

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



15 MAR. 1978 (19) ES (11) (21) (22)

NUMERO	460597 (10) A1
FECHA DE PRESENTACION	09. JUL. 1977

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 589.195	23.6.75	EE.UU.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 449.094
--------------------------	--	---

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ACIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-6-QUINOLINOLES"

(71) SOLICITANTE (S)
STERLING DRUG INC. (2 40105)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)
Denis Mahlon Bailey

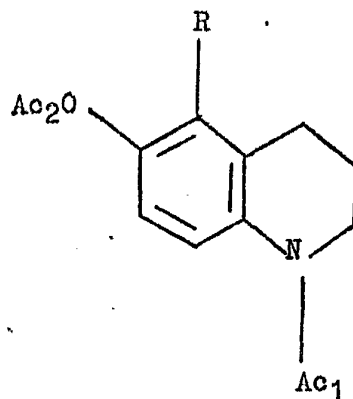
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 66.333)

1 Esta invención se relaciona a 1-acil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinos útiles como agentes antimicrobianos 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 ambiásicos 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 antiamibiásica 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 movilidad
des cromatográficas, y, por la correspondencia de los valo-
res calculados y encontrados para los análisis elementales
20 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
I en la que R y Ac_2 son cada una de ellas hidrógeno, Ac_1 es
30

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
5 50 y 80°C, en un solvente orgánico apropiado inmisible en
agua inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo,
cloroformo, dicloruro de etileno, dicloruro de metileno, tetra-
cloruro de carbono, benceno, éter, tolueno y similares,
en la ausencia o en la presencia de un aceptor de ácido, por
ejemplo, una amina alifática 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-
cio, 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 resultant
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
25 vo a la temperatura ambiente con 100 mililitros de n-hexano
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

fusión entre 136 y 136,5°C.

A-2. 1-(dicloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.- Se disolvió una porción de 11,9 gramos del 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol calentándolo con aproximadamente 200 mililitros de cloroformo. La solución oscura transparente resultante, se enfrió en un baño de hielo y a la misma se agregaron con agitación, 6,3 mililitros de trietilamina seguido por 5,8 gramos de cloruro de 2-furoilo en 15 mililitros de cloroformo. La mezcla de 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 mililitros de ácido acético además de agua y hielo. Se permitió 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 descolorante y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se calentó al vacío para eliminar la mayor parte del cloroformo. Se añadieron unos cuantos mililitros de metanol para destruir cualquier cloruro de acilo sin reaccionar. El sólido que se separó se recogió y se recrystalizó una vez de metanol y una vez de acetato de etilo para producir 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-tetrahydrofuroiloxi)quinolina, punto de fusión entre 109 y 110,5°C, 8,4

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-bencilo, 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-tetrahydro-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 e-
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-tetrahydro-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-
25 cristalizó de etanol para producir 11,3 gramos de 1-(diclo-
roacetil)-6-(n-hexadecanoiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina,
punto de fusión entre 84 y 86°C.

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

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-metilcarbamoyloxi)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 tило 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 sobre sulfato de sodio anhidro y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se recrystalizó dos veces de dicloruro de metileno, la segunda vez utilizando carbón vegetal descolorante, y el producto resultante se secó a una
10 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-quinolinoles 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-(tricloroacetil)-1,2,3,
4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoilo.

20 A-18. 1-(cloroacetil)-6-(2-tenoiloxi)-1,2,3,4-te-
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-
25 hidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

A-20. 1-(Bromoacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina, utilizando 1-(bromoacetil)-1,2,3,4-tetra-
30 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-
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.

15 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.

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-étilcarbamoiloxi)-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 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-
20 do de otra hora y se filtró mientras estaba caliente para
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-
25 tre 189,5 y 192,5°C.

30 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-

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 comprendida entre -5° y 0°C durante aproximadamente 90 minutos hasta que hubo desaparecido todo el color del bromo de la mezcla de reacción. Se añadieron después aproximadamente 600 mililitros de cloroformo y la mezcla resultante se lavó dos veces con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 por ciento y una vez con agua. La solución de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el cloroformo se eliminó al vacío. El material restante se cristalizó de acetonitrilo y luego se recrystalizó del mismo solvente para producir 2,3 gramos de 5-bromo-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol, punto de fusión entre 207 y 210°C .

15 B-3. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina - Se enfrió en un baño de hielo una solución de 15,74 gramos de 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y 7,4 mililitros de trietilamina en 500 mililitros de cloroformo, y luego se añadieron, con agitación, 7,15 gramos de cloruro de 2-furoilo. La 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 ácido clorhídrico se lavó y se extrajo con 50 mililitros de 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 ciento y 50 mililitros de agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El cloroformo se eliminó al vacío para producir un material aceitoso color amarillo que

1 cristalizó cuando se raspó. El material cristalino se recristalizó de etanol y se secó a una temperatura de 40°C y 50 milímetros, para producir 17 gramos de 5-cloro-1-(dicloroacetil)-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-bromo-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol en 200
10 mililitros de cloroformo, 1,73 gramos de trietilamina, 2,24 gramos de cloruro de 2-furoilo y 15 mililitros de cloroformo, y un periodo de reacción de 4 horas.

B-5. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-tenciloxi)quinolina - Se disolvió una porción de 5,0
15 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 enfrió a una temperatura de 0°C. A la solución agitada se añadieron 2,55 gramos de cloruro de 2-tencilo, la mezcla de
20 reacción se quitó del baño de hielo y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 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 lavada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para producir un residuo aceitoso que se solidificó cuando se trituró. El sólido se re-
30

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-(dicloroacetil)-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-Benzoiloxi-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-
tetrahydro-6-quinolinol una cantidad equivalente molar del
10 1-(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahydro-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-tetrahydro-
6-quinolinol una cantidad equivalente molar del 5-halo-1-
(Ac₁)-1,2,3,4-tetrahydro-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-tetrahydroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(cloroacetil)-
1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoilo.

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

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

5 B-18. 5-Bromo-1-(dibromoacetil)-6-(2-furoíloxi)-
1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-bromo-1-(dibromo-
acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-fu-
roílo.

10 B-19. 5-cloro-1-(cloroacetil)-6-(2-furoíloxi)-1,
2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(cloroace-
til)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-furoílo.

B-20. 5-cloro-1-(cloroacetil)-6-(2-tenoíloxi)-1,
2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(cloroace-
til)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-tenoílo.

15 B-21. 5-cloro-1-(tricloroacetil)-6-(2-tenoíloxi)-
1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(tricloro-
acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-te-
noílo.

20 B-22. 5-cloro-1-(tricloroacetil)-6-(2-furoíloxi)-
1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(tricloro-
acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 2-fu-
roílo.

25 B-23. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-6-(3-tenoíloxi)-
1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(dicloro-
acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 3-te-
noílo.

30 B-24. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-6-(3-furoíloxi)-
1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando 5-cloro-1-(dicloro-
acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol y cloruro de 3-fú-
roílo.

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 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:

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

10 B-26. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(N-n-hexilcarbamoiloxi)quinolina, utilizando isocianato de n-hexilo.

15 B-27. El 5-cloro-1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(N-metilcarbamoiloxi)quinolina se obtuvo 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.

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

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

B-29. 5-cloro-1-(dicloroacetil)-6-(tricloroacetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, utilizando cloruro de tricloroacetilo.

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

1 linas 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 guapas
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 salina
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-

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

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 amibicida intestinal a bajos niveles de dosificación cuando se prueban por el procedimiento descrito anteriormente, el 1-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol del arte anterior mencionado (Svensson y colaboradores, *ibid*) cuando se probó por el mismo procedimiento, se encontró que era inefectivo a un nivel de dosificación tan alto como de 100 gramos/kilogramo/día x 3 días (sólo uno de los cuatro hamsters estaba exento de infección 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 dosificación de 3,12 miligramos/kilogramo/día x 3 días; el 1-(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-(dicloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Ejemplo A-2) eliminó la infección amibiásica de 5 de los 5 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-benciloxi)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-benciloxi-
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 -

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 la 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 Ac_1 , alcanilo que tiene de 1 a 16
10 átomos de carbono, benzoilo, 2(6 3)-tenoilo, 2(6 3)-furoilo
o n-alquilcarbamoilo inferior, que comprende reaccionar un
1-(Ac_1)-5-R-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol con un agente
acilante que proporcione Ac_2 .

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que se produce 1-(dicloroacetil)-6-(2-furoiloxi)-1,2,
3,4-tetrahidroquinolina, caracterizado por hacer reaccionar
1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol con el clo-
ruro de 2-furoilo.

20 3ª.- Un procedimiento para preparar 1-acil-1,2,3,
4-tetrahidro-6-quinolinos.

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

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

Madrid, 09 JUL 1977

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder

