

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(19) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
	(21) 449.094	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	22-6-1976	

PATENTE DE INVENCION

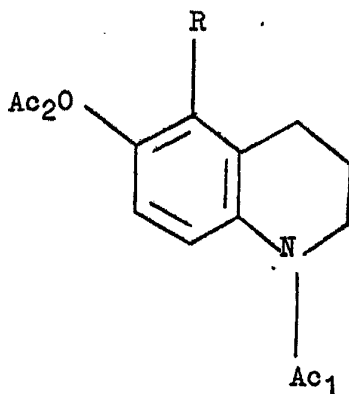
P.- 63.319
3603 A

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
589.195 (percial)	23-6-75	E.U.A.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D / A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ACIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-6--QUINOLINOLDES"		
(71) SOLICITANTE (S)		
STERLING DRUG INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América		
(72) INVENTOR (ES)		
Denis Mahlon Bailey		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 Esta invención se relaciona a 1-acil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinos útiles como agentes antiambiáceos y a su preparación.

5 El 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y su derivado acetilo no identificado se describen en la Patente Alemana número 42.187. El 1-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y su bromación para producir el 1-acetil-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol han sido demostrados por Svenson y colaboradores (Tetrahedron 29, 1115 (1973)). El 1-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y la 6-acetoxi-1-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina los demuestra Miyaki y colaboradores (J. Pharm. Soc. Japan 59, 222-4 (1939); C.A. 34, 7910⁸ (1940)). Sugimoto muestra la 1-(cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-8-metilquinolina (J. Pharm. Soc. Japan 64, No. 7A, 15 15-19 (1944); C.A. 46, 114d (1952)). Sin embargo, en las referencias indicadas anteriormente no hay mención a ninguna utilidad farmacéutica para los compuestos descritos en las mismas.

20 La presente invención ampliamente se relaciona a ciertos 1-(acetilhalogenados)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinos y ésteres de los mismos, y en particular, a los compuestos que tienen la fórmula I:



1 en la que Ac_1 es haloacetilo, dihaloacetilo o trihaloaceti-
lo en los que halo es cloro o bromo, R es hidrógeno, cloro
o bromo, y Ac_2 es hidrógeno, Ac_1 , alcanilo que tiene de 1
a 16 átomos de carbono, benzoilo 2(ó 3)-tenoilo, 2-(ó 3)-
5 furoilo o N-(alquilcarbamoilo inferior). Los compuestos de
la Fórmula I son útiles como agentes amibiásicos intestina-
les, de acuerdo como queda determinado por medio de los pro-
cedimientos in vivo de evaluación quimoterapéuticos estándar
en hamsters. Modalidades preferidas debido a su alta activi-
10 dad antiambiásica y bajo costo de preparación, son los
compuestos de la fórmula I en los que Ac_1 es dicloroacetilo
y R es hidrógeno o cloro. Los compuestos particularmente
preferidos son aquellos que tiene la fórmula I en la que Ac_1
es dicloroacetilo, R es hidrógeno o cloro y Ac_2 es hidróge-
15 no, benzoilo, 2-tenoilo o 2-furoilo.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I
en los que R y Ac_2 son cada una de ellas hidrógeno, reaccio-
nando un 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol con un haluro de
acilo de la fórmula Ac_1-X en la que Ac_1 se define como en
20 la fórmula I y X es cloro o bromo. Se puede reaccionar el
mencionado 1-(Ac_1)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol con un
agente clorante o bromante para producir el correspondiente
1-(Ac_1)-5-cloro(o bromo)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol,
el que puede ser reaccionado con un agente acilante que pro-
25 porcione Ac_2 para producir la 1-(Ac_1)-1,2,3,4-tetrahidro-5-
cloro(o bromo)-6-(Ac_2O)-quinolina que tiene la fórmula I en
la que Ac_2 es diferente a hidrógeno, como se define en la
fórmula I. La secuencia anterior de reacciones es la más
práctica y la manera que más se prefiere para preparar los
30 compuestos de la invención. Sin embargo, puede cambiarse la

1 secuencia de las reacciones. Por ejemplo, la etapa de halo-
genación puede seguir a la segunda acilación (es decir, la
O-acilación en la posición 6). Así mismo, la O-acilación
puede llevarse a cabo primeramente protegiendo la posición
5 1 o la posición N del compuesto de partida utilizando un
ácido fuerte, por ejemplo, ácido tricloroacético.

El término "alquilo inferior" como se utiliza en
la presente, por ejemplo, "N-alquilcarbamoilo inferior" co-
mo uno de los significados para Ac_2 , significa radicales al-
10 quilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los que pueden
estar dispuestos en cadenas rectas o ramificadas, ilustra-
dos por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-
butilo, butilo terciario, isobutilo, n-amilo, n-hexilo, y
similares.

15 Las estructuras moleculares de los compuestos (I)
de la invención han sido asignados en la base de la eviden-
cia proporcionada por los espectros infrarrojos, ultravioleta,
de resonancia magnética nuclear y de masa, por movili-
des cromatográficas, y, por la correspondencia de los valo-
20 res calculados y encontrados para los análisis elementales
de los ejemplos representativos.

Se describirá ahora de manera general la manera
para hacer y utilizar la presente invención de tal manera
como para permitir que una persona hábil en el arte de la
25 química haga uso de los mismos, de la manera siguiente:

La reacción de N-acilación que comprende reaccio-
nar la 1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxiquinolina con un haluro
de acilo de la fórmula Ac_1 -halógeno para producir la 1-(Ac_1)-
1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxiquinolina que tiene la fórmula
30 I en la que R y Ac_2 son cada una de ellas hidrógeno, Ac_1 es

1 como se define en la fórmula I y haluro es cloro o bromo,
se lleva a cabo calentando los reactivos en la gama compren-
dida entre 35 y 115°C, de preferencia entre aproximadamente
50 y 80°C, en un solvente orgánico apropiado inmisible en
5 agua inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo,
cloroformo, dicloruro de etileno, dicloruro de metileno, te-
tracloruro de carbono, benceno, éter, tolueno y similares,
en la ausencia o en la presencia de un aceptor de ácido, por
ejemplo, una amina alifático inferior tal como trietilamina,
10 un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal al-
calinotérreo tal como carbonato de sodio, carbonato de cal-
cío, bicarbonato de potasio, y similares.

La reacción de O-acilación que comprende reaccio-
nar el 1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol o el 1-(Ac₁)-
15 5-cloro (o bromo)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol con un
agente acilante que proporcione Ac₂ para producir la corres-
pondiente 6-(Ac₂O) quinolina que tiene la fórmula I, en la
que Ac₂ es diferente de hidrógeno, se lleva a cabo de pre-
ferencia mezclando cuidadosamente los reactivos con enfria-
20 miento (a una temperatura de entre aproximadamente 0 y 10°C)
y agitando en un solvente apropiado en la presencia de un
aceptor de ácido, y los mencionados solventes y aceptor de
ácidos son como los que se dan anteriormente para la N-aci-
lación.

25 La reacción comprende reaccionar el 1-(Ac₁)-1,2,
3,4-tetrahidro-6-quinolinol con un agente clorante o broman-
te para producir el correspondiente 1-(Ac₁)-5-cloro (o bro-
mo)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, se lleva a cabo en un
solvente inerte tal como los que se mencionan anteriormen-
30 te para la N-acilación, mezclando los reactivos en la pre-

1 sencia o ausencia de un aceptor de ácido tal como los mencio
nados anteriormente. La cloración convenientemente se lleva
a cabo mezclando el 1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol
en el mencionado solvente, por ejemplo, benceno, con cloru-
5 ro de sulfurilo (como la fuente de cloro) con lo cual se pro
duce o comienza una reacción exotérmica. Alternativamente,
puede hacerse burbujear cloro gaseoso dentro de una solución
de benceno caliente del 1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoli
nol. La indicación de que la reacción de bromación ha queda
10 do completa queda indicada por la desaparición del color del
bromo de la mezcla de reacción.

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente
la invención, sin embargo, sin limitarla a los mismos.

A. 1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinos y ésteres

15 A-1. 1-(Dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinol
inol - A una mezcla agitada conteniendo 14,9 gramos de 1,
2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y 250 mililitros de dicloruro
de etileno seco se añadieron, gota a gota, 16,2 gramos de
cloruro de dicloroacetilo y la mezcla de reacción resultan-
20 te se agitó en un baño de vapor durante un periodo de 14 ho
ras. La mezcla de reacción se calentó al vacío para elimi-
nar el dicloruro de etileno. El material restante se disol-
vió en cloroformo y el cloroformo se eliminó al vacío para
producir 28 gramos de polvo. Se formó una pasta con el pol-
vo a la temperatura ambiente con 100 mililitros de n-hexano
25 que contenía 10 mililitros de alcohol isopropílico y el só-
lido restante, 24,5 gramos, se recristalizó dos veces de
cloroformo-n-hexano y se secó a 60°C y a 0,1 milímetros du-
rante un periodo de 7 horas para producir 10,5 gramos del
30 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, punto de

1 fusión entre 136 y 136,5°C.

A-2. 1-(dicloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-te-

trahidroquinolina.- Se disolvió una porción de 11,9 gramos

del 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol calen-

5 tándolo con aproximadamente 200 mililitros de cloroformo. La

solución oscura transparente resultante, se enfrió en un ba

ño de hielo y a la misma se agregaron con agitación, 6,3 mi-

lilitros de trietilamina seguido por 5,8 gramos de cloruro

de 2-furoilo en 15 mililitros de cloroformo. La mezcla de

10 reacción se agitó después durante un periodo de una hora,

el baño de hielo se quitó y la agitación se continuó durante

otras tres horas. La mezcla de reacción fría se vació sobre

un embudo separador que contenía una mezcla fría de 4 mili-

litros de ácido acético además de agua y hielo. Se permitió

15 que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente y

se lavó sucesivamente dos veces con agua, dos veces con una

solución acuosa de bicarbonato de sodio y dos veces con agua.

La mezcla resultante se trató con carbón vegetal descoloran

te y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró.

20 El filtrado se calentó al vacío para eliminar la mayor par-

te del cloroformo. Se añadieron unos cuantos mililitros de

metanol para destruir cualquier cloruro de acilo sin reaccio

nar. El sólido que se separó se recogió y se recristalizó

una vez de metanol y una vez de acetato de etilo para produ

25 cir 13,1 gramos de la 1-(dicloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,

2,3,4-tetrahidroquinolina, punto de fusión entre 150,5 y

151°C, después de secar durante 24 horas a una temperatura

de 80°C a 200 milímetros.

A-3. 1-(Dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-te-

noiloxi) quinolina, punto de fusión entre 109 y 110,5°C, 8,4

30

1 gramos, se separaron siguiendo el procedimiento descrito en
el Ejemplo A-2, utilizando 7,0 gramos de 1-(dicloroacetil)-
1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, 140 mililitros de cloroformo,
4,2 mililitros de trietilamina, 4,3 gramos de cloruro de
5 2-tencilo, 2 recristalizaciones de alcohol isopropílico y
secado a una temperatura de 60°C y 200 milímetros, durante
un periodo de 18 horas.

A-4. 6-Benzoiloxi-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolina - Se disolvió una porción de 9,1 gramos de
10 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol en 150 mi-
lilitros de cloroformo caliente. A la solución de cloroformo,
a la temperatura ambiente, se añadieron 5,6 mililitros
de trietilamina y la solución resultante se enfrió sobre un
baño de hielo a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C.
15 A la solución enfriada se añadieron, gota a gota con agita-
ción, 4,3 mililitros de cloruro de benzoilo y la mezcla de
reacción resultante se agitó durante una hora en el baño de
hielo. A la mezcla de reacción se añadieron 7 mililitros de
ácido acético glacial y la mezcla de reacción resultante se
20 lavó dos veces con agua fría, una vez con una solución de
bicarbonato de sodio, y luego se secó sobre sulfato de so-
dio anhidro y se filtró. El filtrado se calentó al vacío
para eliminar el solvente y el material restante se dejó re-
posar a la temperatura ambiente, con lo que se solidificó.
25 Se hizo una pasta de este material con alcohol isopropílico
y el sólido se recogió y se recristalizó de alcohol isopro-
pílico para producir 10,5 gramos de la 6-benzoiloxi-1-(di-
cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, punto de fusión
entre 119 y 119,5°C.

30 A-5. 6-(n-Butanoiloxi)-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-

1 tetrahydroquinolina, punto de fusión entre 107 y 108°C, 12
gramos, se prepararon siguiendo el procedimiento descrito
en el Ejemplo A-4 utilizando 11,8 gramos de 1-(dicloroace-
til)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, 200 mililitros de clo-
5 roformo, 6,7 mililitros de trietilamina, 5,1 gramos de clo-
ruro de n-butanoilo en cloroformo, formando una pasta con el
residuo después de eliminar el cloroformo de la mezcla de
reacción con n-hexano caliente, y una pequeña cantidad de
alcohol isopropílico, y después de dos recristalizaciones
10 de alcohol isopropílico y secado a 70°C y 200 milímetros du-
rante 4 horas.

A-6. 1-(Dicloroacetil)-6-(n-hexadecanoiloxi)-1,2,
3,4-tetrahydroquinolina - Se reflujo durante un periodo de
dos horas y 35 minutos una mezcla conteniendo 7,0 gramos de
15 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol en 75 mi-
lilitros de cloroformo, 2,7 gramos de trietilamina y 8,2 gra-
mos de palmitol y luego se dejó reposar a la temperatura
ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se
lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1N y una so-
lución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se secó so-
20 bre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se ca-
lentó al vacío para eliminar el cloroformo. El residuo se
combinó con otros 3,0 gramos del material obtenido de otra
prueba de la misma reacción, y el material combinado se re-
cristalizó de etanol para producir 11,3 gramos de 1-(diclo-
roacetil)-6-(n-hexadecanoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina,
25 punto de fusión entre 84 y 86°C.

A-7. 1-(Dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(N-me-
tilcarbamiloxi)quinolina - Una mezcla conteniendo 7,0 gra-
mos de 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol sus-
30

pendida en 280 mililitros de benceno, 4,2 gramos de isocianato de metilo y 14 gotas de trietilamina, se agitó a la temperatura ambiente, a una temperatura comprendida entre 25 y 30°C, durante un periodo de 90 minutos. La mezcla de reacción se calentó al vacío para eliminar los materiales volátiles y el residuo se raspó para inducir la recristalización. El sólido resultante se disolvió en 100 mililitros de tolueno seco, la solución caliente se trató con carbón vegetal de descolorización y se filtró, y el filtrado se enfrió, finalmente hasta una temperatura de 5°C. El precipitado resultante se recogió y se lavó con 20 mililitros de tolueno y se secó al vacío a 40°C y 50 milímetros, para producir 6 gramos de la 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(N-metilcarbamoiloxi)quinolina, punto de fusión entre 113 y 117°C.

15 A-8. 1-(Cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol - Se reflujo durante un periodo aproximado de 16 horas una mezcla agitada conteniendo 15,0 gramos de 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol en 250 miligramos de cloroformo seco, 7,5 gramos de carbonato de sodio y 12,5 gramos de cloruro de cloroacetilo y se filtró mientras estaba caliente. Los sólidos recogidos se recristalizaron de acetonitrilo para producir 14,9 gramos de 1-(cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, punto de fusión entre 146,5 y 150°C.

25 A-9. 1,2,3,4-Tetrahidro-1-(tricloroacetil)-6-quinolinol - Se reflujo durante un periodo aproximado de 24 horas una mezcla agitada que contenía 15,0 gramos de 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol en 250 mililitros de cloroformo seco, 10,0 gramos de carbonato de calcio y 18,0 gramos de cloruro de tricloroacetilo. A la mezcla de reacción se añadieron otros 9 gramos (5 mililitros) de cloruro de tricloroace

30

1 tilo y la mezcla se reflujó con agitación durante un periodo de 3 horas adicionales, se dejó enfriar a la temperatura ambiente y luego se vació sobre 200 mililitros de agua. La
mezcla se hizo llegar después hasta un pH de aproximadamente
5 te 7 con bicarbonato de sodio sólido. La capa de cloroformo se separó y la capa acuosa se extrajo con 3 porciones de 400 mililitros de benceno. Los extractos de benceno y la capa de cloroformo se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso al 5 por ciento hasta que el agua de lavado permaneció básica. La solución de benceno-cloroformo se secó
10 sobre sulfato de sodio anhidro y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se recristalizó dos veces de dicloruro de metileno, la segunda vez utilizando carbón vegetal descolorante, y el producto resultante se secó a una
15 temperatura de 40°C y 50 mililitros, para producir 9,25 gramos de 1,2,3,4-tetrahidro-1-(tricloroacetil)-6-quinolinol, punto de fusión entre 153 y 155°C.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo A-1 pero utilizando en lugar del cloruro de dicloroacetilo una cantidad equivalente molar del agente acilante apropiado, es decir, Ac₁-halógeno, se obtuvieron los 1-acil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinos de los Ejemplos de A-10 a A-13:

A-10. 1-(Dibromoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, utilizando bromuro de dibromoacetilo.

25 A-11. 1-(Bromoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol utilizando bromuro de bromoacetilo.

A-12. 1-(Tribromoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol utilizando cloruro de tribromoacetilo.

30 A-13. 1-(Bromocloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, utilizando cloruro de bromocloroacetilo.

1 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
A-2 pero utilizando en lugar del cloruro de 2-furoilo y del
1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol cantida-
des equivalentes molares, respectivamente, del agente aci-
5 lante apropiado y 1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol,
se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de A-14 a A-26.

A-14. 1-(Dicloroacetil)-6-formiloxi-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolina, utilizando 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-6-quinolinol y anhídrido acético-fórmico.

10 A-15. 6-Acetoxi-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolina, utilizando 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6-quinolinol y cloruro de acetilo.

A-16. 6-(2-Furoiloxi)-1-(tricloroacetil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolina, utilizando 1-(tricloroacetil)-1,2,3,4-
15 tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

A-17. 6-(2-tenoiloxi)-1-(tricloroacetil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolina, utilizando 1-(tricloroacetilo)-1,2,3,
4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoilo.

A-18. 1-(cloroacetil)-6-(2-tenoiloxi)-1,2,3,4-te-
20 trahidroquinolina, utilizando 1-(cloroacetil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoilo.

A-19. 1-(cloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina, utilizando 1-(cloroacetil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

25 A-20. 1-(Bromoacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina, utilizando 1-(bromoacetil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

A-21. 1-(Dibromoacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolina, utilizando 1-(dibromoacetil)-1,2,3,4-
30 tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

1 A-22. 1-(Dibromoacetil)-6-(2-tenoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 1-(dibromoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoilo.

5 A-23. 1-(Tribromoacetil)-6-(2-tenoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 1-(tribromoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoilo.

A-24. 1-(Tribromoacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 1-(tribromoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

10 A-25. 1-(Dicloroacetil)-6-(3-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 3-furoilo.

A-26. 1-(Dicloroacetil)-6-(3-tenoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 3-tenoilo.

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo A-7 pero utilizando en lugar del isocianato de metilo una cantidad equivalente molar del alquilisocianato inferior apropiado, se obtienen los compuestos A-27 y A-28.

20 A-27. 1-(Dicloroacetil)-6-(N-etilcarbamoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando isocianato de metilo.

A-28. 1-(Dicloroacetil)-6-(N-n-hexilcarbamoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando isocianato de n-hexilo.

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo A-2 pero utilizando en lugar del cloruro de 2-furoilo una cantidad equivalente molar del haluro de acilo correspondiente, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de A-29 a A-33.

30 A-29. 6-(Cloroacetoxi)-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-

1 tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de cloroacetilo.

A-30. 1-(Dicloroacetil)-6-formiloxi-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolina, utilizando anhídrido acético-fórmico.

5 A-31. 1-(Dicloroacetil)-6-(tricloroacetoxi)-1,2,
3,4-tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de tricloroace-
tilo.

A-32. 6-(Dibromoacetoxi)-1-(dicloroacetil)-1,2,3,
4-tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de dibromoacetilo.

10 A-33. 6-(Dicloroacetoxi)-1-(dicloroacetil)-1,2,3,
4-tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de dicloroacetilo.

B. 1-(Ac₁)-5-cloro(o bromo)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolino-
les y ésteres.

15 B-1. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-quinolinol - A una solución agitada de 32 gramos de 1-(di-
cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol en 400 milili-
tros de benceno seco se añadieron rápidamente, con agitación,
17,7 gramos de cloruro de sulfurilo con lo que la mezcla de
reacción reflujo espontáneamente. Después de que terminó el
reflujo, la mezcla de reacción se reflujo durante un perio-
do de otra hora y se filtró mientras estaba caliente para
20 recoger 21,8 gramos del producto, punto de fusión entre 189
y 191,5°C. Este producto, el 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,
3,4-tetrahidro-6-quinolinol se recristalizó de acetonitrilo
para producir 19,4 gramos del producto, punto de fusión en-
tre 189,5 y 192,5°C.

25 B-2. 5-Bromo-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-quinolinol - A una mezcla agitada conteniendo 6,15 gramos
de 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol en 100
mililitros de cloroformo y 2,0 gramos de carbonato de cal-
cio a una temperatura de -5°C, se añadió, durante un perio-
30

1 do de 45 minutos con agitación, una solución que contenía
4,0 gramos de bromo y 50 mililitros de cloroformo. La mezcla
de reacción resultante se agitó a una temperatura comprendi
da entre -5° y 0°C durante aproximadamente 90 minutos hasta
5 que hubo desaparecido todo el color del bromo de la mezcla
de reacción. Se añadieron después aproximadamente 600 mili-
litros de cloroformo y la mezcla resultante se lavó dos ve-
ces con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10
por ciento y una vez con agua. La solución de cloroformo se
10 secó sobre sulfato de sodio anhidro y el cloroformo se eli-
minó al vacío. El material restante se cristalizó de aceto-
nitrilo y luego se recrystalizó del mismo solvente para pro-
ducir 2,3 gramos de 5-bromo-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-6-quinolinol, punto de fusión entre 207 y 210°C .

15 B-3. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,
2,3,4-tetrahydroquinolina - Se enfrió en un baño de hielo
una solución de 15,74 gramos de 5-cloro-1-(dicloroacetil)-
1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y 7,4 mililitros de trieti-
lamina en 500 mililitros de cloroformo, y luego se añadie-
ron, con agitación, 7,15 gramos de cloruro de 2-furoilo. La
20 mezcla de reacción resultante se quitó del baño y se agitó
durante un periodo de dos horas. La mezcla de reacción se
lavó con 200 mililitros de ácido clorhídrico 0,5N y el áci-
do clorhídrico se lavó y se extrajo con 50 mililitros de
25 cloroformo. El lavado del cloroformo y la mezcla de reacción
se combinaron y se lavaron sucesivamente con 50 mililitros
de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 por cien-
to y 50 mililitros de agua, se secaron sobre sulfato de so-
dio anhidro y se filtraron. El cloroformo se eliminó al vá-
30 cío para producir un material aceitoso color amarillo que

1 cristalizó cuando se raspó. El material cristalino se recrista-
talizó de etanol y se secó a una temperatura de 40°C y 50
milímetros, para producir 17 gramos de 5-cloro-1-(dicloroac-
cetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, punto
5 de fusión entre 132 y 133°C.

B-4. Se preparó el 5-Bromo-1-(dicloroacetil)-6-
(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, punto de fusión
entre 159 y 161°C, 5,8 gramos, siguiendo el procedimiento
descrito en el Ejemplo B-3 utilizando 5,68 gramos de 5-bro-
10 mo-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol en 200
mililitros de cloroformo, 1,73 gramos de trietilamina, 2,24
gramos de cloruro de 2-furoilo y 15 mililitros de cloroformo,
y un período de reacción de 4 horas.

B-5. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-
15 6-(2-tenciloxi)quinolina - Se disolvió una porción de 5,0
gramos de 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
quinolinol en 160 mililitros de cloroformo caliente, se
agregaron 1,2 gramos de trietilamina y la solución se en-
frió a una temperatura de 0°C. A la solución agitada se añe-
20 dieron 2,55 gramos de cloruro de 2-tencilo, la mezcla de
reacción se quitó del baño de hielo y se dejó calentar has-
ta la temperatura ambiente y la agitación se continuó duran-
te aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se lavó
sucesivamente con 2 porciones de 150 mililitros cada una de
25 una solución acuosa al 5 por ciento de bicarbonato de sodio,
una vez con 200 mililitros de ácido clorhídrico 1,5N, y una
vez con 200 mililitros de agua. La mezcla de reacción lava-
da se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el
filtrado se evaporó al vacío para producir un residuo acei-
30 toso que se solidificó cuando se trituró. El sólido se re-

1 cristalizó después de etanol y se secó durante un periodo
aproximado de 15 horas a una temperatura de 60°C a 50 milí-
metros, para producir 5,2 gramos de 6-cloro-1-(dicloroace-
til)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-tenoiloxi)quinolina, punto de
5 fusión entre 131 y 134°C.

B-6. 5-Bromo-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-(2-tenoiloxi)quinolina, punto de fusión de entre 149 y
150°C, 2,05 gramos, se preparó siguiendo el procedimiento
descrito en el Ejemplo B-5 utilizando 2,6 gramos de 5-bromo-
10 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol en 80 mi-
lilitros de cloroformo, y 0,79 gramos de trietilamina, y
1,16 gramos de cloruro de 2-tenoilo.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
B-3 pero utilizando en vez del cloruro de 2-furoilo una can-
15 tidad equivalente molar del agente acilante apropiado, se
prepararon los compuestos de los Ejemplos de B-7 a B-9.

B-7. 6-Benziloxi-5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,
3,4-tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de benzoilo.

B-8. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-6-formiloxi-1,2,3,
20 4-tetrahidroquinolina, utilizando anhídrido acético-fórmico.

B-9. 6-Acetoxi-5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de acetilo.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
B-1 pero utilizando en lugar del 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-
25 tetrahidro-6-quinolinol una cantidad equivalente molar del
1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol apropiado, se obtu-
vieron los compuestos de los Ejemplos de B-10 a B-12:

B-10. 5-cloro-1-(cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-quinolinol, utilizando 1-(cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
30 6-quinolinol.

1 B-11. 5-cloro-1-(tricloroacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6-quinolinol, utilizando 1-(tricloroacetil)-1,2,3,4-te-
trahidro-6-quinolinol.

5 B-12. 5-cloro-1-(dibromoacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6-quinolinol, utilizando 1-(dibromoacetil)-1,2,3,4-te-
trahidro-6-quinolinol.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
B-2, pero utilizando en lugar del 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-
tetrahidro-6-quinolinol una cantidad equivalente molar del
10 1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, se obtuvieron los
compuestos de los Ejemplos B-13 y B-14:

B-13. 5-Bromo-1-(dibromoacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6-quinolinol, utilizando 1-(dibromoacetil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-6-quinolinol.

15 B-14. 5-Bromo-1-(tribromoacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6-quinolinol, utilizando 1-(tribromoacetil)-1,2,3,4-te-
trahidro-6-quinolinol.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
B-3 pero utilizando en lugar del cloruro de 2-furoilo una
20 cantidad equivalente molar del agente acilante apropiado y
en lugar del 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-quinolinol una cantidad equivalente molar del 5-halo-1-
(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol apropiado, se obtuvie-
ron los compuestos de los Ejemplos de B-15 a B-24:

25 B-15. 5-cloro-1-(cloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,
3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(cloroacetil)-
1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

B-16. 5-cloro-1-(cloroacetil)-6-(2-tenoiloxi)-1,
2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(cloroacetil)-
30 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoilo.

1 B-17. 5-Bromo-1-(dibromoacetil)-6-(2-tenoiloxi)-
1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-bromo-1-(dibromo-
acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 2-teno-
lo.

5 B-18. 5-Bromo-1-(dibromoacetil)-6-(2-furoiloxi)-
1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-bromo-1-(dibromo-
acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 2-fu-
roilo.

10 B-19. 5-cloro-1-(cloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,
2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(cloroace-
til)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

B-20. 5-cloro-1-(cloroacetil)-6-(2-tenoiloxi)-1,
2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(cloroace-
til)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoilo.

15 B-21. 5-cloro-1-(tricloraacetil)-6-(2-tenoiloxi)-
1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(triclora-
acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 2-te-
noilo.

20 B-22. 5-cloro-1-(tricloraacetil)-6-(2-furoiloxi)-
1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(triclora-
acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 2-fu-
roilo.

25 B-23. 5-cloro-1-(dicloraacetil)-6-(3-tenoiloxi)-
1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(diclora-
acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 3-te-
noilo.

30 B-24. 5-cloro-1-(dicloraacetil)-6-(3-furoiloxi)-
1,2,3,4-tetrahydroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(diclora-
acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 3-fú-
roilo.

1 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
A-7 pero utilizando en lugar del 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-
tetrahidro-6-quinolinol una cantidad equivalente molar de
5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y
5 en lugar del isocianato de metilo una cantidad equivalente
molar del alquilisocianato inferior apropiado, se obtuvieron
los compuestos de los Ejemplos B-25 y B-26:

B-25. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6-(N-etilcarbamoiloxi)quinolina utilizando isocianato
10 de etilo.

B-26. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6-(N-n-hexilcarbamoiloxi)quinolina, utilizando isociana-
to de n-hexilo.

B-27. El 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetra-
15 hidro-6-(N-metilcarbamoiloxi)quinolina se obtuvo siguiendo
el procedimiento descrito en el Ejemplo A-7, pero utilizan-
do en lugar del 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-qui-
nolinol una cantidad equivalente molar de 5-cloro-1-(diclo-
roacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol.

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
B-3 pero utilizando en lugar de cloruro de 2-furoilc una
cantidad equivalente molar del agente acilante apropiado, se
obtuvieron los compuestos de los Ejemplos B-28 y B-29:

B-28. 5-cloro-6-(dicloroacetoxi)-1-(dicloroacetil)-
25 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de dicloro-
acetilo.

B-29. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-6-(tricloroaceto-
xi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de tri-
cloroacetilo.

30 Las 1-(Ac₁)-5-R-6-(Ac₂O)-1,2,3,4-tetrahidroquino-

1 líneas de la fórmula I tienen actividad amibicida intestinal,
como queda determinado por medio de los procedimientos de
prueba estándares quimoterapéuticos en hamsters infectados
con Endamoeba criceti. Se encontró que estos compuestos cuan
5 do se administraron oralmente en suspensión de gelatina al
10 por ciento a los hamsters infectados con E. criceti
limpiaban por completo a los animales de la infección a di-
ferentes niveles de dosis del compuesto por kilogramo de pe-
so de cuerpo por día durante tres días consecutivos. Muchos
10 de los compuestos tienen valores ED₅₀ por debajo de 10 mili-
gramos/kilogramo/día x 3 días y algunos tienen valores ED₅₀
por debajo de 1 miligramo/kilogramo/día x 3 días. ED₅₀ sig-
nifica la dosis efectiva necesaria para eliminar el 50 por
ciento de la infección amibica en los hamsters.

15 El procedimiento para probar los compuestos de la
invención contra E. criceti en los hamsters se describe de
la manera siguiente: Se pesan individualmente dos hamsters
hembras infectados de manera natural con E. criceti y con
un peso comprendido entre 95 y 145 gramos y se clasifican
20 aleatoriamente en grupos de 5 animales; cada uno de los gru-
pos varía en menos de 10 gramos del peso designado para el
grupo. Para confirmar la presencia de la infección, se se-
leccionan aleatoriamente 5 hamsters de los grupos con gamas
de peso de 100, 120 y 140 y se sacrifican. Una porción del
25 cecum de cada uno de los hamsters se suspende en agua sali-
na fisiológicamente normal y se examina microscópicamente
(100X) para ver si hay trofozoitos de E. criceti. El compues-
to que se está probando se suspende en gelatina al 10 por
ciento a la dosis diaria deseada y se administra oralmente
30 a través de un tubo estomacal a los hamsters en dosis subdi-

1 vididas dos veces diariamente aproximadamente con un espacio
de 8 horas durante tres días consecutivos. Al cuarto día ca
da uno de los animales de prueba se sacrifican y se examina
una raspa secal como en el caso de los hamsters de control
5 infectados. Cuando se determina que una preparación está
exenta de amibas, se toma un segundo espécimen de otra par
te del seco del mismo hamsters y se examina concienzudamen
te antes de que el hamsters sea declarado exento de trofo
zoidos.

10 Mientras que se ha encontrado que las 1-(acetil-
halogenada)-5-R-6-(Ac₂O)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de la
Fórmula I tienen una alta actividad amibocida intestinal a
bajos niveles de dosificación cuando se prueban por el pro
cedimiento descrito anteriormente, el 1-acetil-1,2,3,4-tetra
15 hidro-6-quinolinol del arte anterior mencionado (Svensson y
colaboradores, ibid) cuando se probó por el mismo procedi
miento, se encontró que era inefectivo a un nivel de dosifi
cación tan alto como de 100 gramos/kilogramo/día x 3 días
(sólo uno de los cuatro hamsters estaba exento de infección
20 amibiásica o sea lo mismo que se encontró para los animales
de control no medicados). En contraste, el 1-(cloroacetil)-
1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol (Ejemplo A-8) limpió de la
infección amibiásica 10 de los 10 hamsters a un nivel de do
sificación de 3,12 miligramos/kilogramo/día x 3 días; el 1-
25 (dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol (Ejemplo A-1)
eliminó la infección amibiásica de 5 de los 5 hamsters a un
nivel de 1,56 miligramos/kilogramo/día x 3 días; la 1-(di
cloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina
(Ejemplo A-2) eliminó la infección amibiásica de 5 de los 5
30 hamsters a un nivel de dosificación de 0,78 miligramos/kilo

1 gramo/día x 3 días; la 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-(2-benzoiloxi)quinolina (Ejemplo A-3) eliminó la infección
amibiásica de 5 de los 5 hamsters a un nivel de dosificación
de 0,20 miligramos/kilogramo/día x 3 días; la 6-benzoiloxi-
5 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Ejemplo A-4)
eliminó la infección amibiásica de 5 de los 5 hamsters a un
nivel de dosificación de 0,39 miligramos/kilogramo/día x 3
días; y el 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-
quinolinol (Ejemplo B-1) y el 5-bromo-1-(dicloroacetil)-1,
10 2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol (Ejemplo B-2) eliminaron cada
uno de ellos la infección amibiásica de 8 de los 10 hamsters
a un nivel de dosificación de 0,78 miligramos/kilogramo/día
x 3 días.

La determinación real de los datos antiamibiásicos
15 numéricos definitivos para un compuesto en particular de la
invención se obtiene fácilmente de acuerdo con el procedi-
miento de prueba estándar descrito anteriormente por los téc-
nicos versados en los procedimientos de prueba quimoterapéu-
ticos, sin ninguna necesidad de experimentación extensa.

20 Los compuestos de la invención ordinariamente pue-
den ser preparados para utilizarse incorporándolo en formas
de dosificación unitaria como tabletas o cápsulas para admi-
nistración oral ya sea solos o en combinación con adyuvantes
apropiados tales como bicarbonato de sodio, almidón, azúcar
25 granulada, lactosa, dextrosa, manitol, talco, estearato de
magnesio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de laurilo y
sodio, avicel, y similares.

- REIVINDICACIONES -

30 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-

1 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento para preparar 1-acil-1,2,3,
4-tetrahidro-6-quinolinos de la fórmula I (en la presente
en el que Ac_1 es haloacetilo, dihaloacetilo o trihaloaceti-
lo en el que el halógeno es cloro o bromo, R es hidrógeno,
cloro o bromo, y Ac_2 es hidrógeno, Ac_1 , alcanoilo que tiene
de 1 a 16 átomos de carbono, benzoilo, 2(ó 3)-tenoilo, 2(ó
10 3)-furoilo y N-alquilcarbamoilo inferior, que comprende
reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidro-5-R-6-(Ac_2O)-quinolina con
un haluro de acilo de la fórmula Ac_1-X en la que X es cloro
o bromo, si se desea, reaccionando un compuesto obtenido
cuando R es hidrógeno con un agente clorante o bromante para
15 producir el compuesto correspondiente cuando R es cloro o
bromo, y, si se desea, reaccionar un compuesto obtenido en
el que Ac_2 es hidrógeno con un agente acilante que proporci-
one Ac_2 para producir el compuesto correspondiente en el que
 Ac_2 es diferente de hidrógeno.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en el que en el compuesto de partida 1,2,3,4-te-
trahidro-5-R-6-(Ac_2)-quinolina R y Ac_2 son ambos hidrógenos.

25 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2ª, en el que se utiliza cloruro de dicloroacetilo en
la reacción primaria para producir 1-(dicloroacetil)-1,2,3,
4-tetrahidro-6-quinolinol.

30 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2ª, utilizando sucesivamente cloruro de dicloroaceti-
lo y un agente clorante para producir el 5-cloro-1-(dicloro-
acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol.

1 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2ª, utilizando sucesivamente cloruro de dicloroaceti-
lo y cloruro de tenoilo para producir 1-(dicloroacetil)-1,
2,3,4-tetrahidro-6-(2-tenoiloxi)quinolina.

5 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2ª, utilizando sucesivamente cloruro de dicloroaceti-
lo y cloruro de 2-furoilo para producir la 1-(dicloroacetil)-
6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

10 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2ª, utilizando sucesivamente cloruro de dicloroaceti-
lo y cloruro de benzoilo para producir la 6-benzoiloxi-1-
(dicloroacetil)1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

15 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2ª, en el que se prepara la 5-cloro-1-(1-dicloro-ace-
til)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-tenoiloxi)quinolina y que com-
prende utilizar sucesivamente cloruro de dicloroacetilo, un
agente clorante y cloruro de 2-tenoilo.

20 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2ª, en el que se prepara la 5-cloro-1-(dicloroace-
til)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y que com-
prende utilizar sucesivamente cloruro de dicloroacetilo, un
agente clorante, y cloruro de 2-furoilo.

25 10ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ACIL-1,2,
3,4-TETRAHIDRO-6-QUINOLINOLES

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

1

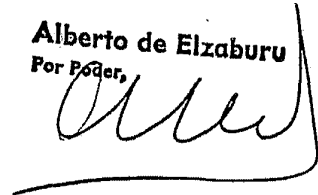
Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 09. JUL 1977

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
For Power,



TGG.