

20 JUL. 1978

Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	459.903
FECHA DE PRESENTACION	17 junio 1.977

AI



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCIÓN

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
76 18555	18 junio 1.976	Francia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(12) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE QUINOLETINA.

(71) SOLICITANTE (S)

MAR-PHA Société d'Etudes et d'Exploitation de Marques.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

25 Boulevard de l'Amiral Bruix - 75116 PARIS - Francia.

(72) INVENTOR (ES)

Alain Champseix; Claude Gueremy y Gérard Le Fur, todos de nacionalidad francesa.

(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

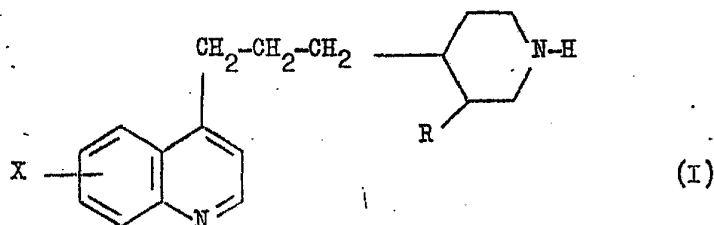
(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR QUALITY

1 La presente invención se refiere a nuevos medicamen-
tos a base de derivados de la quinoleína, útiles principal-
mente para el tratamiento de los estados patológicos pro-
ducidos por una perturbación del funcionamiento de los
5 sistemas serotoninérgicos. En particular, estos medicamen-
tos pueden encontrar aplicaciones como medicamentos psico-
tropos, más particularmente como agentes antidepresores y
como medicamentos reguladores del sueño. Por otra parte
presentan interesantes actividades en el ámbito cardiovas-
10 cular y pueden ser utilizados a este respecto más parti-
cularmente como medicamentos antiarritmicos y como regula-
dores de la vasoconstricción de los vasos sanguíneos prin-
cipalmente para el tratamiento de los estados de jaquecas.

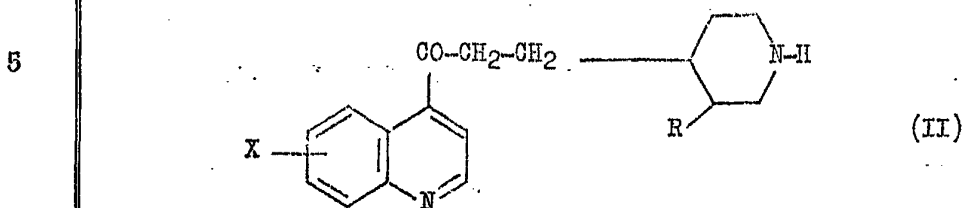
15 Estos medicamentos contienen como principio activo
un compuesto que responde a la fórmula general:



20 en la cual R representa un átomo de hidrógeno, un grupo
alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo
alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, X representa un áto-
mo de hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi o alquiltio, pu-
diendo cada uno de estos grupos comprender de 1 a 4 átomos
25 de carbono, o también un átomo de halógeno (cloro, flúor,
bromo, o yodo), un grupo trifluormetilo, nitro, hidroxí,
o amino, estando este último eventualmente sustituido por
uno o dos grupos alquilo, por un grupo acilo o alquilsul-
nilo, pudiendo cada uno de estos grupos comprender de 1 a
30 4 átomos de carbono, o una sal de un compuesto de este

1 tipo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los productos de fórmula general (I) pueden prepararse por reducción de los productos de fórmula (II):



en la cual X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

10 Para esta reducción se utilizan los métodos, conocidos en sí, que permiten transformar un grupo CO en un grupo CH₂, por ejemplo los descritos por R.B. Wagner & H.D. Zook (Synthetic Organic Chemistry, p. 5, J. Wiley & Sons, 1953). Se utiliza ventajosamente como agente reductor el hidrato de hidrazina en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como el hidróxido de sodio, dentro de un disolvente tal como un alcohol.

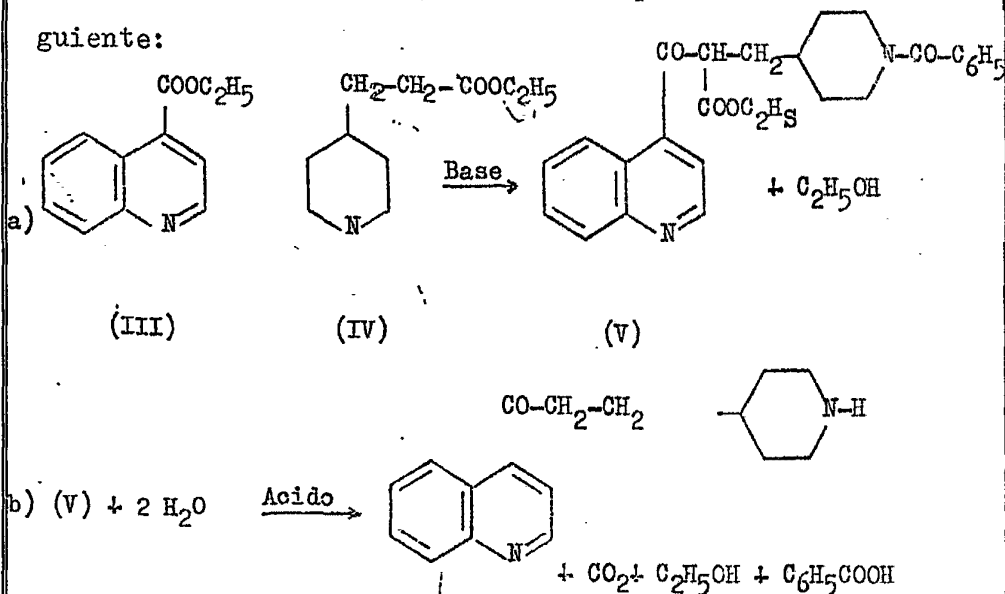
15 Una variante para la preparación de los productos de fórmula general (I) en la cual R representa un grupo alquilo consiste en hidrogenar catalíticamente los productos correspondientes de fórmula (I) en la cual R representa un grupo alqueno. Esta hidrogenación puede por ejemplo ser realizada a temperatura ambiente, bajo una presión de hidrógeno igual a la presión atmosférica, en un disolvente inerte tal como un alcohol (por ejemplo el metanol o el etanol) o un ácido (por ejemplo ácido acético), en presencia de un catalizador tal como el paladio, el níquel, el rodio, el rutenio o el platino.

20
25
30 Una vez terminada la reacción, la mezcla reaccional obtenida en los procedimientos anteriormente mencionados

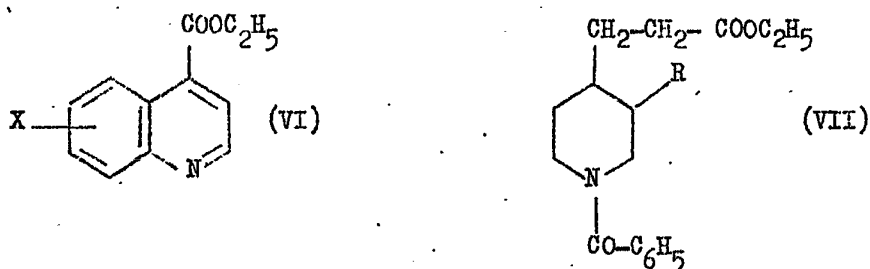
1 se trata de acuerdo con los métodos clásicos, físicos (eva-
poración, extracción con ayuda de un disolvente, destila-
ción, cristalización cromatografía, etc..) o químicos
(formación de sal y regeneración de la base, etc..) con
5 el fin de separar el producto de fórmula (I) en estado
puro, o en forma de la base libre, o en forma de una sal
de esta con un ácido.

Los compuestos de fórmula (I) en forma de base libre
pueden eventualmente ser transformados en sales de adición
10 con un ácido mineral u orgánico por acción de un ácido de
este tipo en un disolvente apropiado.

Un cierto número de productos de fórmula (II) son
ya conocidos. Así el producto de fórmula (II) en la cual
R y X son átomos de hidrógeno ha sido preparado por P.
15 Rabe [Ber, 55, 532 (1922)] por condensación del éster
etílico del ácido quinoleína 4-carboxílico de fórmula (III)
con el éster etílico del ácido β -(N-benzoil-4-piperidil)
propiónico de fórmula (IV) e hidrólisis del β -cetoéster
de fórmula (V) obtenido, según el esquema reaccional si-
guiente:



1 Este método ha sido ulteriormente aplicado, en su principio, en la preparación de productos de fórmula (II) en la cual $R = CH=CH_2$ o C_2H_5 , con $X = H, OH, OCH_3, CF_3$,
5 alquilo o halógeno (ver patentes USA 3.753.992, 3.857.846, 3.869.461) y puede extenderse a la síntesis de todos los derivados de fórmula (II). Basta para ello con sustituir en la reacción a expuesta anteriormente el éster de fórmula (III) por un éster de fórmula general (VI), en la cual X tiene los mismo significados que en la fórmula (I), y el
10 éster de fórmula (IV) por un éster de fórmula general (VII), en la cual R tiene los mismos significados que en la fórmula (I):



20 La puesta en práctica de las reacciones de condensación del tipo a y de las reacciones de hidrólisis del tipo b recurre a procedimientos conocidos en sí (ver respectivamente: The acetoacetic acid ester condensation, C.R Hauser y col., Organic Reactions, Vol. 1 p. 266 (Wiley & Sons, 1942) y Cleavage of β -keto-esters, R.B Wagner & H.D Zook, Synthetic Organic Chemistry, p. 327 (Wiley & Sons, 1953) 7.

25 En el caso particular donde $R = CH=CH_2$ o C_2H_5 , con $X = H$ o OCH_3 en posición 6, los productos de partida de fórmula (II) pueden prepararse ventajosamente por redistribución en medio ácido de los alcaloides mayores de la quinina y de las hidrobases correspondientes o de sus estereo-

30

1 isómeros [cf S.W. Pelletier, Chemistry of the Alkaloids,
p. 313 (Reinhold, 1969)]. Así la quinicina (compuesto de
fórmula II en la cual $R = CH = CH_2$ y $X = OCH_3$ en posición
6) se obtiene a partir de la quinina o quinidina y la cin-
5 conicina (compuesto de fórmula II en la cual $R = CH = CH_2$
y $X = H$.) se obtiene a partir de la cinconina o cinconidina.

Un cierto número de compuestos de fórmula (I) son
ya conocidos. Estos compuestos conocidos corresponden a
los casos $R=H$, C_2H_5 , $CH=CH_2$ con $X=H$ y $R=C_2H_5$ o $CH=CH_2$ con
10 $X=OCH_3$ en posición 6 [ver V. PRELOG y col. Berichte der
deutschen chemischen Gesellschaft 72B, 1325-1333 (1939);
S.P. POPLI y M.L. DHAR J. Sci. Ind. Res. Sect C19, 298-302
(1960)]. Pero ninguno de estos compuestos ha sido hasta
ahora propuesto como medicamento, aunque el compuesto co-
15 rrespondiente a $R=CH=CH_2$ con $X=OCH_3$ en posición se haya
relevado como poseedor de una actividad amebicida en la
amoebiasis experimental en la rata (ver POPLI y DHAR ya ci-
tado).

20 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin
limitarla.

EJEMPLO 1

4-(R) [3-(6-metoxi-4-quinolil)1-propil] 3-vinil
(R) piperidina.

25 A una suspensión de 48 g de quinicina en 200 ml de
dietilenglicol y 23 g de una solución acuosa al 85% de
hidrato de hidrazina, se añaden 18 g de hidróxido de sodio
en pastillas. Se calienta lentamente y cuando se alcanzan
los $110^{\circ}C$ el medio es homogéneo. Se calienta seguidamente
durante 1 hora a $130^{\circ}C$ luego durante 2 horas a $150^{\circ}C$ hasta
30 que cese la liberación de nitrógeno.

1 El medio reaccional se echa en 1 l de agua helada.
Un aceite se extiende el cual es extraido mediante 500 ml
de éter. La fase orgánica se decanta, se lava, se seca
sobre sulfato de magnesio y luego se evapora. Se obtiene
5 un aceite que se trata, en medio isopropanol (150 ml),
mediante ácido clorhídrico. Se obtienen así 20,5 g del
diclorhidrato de la 4 (R)-[3-(6-metoxi-4-quinolil)-1-propil]
3-vinil (R) piperidina, que funde a 175-180°C.

Análisis para $C_{20}H_{26}N_2O$, 2 HCl

10 Calculado C = 62,8 H = 7,31 N = 7,31
Encontrado C = 62,5 H = 7,21 N = 7,45

EJEMPLO 2

4-(R) [3-(4-quinolil)1-propil] 3- (R) vinil piperidina

15 Operando como en el ejemplo 1 pero partiendo de la
cinconicina, se obtiene la 4-(R)[3-(4-quinolil)1-propil]
3-vinil (R) piperidina en forma de su diclorhidrato que
funde a 189-191°C.

Análisis para $C_{19}H_{24}N_2$, 2 HCl

20 Calculado C = 64,55 H = 7,37 N = 7,94
Encontrado C = 64 H = 7,34 N = 7,63

EJEMPLO 3

4-(R)[3-(6-metoxi-4-quinolil)-1-propil]3-etil (S) piperidina.

25 Una suspensión bien agitada conteniendo 5,5 g de
diclorhidrato de 4-(R) [3-(6-metoxi-4-quinolil)1-propil]
3-vinil (R) piperidina en solución en 100 ml de etanol ab-
soluta y 1,5 g de carbón paladiado con el 10% de paladio
se mantiene a la temperatura ambiente bajo una presión de
hidrógeno correspondiente a una sobrepresión de 50 mm de
30 agua con relación a la presión atmosférica hasta el cese

1 de la absorción del gas.

El paladio se separa seguidamente por filtración luego se concentra la solución alcoholica. Se obtienen 5,5 g de un producto bruto que, después de la recristalización
5 en 20 ml de una mezcla 1/1 de etanol y de éter isopropílico, proporciona 4,4 g de 4-(R) [3-(6-metoxi-4-quinolil) 1-propil] 3-etil (S) piperidina en forma de diclorhidrato que funde a 200°C.

Análisis para $C_{20}H_{28}N_2O$, 2 HCl

10 Calculado C = 62,3 H = 7,8 N = 7,28

Encontrado C = 62,05 H = 8,04 N = 7,10

EJEMPLO 4

4- [3-(4-quinolil) 1-propil] piperidina

Se calienta una solución de 24 g de 1-(4-quinolil)
15 3-(4-piperidil) 1-propanona (preparada según el método de P. Rabe, Ber 55, 532, 1922), 85 ml de dietilen-glicol y 13,5 g de una solución acuosa al 85% de hidrato de hidrazina durante una hora a 130°C. A la solución homogénea
20 obtenida se añade, por porciones, 31 g de hidróxido de potasio en pastillas luego se calienta durante 4 horas a 140°C hasta que cese la liberación de gas. El medio reaccional se echa en 500 ml de agua helada, luego se extrae mediante 3 veces 100 ml de cloroformo. La fase orgánica se decanta, se lava, se seca sobre carbonato de potasio
25 y luego se evapora. Se obtienen 23 g de producto bruto que se trata mediante ácido clorhídrico en medio isopropanol con el fin de formar el diclorhidrato. Este último, después de recristalización en una mezcla etanol-éter 1/1, funde a 170°C.

30

1

Análisis para $C_{17}H_{22}N_2$, 2 HCl

Calculado C = 62,8 H = 7,35 N = 8,57

Encontrado C = 61,8 H = 7,45 N = 8,46

EJEMPLO 5:

5

4 (R) $\left[3-(4\text{-quinolil})1\text{-propil}\right]$ -3-etil (S) piperidina

Una suspensión de 40 g de 4--(R) $\left[3-(4\text{-quinolil}) 1\text{-propil}\right]$ 3-vinil (R) piperidina, 300 ml de etanol, 30 ml de ácido clorhídrico al 37% y 15 g de carbón paladiado al 10% de paladio, agitada vigorosamente, se pone en contacto con una atmósfera de hidrógeno a 20°C y a la presión atmosférica. La absorción de hidrógeno es muy rápida y se estabiliza, al cabo de una hora, en 2400 ml de hidrógeno. La solución se separa del carbón por filtración, luego se concentra a sequedad. El residuo se toma mediante 20 ml de agua, se alcaliniza mediante 35 ml de una solución 10 N de hidróxido de sodio. Se extracta mediante 200 ml de cloroformo. La fase orgánica se seca sobre carbonato de potasio, se filtra y luego se concentra. El residuo se trata mediante ácido fumárico en solución etanólica.

10

15

20

Se obtienen 20 g de fumarato de 4-(R) $\left[3-(4\text{-quinolil}) 1\text{-propil}\right]$ 3-etil(S) piperidina que funde a 143°C.

Análisis para 2 $C_{19}H_{26}N_2$, 3 $C_4H_4O_4$

	C	H	N
Calculado	65,7	7,02	6,13
Encontrado	65,28	7,14	6,47

25

EJEMPLO 6

4- $\left[3-(6\text{-butil-4-quinolil}) 1\text{-propil}\right]$ piperidina

Operando como en el ejemplo 1 pero partiendo de 1-(6-butil-4-quinolil)3-(4-piperidil) 1-propanona, preparada de acuerdo con el método de P. RABE $\left[\text{Ber. } 55, 532, (1922) \right]$, se obtiene la 4- $\left[3-(6\text{-butil-4-quinolil}) 1\text{-propil}\right]$

30

1 piperidina, cuyo fumarato funde a 140°C.

Espectro R.M.N.: -CH₂-N' : 2 a 3 ppm.

-CH₂-CH₂ : 0,5 a 1,6 ppm.

Propiedades farmacológicas:

5 1°/ Acción de los productos en la recaptura de la serotonina:

Se sabe que los productos antidepresores actualmente conocidos tienen la propiedad de inhibir la recaptura de las monoaminas cerebrales.

10 La actividad antidepresiva de los productos de acuerdo con la invención ha sido pues demostrada, in vitro, con ayuda del ensayo de inhibición de la recaptura de monoaminas cerebrales (en particular serotonina) mediante sinaptosomas del cerebro de rata, según el método de KANNENGIESSER y Col. (Biochem. Pharmacol., 22, 73, 1973).

15 Los resultados, expresados por una dosis inhibidora 50% I₅₀ que representa la dosis del producto en micromol por litro disminuyendo el 50% la recaptura de la serotonina, se reagrupan en la tabla siguiente:

Producto	I ₅₀ (µM/l)
Ejemplo 1	0,004
Ejemplo 2	0,035
Ejemplo 3	0,008

25 Se aprecia que los productos de acuerdo con la invención son potentes inhibidores de recaptura de la serotonina.

2°/ Efecto potencializador del 5 - HTP:

30 La eficacia de los compuestos de la presente invención en el bloqueo de la recaptura de la serotonina ha sido también demostrada con ayuda del ensayo de potencialización del 5-hidroxitriptofano (5-HTP).

Los productos de la invención tienen la interesante

1 propiedad de potencializar (es decir reforzar) muy fuertemente los efectos del 5-HTP, agente precursor de la serotonina.

5 Esta propiedad ha sido demostrada in vivo en el ratón macho CD₁ (Charles River) con ayuda de la técnica descrita a continuación.

10 Se sabe que la administración de 5-HTP por vía parenteral en el ratón trae consigo, en dosis fuertes, un comportamiento característico: temblores, torsiones del tronco, desplazamientos de las patas posteriores, sacudidas de la cabeza y motilidad general aumentada. Para poner en evidencia un poder potencializador con respecto al 5-HTP, se ha aprovechado pues una de las propiedades características del precursor de la serotonina: los temblores.

15 El protocolo utilizado se ha inspirado en el de C. GOURET [J. Pharmacol. (Paris), 5, 453, 1975].

20 Se utilizan grupos de 8 ratones macho. Para los grupos a los cuales se administra a la vez el 5-HTP y los productos de acuerdo con la invención la cronología del ensayo es la siguiente:

A la hora $t = 0$ se inyecta, por vía intraperitoneal (I.P), 150 mg/kg de 5-HTP en forma de una solución acuosa al 9% de NaCl.

25 A la hora $t = 30$ mn se inyecta, por vía subcutánea (S.C), el producto a ensayar en forma de una solución acuosa al 9% de NaCl

A la hora $t = 75$ mn se mide en cada animal el temblor, utilizando la acotación siguiente:

- 30
- 0 ningún temblor
 - 1 temblores de intensidad media
 - 2 temblores intensos.

1 Para los grupos "testigo 5-HTP "y" testigo produci-
do" la cronología es la misma salvo que, en el primer caso,
se inyecta por vía S.C. una solución acuosa al 9% de NaCl
5 en lugar de la solución de producto y, en el segundo caso,
se inyecta por vía I.P. una solución acuosa al 9% de NaCl
en lugar de la solución de 5-HTP.

10 Los grupos "testigo producto" reciben las mismas
dosis de producto estudiado que los grupos a los cuales
se administra a la vez el 5-HTP y el producto, esto con
el fin de buscar un eventual efecto propio del producto.

15 Para cada grupo se totaliza el número de puntos y
se determina el índice medio de temblor. A partir de ahí
se define, para cada producto ensayado, una DE 50 que es
la dosis de producto en mg/kg para la cual se obtiene un
50% del efecto máximo posible, es decir, un índice medio
de temblor igual a 1.

Los resultados obtenidos se reagrupan en la tabla
siguiente:

Dosis de 5-HTP mg/kg I.P.	Producto ensayado	DE 50 mg/kg S.C.
150	Ejemplo 1	14
150	Ejemplo 2	12

25 A una dosis de 25 mg/kg los productos de los ejem-
plos 1 y 2 no presentan ningún efecto propio (es decir
ningún efecto en ausencia de 5-HTP).

30 Los compuestos de la invención son pues potentes
potencializadores del 5-HTP. Estas actividades se encuen-
tran conformes a los notables efectos inhibidores de la
recaptura de la serotonina observados en las sinaptosomas

1 de la rata.

3° - Actividad antiarrítmica.

5 La actividad antiarrítmica de los compuestos de la presente invención ha sido demostrada con ayuda del ensayo con aconitina en la rata.

10 El principio de la técnica se basa en el tiempo de inducción de las arritmias ventriculares provocadas por la aconitina en perfusión lenta en la rata. Una sustancia antiarrítmica retrasa la aparición de las arritmias y este retraso es proporcional a la actividad de la molécula.

15 Se utilizan grupo de 5 ratas machos. Se realiza una anestesia individual (uretano 10%: 1g/kg por vía intraperitoneal) para permitir una cateterización de la vena del pene. Se registra el electrocardiograma. A la hora T=0 la sustancia estudiada se inyecta en forma de una solución acuosa, a razón de 2,5 ml de solución por kg en 30 segundos. Cuando se cumplen 90 segundos, o sea 1 minuto después del final de la inyección, se hace la perfusión de la aconitina a razón de 20 µg/1 min., hasta la aparición de extra sistoles supra-ventriculares. Se anota el tiempo de perfusión de la aconitina.

20 Se expresan los resultados de DE₅₀, dosis en mg/kg que, con relación a los animales testigo, aumenta el 50% el tiempo de perfusión de la aconitina.

25 Los resultados obtenidos se reagrupan en la tabla siguiente, donde se expresan la actividad (DE₅₀), la toxicidad (DL₅₀) y el coeficiente terapéutico $\frac{(DL_{50})}{(DE_{50})}$.

30

1	PRODUCTOS	DL ₅₀ (IV)	DE ₅₀ (IV)	DL ₅₀ DL ₅₀
		mg/kg	mg/kg	
	Ejemplo 1	30	2	15
	Ejemplo 2	30	12	2,5
5	Ejemplo 3	21	0,7	30
	Ejemplo 4	42	15	2,8
	Ejemplo 5	22	2,3	9,6
	Quinidina	70	7,5	9,3
	Disopiramida	26#	4	6,5

10 Los productos de la invención son pues potentes antiarrítmicos. En particular los productos de los ejemplos 1, 3 y 5 son no solamente más activos que los productos de referencia (quinidina y disopiramida), sino que tienen un coeficiente terapéutico superior a la quinidina y a la disopiramida.

15 4°) Potencialización del sueño inducido por la serotonina.

20 El papel de la serotonina cerebral en el sueño es un hecho bien establecido (M. JOUVET y Col. C.R. Acad. Sc. PARIS - 1967, 264, 360).

25 La administración de la serotonina en animales adultos no permite observar los efectos hipnógenos de este mediador pues la serotonina no pasa la barrera hemato-encefálica. Por el contrario, el pollito no tiene una barrera de este tipo, es posible inyectarle por vía i.v. la serotonina y medir en él los efectos centrales.

30 Se utilizan grupos de 12 polluelos a los cuales se les administra por vía i.v. la serotonina a la dosis de 0,1 mg/kg. Se observa en estas condiciones que el 25% de los polluelos se han dormido.

1 Si se administra, por vía i.v., al mismo tiempo la
serotonina a la dosis de 0,1 mg/kg y uno de los productos
de la invención a dosis variables, se observa que una pro-
5 porción bastante superior al 25% de los polluelos se ha
dormido.

A título de ejemplo, utilizando el producto del ejem-
plo 1 a la dosis de 3 mg/kg, se observa que un 60 % de los
polluelos se ha dormido.

10 Los productos de la invención potencializan pues los
efectos hipnógenos de la serotonina.

5°) - Acción vascular

15 La potencialización de los efectos vasculares de la se-
rotonina ha sido demostrada según el protocolo de J.J. LOUX
(Arch. Int. Pharmacodyn. Therap. 1970, 183, 98) modificado
por B.B. VARGAFFIG. (Eur. J. Pharmacol. 1974, 25, 216), que
consiste en inyectar en la carótida de un perro anestesia-
do dosis crecientes y acumuladas de serotonina. A partir de
0,20 mcg/kg se observa un aumento del volumen global del
20 seno que se traduce en una vasoconstricción de la mucosa na-
sal. Este aumento de volumen se mide uniendo el apéndice na-
sal, herméticamente aislado del exterior, con un captador de
presión.

25 Los productos de la invención no manifiestan ningún
efecto vasoconstrictor propio en esta técnica pero poten-
cializan fuertemente el efecto de la serotonina. A título de
ejemplo el producto del ejemplo 1, a la dosis de 1 mcg/kg
por vía i.v., potencializa el efecto vascular de 0,05 µg/kg
de serotonina: la bajada de la presión registrada por el cap-
30 tador se multiplica por 2. Esta actividad de los productos
de la invención es utilizable para el tratamiento de la

1 migraña (F. SICUTERI et Coll. Psychopharmacologia. 1973, 29, 347).

PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

5 Las toxicidades y sintomatologías agudas de los com-
puestos de acuerdo con la invención han sido determinadas
en el ratón macho CD₁ (Charles River) por las vías I.V. y
oral. Las DL₅₀ han sido calculadas, después de 3 días de
observación, por el método acumulativo de J.J. Reed & H.
Muench (Amer. J. Hyg., 27, 493, 1938).

10 Las sintomatologías observadas a las dosis tóxicas
y subtóxicas son similares para los tres productos y para
las dos vías de administración utilizadas. Consisten prin-
cipalmente en la catatonía de la cola, temblores, depre-
sión respiratoria y convulsiones clónicas.

15 Las DL₅₀ obtenidas se reagrupan en la tabla siguien-
te:

PRODUCTOS	Toxicidad aguda en el ratón	
	DL ₅₀ mg/kg.	
	i.v.	p.o.
Ejemplo 1	30	600
Ejemplo 2	30	525
Ejemplo 3	21	600
Ejemplo 4	42	600
Ejemplo 5	22	600

25 Los compuestos se comportan pues como sustancias
relativamente poco tóxicas en el ratón.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA

30 Los medicamentos de acuerdo con la invención pueden
ser utilizados en terapéutica humana en forma de comprimi-

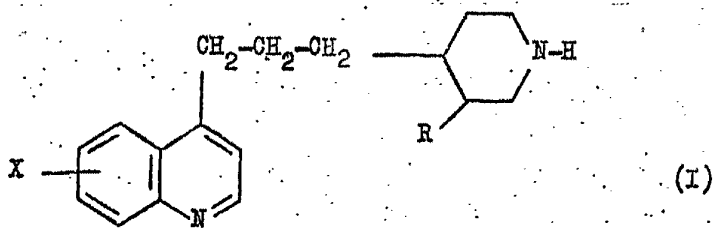
1 dos, cápsulas, píldoras, supositorios, soluciones ingeri-
bles o inyectables, etc...para el tratamiento de los es-
tados patológicos producidos por una perturbación del fun-
5 cionamiento de los sistemas serotoninérgicos, principal-
mente molestias psíquicas de componente depresivo, como
medicamentos reguladores del sueño, como medicamentos anti-
arrítmicos y como reguladores de la vasoconstricción de
los vasos sanguíneos.

10 La posología depende de los efectos buscados y de
la vía de administración utilizada. Por ejemplo, por vía
oral, puede estar comprendida entre 5 y 250 mg de substan-
cia activa por día, con dosis unitarias que oscilan de 1
a 50 mg.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

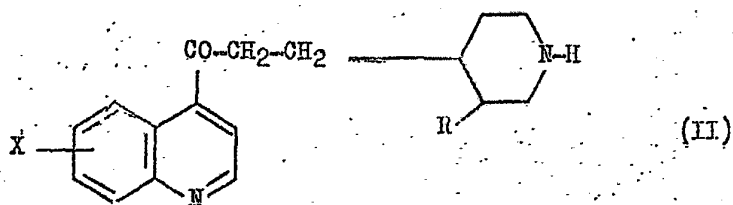
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de quinoleína y sus sales de adición de ácidos
farmacéuticamente aceptables, de fórmula:



25 en donde R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄
o un grupo alquenilo C₂₋₄, X es un átomo de hidrógeno o de
halógeno, un grupo alquilo, alcoxi o alquiltio que tiene de
1 a 4 átomos de carbono o un grupo CF₃, NO₂, OH o amino, pu-
diendo éste último ser sustituido por uno o dos grupos al-
30 quilo C₁₋₄, por un grupo acilo C₁₋₄ o por un grupo alquil-

1 sulfonilo C_{1-4} , y sus sales farmacóticamente aceptables,
caracterizado porque consiste en reducir mediante hidrato de
hidrazina, en presencia de un hidróxido de metal alcalino y
de un disolvente, un compuesto de fórmula:



10 en donde R y X tienen los mismos significados que en la fórmula (I), pudiendo además obtenerse los compuestos de fórmula (I) en los que R es alquilo C_{2-4} por hidrogenación catalítica de compuestos correspondientes de fórmula (I) para los que R es alquénico C_{2-4} , y transformar eventualmente el
15 compuesto de fórmula (I) al estado de base libre de sal de adición con un ácido farmacóticamente aceptable por acción de dicho ácido dentro de un disolvente apropiado.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
20 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE QUINOLEINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 junio 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.F.

