales con éter iso-  
 propílico helado, y se seca a 80°C bajo vacío; se obtienen 20,1  
 g de producto que funde a 108°C - 110°C.

Concentrando las aguas madres de cristalización se  
 recupera una segunda tanda de 1,06 g de producto; tras nueva  
 10 recristalización de las dos tandas en éter isopropílico, se ob  
 tienen 20,07 g de acetónido de 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-  
 -3'-tienil)-amino-7-cloroquinoleína, que funde a 110°C.

Análisis: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 418,88  
 Calculado: C, 57,34%; H, 4,57%; cl, 8,46%; N 6,69%; S, 7,65%;  
 Hallado: 57,3 4,6 8,2 6,7 7,6

15 Ejemplo 3. 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-7-  
 -cloroquinoleína

Se ponen en suspensión 16,99 g de acetónido de 4-(2'-  
 - $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-7-clorquinoleína en  
 85 cm<sup>3</sup> de agua, se calienta a aproximadamente 90°C bajo nitro  
 20 geno, y bajo agitación, y luego se añaden 8,5 cm<sup>3</sup> de ácido  
 clorhídrico y se mantiene el calentamiento durante siete mi -  
 nutos. Se congela durante una hora, se filtra con succión, se  
 disuelve el residuo en 250 cm<sup>3</sup> de metanol y 50 cm<sup>3</sup> de agua, en  
 caliente, y se añade una solución de 20g de acetato sódico en 50  
 25 cm<sup>3</sup> de agua; se enfría lentamente cebando la cristalización, se



congela durante una hora, se filtra, se lavan los cristales con una mezcla de metanol-agua (1-1) congelada, y se seca a 100°C bajo vacío; se obtienen 14,77 g de 4-(2'- $\alpha$ -glicerilo xicarbonil-3'-tienil)-amino-7-cloroquinoleína, que funde a 166°C

5 Análisis:  $C_{17}H_{15}ClN_2O_5 = 378,83$   
 Calculado: C, 53,89%; H, 3,99%; Cl 9,36%; N, 7,40%; S, 8,46%  
 Hallado 53,8 4,0 9,5 7,5 8,5

Ejemplo 4. 4-(2'-carboxi-3'-tienil)-amino-7-cloroquinoleína

Se calienta a reflujo durante dos horas treinta minutos, bajo nitrógeno, una mezcla de 6 g de 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-7-cloroquinoleína, 60 cm<sup>3</sup> de sosa N, 60 cm<sup>3</sup> de agua y 90 cm<sup>3</sup> de etanol, y luego se filtra en caliente, se lava el precipitado en 35 cm<sup>3</sup> de mezcla etanol-agua (1-1) caliente, y se añaden a los filtrados reunidos 12 cm<sup>3</sup> de ácido acético; se congela durante una hora, se filtra, se tritura el precipitado con agua y se seca a 90°C bajo vacío. Se obtienen 4,81 g de 4-(2'-carboxi-3'-tienil)-amino-7-cloroquinoleína, que funde a 260°C con descomposición.

15 Análisis:  $C_{14}H_9ClN_2O_5 = 304,75$   
 20 Calculado: C, 55,17%; H, 2,98%; Cl, 11,63%; N, 9,19%; S, 10,52%  
 Hallado: 55,2 3,3 11,3 9,0 10,5

Ejemplo 5. 4-(3'-etoxicarbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinoleína

Trabajando de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, se obtiene, partiendo de 4-cloro-8-trifluorometil-qui



nolefina y 2-amino-3-etoxicarbonil-5-metiltiofeno, tras recristalización con etanol, la 4-(3'-etoxicarbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina, que funde a 158°C.

Análisis:  $C_{18}H_{15}F_3N_2O_2S = 380,38$

5    Calculado: C, 56,83%; H, 3,97%; F, 14,98%; N, 7,37%; S, 8,43%  
Hallado:        56,7        3,9        15,2        7,2        8,7

Ejemplo 6. Acetónido de la 4-(3'- $\alpha$ -gliceriloxycarbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina

10    Partiendo de 4-(3'-etoxicarbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina y 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, trabajando de manera análoga a la descrita en el ejemplo 2, se obtiene, tras recristalización en éter isopropílico, el acetónido de la 4-(3'- $\alpha$ -gliceriloxycarbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina, que  
15    funde a 138°C-139°C.

Análisis:  $C_{22}H_{21}F_3N_2O_4S = 466,47$

Calculado: C, 56,64%; H, 4,54%; F, 12,22%; N, 6,01%; S, 6,87%  
Hallado:        56,6        4,7        12,0        5,9        6,8

20    Ejemplo 7. 4-(3'- $\alpha$ -gliceriloxycarbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometil-quinolefina

Trabajando de manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, se obtiene la 4-(3'- $\alpha$ -gliceriloxycarbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina, partiendo del acetónido correspondiente. El producto funde a 204°C-205°C.



Análisis:  $C_{19}H_{17}F_3N_2O_4S = 426,4$

Calculado: C, 53,51%; H, 4,02%; F, 13,37%; N, 6,57%; S, 7,52%

Hallado: 53,7 4,0 13,4 6,6 7,8

Ejemplo 8. 4-(3'-carboxi-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluoro-  
5 metilquinolefina

Trabajando de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4, se obtiene, partiendo de 4-(3'- $\alpha$ -gliceriloxi-carbonil-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina, la 4-(3'-carboxi-5'-metil-2'-tienil)-amino-8-trifluorometilqui-  
10 nolefina, que funde a 245°C (con descomposición).

Análisis:  $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2S = 352,33$

Calculado: C, 54,54%; H, 3,15%; F, 16,18%; N, 7,85%; S, 9,10%

Hallado: 54,3 3,3 16,1 7,7 9,4

Ejemplo 9. 4-(2'-morfolinoetoxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-  
15 -trifluorometilquinolefina, y su diclorhidrato

Trabajando de manera análoga a la descrita en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 4-(2'-metoxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina y N- $\beta$ -hidroxiethylmorfolina, la 4-(2'-morfolinoetoxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-  
20 -trifluorometilquinolefina. El producto, recristalizado en éter isopropílico, funde a 108°C.

Por acción de ácido clorhídrico en metanol, el producto es transformado en su diclorhidrato, que funde a 208°C.



Análisis:  $C_{21}H_{20}F_3N_3O_3S \cdot 2HCl = 524,45$

Calculado: C, 48,09%; H, 4,22%; N, 8,01%; Cl, 13,52%; F, 10,86%; S, 6,11%

Hallado: 47,8 4,6 7,7 13,2 11,2 6,2

Ejemplo 10. 4-(2'-dimetilaminoetoxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-

5 -trifluorometilquinolefina, así como su diclorhidrato

Se mezclan 40 cm<sup>3</sup> de tolueno, 40 cm<sup>3</sup> de  $\beta$ -  
-dimetilaminoetanol, 150 mg de una suspensión aceitosa con 50%  
de hidruro sódico, y 5 g de 4-(2'-metoxicarbonil-3'-tienil)-ami-  
no-8-trifluorometilquinolefina. Se calienta durante cuatro horas  
10 a 90°C, reduciendo intermitentemente la presión (16 a 18 cm Hg)  
para destilar el metanol formado. Se deja enfriar, se añaden 50  
cm<sup>3</sup> de agua y 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se agita y se se-  
para por decantación la fase orgánica, que se lava con agua has-  
ta neutralidad y se evapora a sequedad. Se obtiene un residuo  
15 cristalizado que funde a 110°C, que es purificado por tratamien-  
to con carbono activo y recristalizado en éter isopropílico. Se  
obtiene la 4-(2'-dimetilaminoetoxicarbonil-3'-tienil)-amino-  
-8-trifluorometilquinolefina, p.f. = 110°C.

Análisis:  $C_{19}H_{18}F_3N_3O_2S = 409,41$

20 Calculado: C, 55,73%; H, 4,43%; N, 10,26%; F, 13,92%; S, 7,83%

Hallado: 55,8 4,4 10,0 14,3 7,8

Preparación del diclorhidrato:

Se mezclan 4 g del producto obtenido ante-  
riormente y 30 cm<sup>3</sup> de metanol, y luego se añade la cantidad es-  
tequiométrica de una solución con 5% de ácido clorhídrico en el  
25



metanol. Se añaden a la solución obtenida 100 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico, y se agita, durante una noche a temperatura ambiente, y luego durante una hora a 0°C. Se aísla por filtración el precipitado formado, y se le purifica por trituración en 20 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico y filtración. Se obtiene el diclorhidrato de 4-(2'-dimetilaminoetoxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinoleína, p.f. = 196°C-198°C.

Análisis : C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.2HCl = 482.41  
Calculado: C, 47,30%; H, 4,20%; N, 8,71%; Cl 14,70%; F, 11,30%; S, 6,64%  
Hallado: C, 47,4            4,3            8,4            14,6            12,1  
          S, 6,6

Ejemplo 11. Clorhidrato de 4-(2'-metoxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinoleína

Se mezclan 11,575 g de 4-cloro-8-trifluorometil-quinoleína (obtenida según el procedimiento descrito en la patente belga nº 725.641), 7,85 g de 2-metoxicarbonil-3-aminotiofeno y 55 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2 N, se agita y se calienta a reflujo durante tres horas, se congela durante una hora, se filtra con succión, se empasta el precipitado con agua helada, se filtra con succión, se seca a 80°C bajo vacío, se recoge el clorhidrato de 4-(2'-metoxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinoleína, y se le recrystaliza en metanol.



Ejemplo 12. Monoclorhidrato de 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina

Se calienta a 95°C, bajo agitación, una mezcla de 10,5 g de acetónido de 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina y 50 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante quince minutos a 95°C-100°C, se congela durante una hora, se filtra con succión y se seca bajo vacío, se recogen 10,04 g de clorhidrato de 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina bruta, que funde hacia 150°C.

Se disuelve este producto bruto en 30 cm<sup>3</sup> de metanol tibio, se filtra, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de trietilamina al filtrado, se congela durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol congelado 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 en ebullición, se congela durante una hora, se filtra con succión, se lava el precipitado con metanol congelado y se seca. Se obtienen 7,15 g de 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina. Por acción del ácido clorhídrico sobre la 4-(2'- $\alpha$ -gliceriloxicarbonil-3'-tienil)-amino-8-trifluorometilquinolefina en el metanol, se obtiene el clorhidrato correspondiente. El producto se hace pastoso a 170°C (fusión lenta). Su punto de fusión instantánea es de aproximadamente 200°C.



Análisis:  $C_{18}H_{14}F_3N_2O_4S \cdot ClH = 447,9$

Calculado: C, 48,16%; H, 3,59%; Cl, 7,90%; F, 12,70%; N, 6,24%;  
S, 7,15%

Hallado: C, 48,4      3,8      7,8      12,5      5,9

5

S, 7,2

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 13 de Septiembre de 1.972, bajo el número 72-32370, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

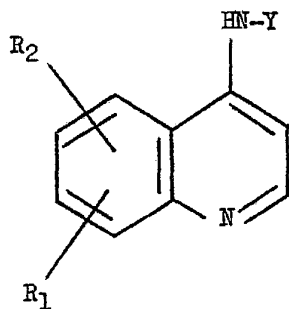
1ª.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de quinolefina de fórmula I:

*mc*

13.7.73  
FC



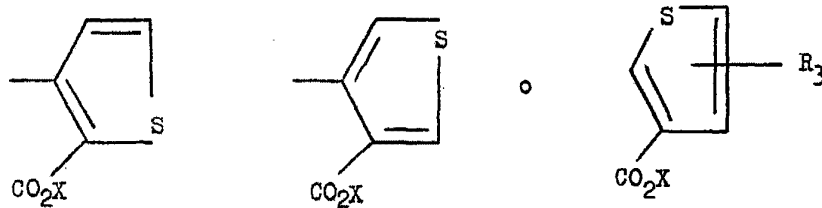
5



(I)

en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, una agrupación alcoholo, alcoholoxi o alcoholitio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, una agrupación trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, ciano, alcoholisulfoniloxi o alcoholamino que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o acilamino,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical metilo, Y representa una agrupación:

15



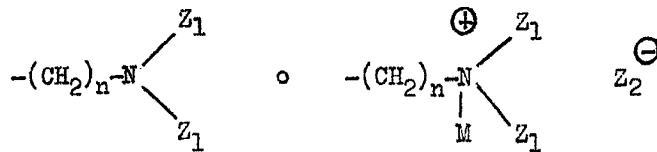
$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo, una agrupación:

*MCE*

13.7.73

Et

12 SET. 1973

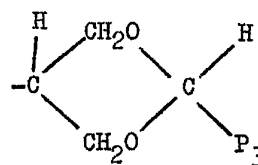


representando cada uno de los radicales  $Z_1$  una agrupación alcohilo-  
 5 lo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o representando juntos  
 una agrupación alcohileno que tiene de 4 a 5 átomos de carbono,  
 representando M un radical alcohilo que comprende de 1 a 6 áto-  
 mos de carbono, y n un número entero que puede variar de 1 a 6,  
 y representando  $Z_2$  un átomo de halógeno, ó X representa una agru-  
 10 pación morfolino-alcohilo cuyo alcohilo comprende de 1 a 6 áto-  
 mos de carbono, ó X representa una agrupación 2,3-dihidroxi-pro-  
 pilo, ó X representa una agrupación:

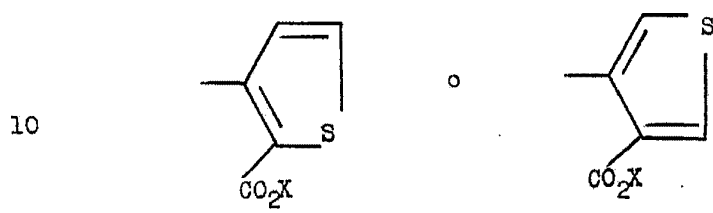


(representando  $P_1$  y  $P_2$  un radical alcohilo que tiene de 1 a 5  
 átomos de carbono), ó X representa una agrupación

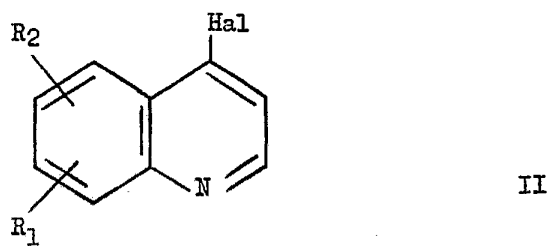
*ME* 20



en la cual  $P_3$  representa un radical alcoholo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo monocíclico, así como sus sales de adición con los ácidos, excluyendo los compuestos de fórmula I para los que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  e Y satisfacen simultáneamente las condiciones siguientes:  $R_2$  es un átomo de hidrógeno,  $R_1$  es una agrupación trifluorometilo en posición 8, Y representa:



y X es un átomo de hidrógeno, una agrupación metilo, una agrupación 2,3-dihidroxipropilo o una agrupación 2,3-dihidroxipropilo en forma de acetónido, procedimiento caracterizado por hacer reaccionar en presencia de un ácido fuerte una quinolefina halogenada en la posición 4 de fórmula II:



20 en la cual Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y  $R_1$  y  $R_2$

ME 13.7.73  
FC



poseen el significado anterior, con un compuesto de fórmula  $h_2N-Y$ , donde Y posee el significado anterior (con X = alcohol inferior), para obtener un compuesto de fórmula 1 (con X = alcohol inferior), en forma de sal, que se trata, si se desea, con un agente básico, para obtener la base libre correspondiente (con X = alcohol inferior), se transforma eventualmente este compuesto por transesterificación en otro compuesto de fórmula 1, estando definido Y como antes (con X diferente de H y de alcohol inferior), o bien se saponifica dicho compuesto por acción de una base fuerte, para obtener un compuesto de fórmula 1 (con X = H), que se puede esterificar de nuevo si se desea, que se somete, si se presenta el caso a la acción de un ácido para obtener la sal de adición correspondiente.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE QUINOLEINA.

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

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

19 OCT. 1973

Madrid,

P.A.

Alfonso de Eizaburu  
*[Signature]*

*mte*

FPS/