

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	466.143	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	19-1-1978	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
2377/77 parcial	20-1-1977	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZOQUINOLEINAS"

(71) SOLICITANTE (S)
ROUSSEL-UCLAF (RL ₁₄ /E)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Boulevard des Invalides, 75323 París, Francia

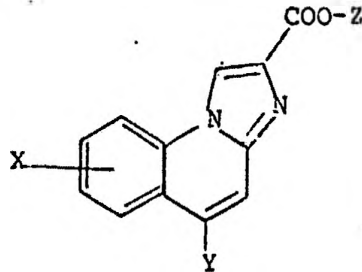
(72) INVENTOR (ES)
Ian Robert AGER y Peter John RAMM

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.952)

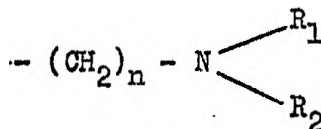
jga

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas imidazoquinoleínas y sus sales, de fórmula general I



en la que X e Y, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, Z representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres o protegidos, ó Z representa un grupo

15



en el que n representa un número entero de 1 a 6, y R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo saturado que contiene de 4 a 6 átomos de carbono, y puede llevar, si se desea, otro heteroátomo, que, si es preciso, puede estar sustituido por un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

25

30

Cuando X representa un átomo de halógeno, se trata preferiblemente de un átomo de bromo o de cloro.

Cuando X representa un radical alcoxi, se trata preferiblemente de un radical metoxilo.

5 Cuando Y representa un átomo de halógeno, se trata preferiblemente de un átomo de cloro o bromo.

Cuando Y representa un radical alcoxi, se trata preferiblemente de un radical metoxilo o isopropoxilo.

10 Cuando Z representa un radical alcoholo sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres o protegidos, se trata preferiblemente de un radical 2,3-dihidroxi propilo, o de dicho radical protegido en forma de éter tetrahidropiránico o en forma de acetónido, es decir de un radical: $\left[4-(2,2\text{-dimetil-1,3-dioxolan})\right]\text{-metilo}$.

15 La expresión heterociclo saturado que contiene de 4 a 6 átomos de carbono y que puede contener otro heteroátomo que puede estar no sustituido o sustituido por un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, indica, por ejemplo, un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, 20 N-etil-piperazinilo, N-propil-piperazinilo o N-butil-piperazinilo.

25 Las sales de los compuestos de fórmula I pueden ser sales de adición con los ácidos, como por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glicólico, aspártico, alcanosulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, y arilsulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico, o incluso, cuando Z representa un átomo

mo de hidrógeno, sales metálicas o sales de adición con bases nitrogenadas.

Las sales metálicas pueden ser, por ejemplo, las sales de metales alcalinos, tales como sodio, potasio o litio, metales alcalinotérreos, tales como el calcio, o de metales tales como el aluminio o el magnesio.

Las sales de bases nitrogenadas pueden ser, por ejemplo, las sales de amonio o las sales de aminas, tales como la trometamina, lisina, arginina, trietanolamina.

Entre los productos objeto de la invención se pueden citar particularmente

- los derivados que responden a la fórmula I anterior, así como sus sales, caracterizados porque en dicha fórmula I, X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical metoxi, Y tiene el significado antedicho, y Z representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, particularmente: los derivados que responden a la fórmula I anterior, así como sus sales, caracterizados porque en dicha fórmula I, X tiene el significado ya indicado, Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un radical metoxi o isopropoxi, y Z representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y más particularmente:

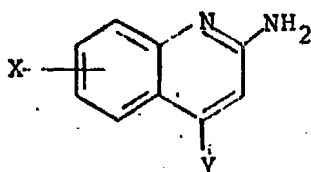
- los derivados que responden a la fórmula I anterior, así como sus sales, caracterizados porque en dicha fórmula I, X tiene el significado ya indicado, Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un radical isopropoxi, y Z representa un átomo de hidrógeno o un ra

dical etilo.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención se pueden citar más particularmente:

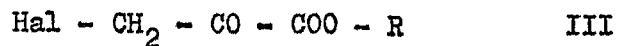
- 5 Ácido imidazo- $\left[1,2-a\right]$ quinolein-2-carboxílico,
 ácido 5-cloro-imidazo- $\left[1,2-a\right]$ quinolein-2-carboxílico,
 ácido 8-cloroimidazo- $\left[1,2-a\right]$ quinolein-2-carboxílico,
 ácido 5-cloro-8-metoximidazo- $\left[1,2-a\right]$ -quinolein-2-carboxí-
 lico,
 10 ácido 8-cloro-5-isopropoxi-imidazo- $\left[1,2-a\right]$ quinolein-2-car-
 boxílico,
 ácido 8-metoxi-imidazo- $\left[1,2-a\right]$ quinolein-2-carboxílico,
 ácido 5,8-dicloro-imidazo- $\left[1,2-a\right]$ quinolein-2-carboxílico,
 y el
 15 ácido 8-bromo-5-cloro-imidazo- $\left[1,2-a\right]$ quinolein-2-carboxí-
 lico, así como sus sales tales como se han definido ante-
 riormente.

- La invención tiene pues, por objeto, un proce-
 dimiento de preparación de los compuestos definidos por la
 20 fórmula I anterior, en la que X e Y tienen el significado
 ya indicado y Z representa un radical alcoholo que con-
 tiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustitui-
 do por dos o varios grupos hidroxilo libres o protegidos,
 así como de sus sales, caracterizándose dicho procedimien-
 25 to por hacer reaccionar un producto de fórmula II

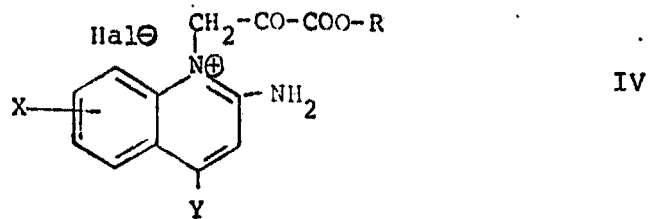


II

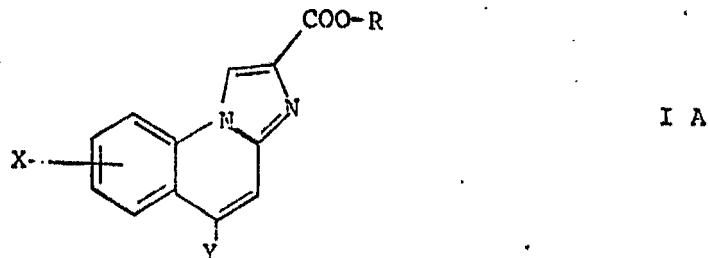
en la que X e Y tienen el significado ya indicado, con un halogenopiruvato de alcoholito de fórmula III:



en la que Hal representa un átomo de halógeno y R representa un radical alcoholito que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o más grupos hidroxilo protegidos, para obtener un producto de fórmula IV



en la que X, Y, Hal y R tienen el significado ya indicado, que se cicliza por calentamiento para obtener un producto de fórmula IA:



en la que X, Y y R tienen el significado ya indicado, que se puede, si es preciso, y cuando R representa un radical alcoholito que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, hacer reaccionar con un ácido mineral u orgánico para formar la sal, o cuando R representa un radical alcoholito que contiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos, hidrolizar por acción de un

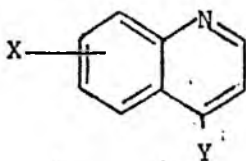
ácido mineral u orgánico, para obtener un producto de fórmula IA en el que R representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres, que igualmente, si llega el caso, se puede salificar.

En condiciones preferibles de puesta en práctica de la invención, el procedimiento de preparación anteriormente descrito se caracteriza porque

a) La reacción del producto de fórmula II con el halogenopiruvato de alcoholo de fórmula III se efectúa en un disolvente orgánico tal como dimetoximetano, dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano;

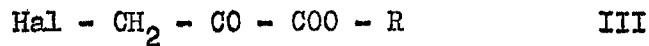
b) La ciclización se efectúa por calentamiento a reflujo de la mezcla en el seno de un disolvente orgánico tal como etanol.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos definidos por la fórmula I anterior, en la que X e Y, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, Z representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres o protegidos, así como de sus sales, caracterizándose dicho procedimiento por hacer reaccionar un producto de fórmula V:



V

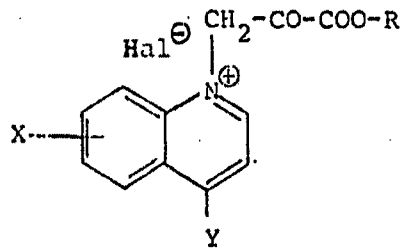
en la que X e Y tienen el significado ya indicado, con un halogenopiruvato de alcohol de fórmula III:



5

en la que Hal representa un átomo de halógeno y R tiene el significado ya indicado, para obtener un producto de fórmula VI

10

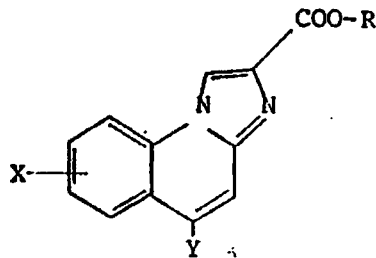


VI

15

en la que X, Y, Hal y R tienen el significado ya indicado, hacer reaccionar el producto citado de fórmula VI con una sal de amonio o de hidroxilamina, para obtener un producto de fórmula IA:

20



I A

25

en la que X, Y y R tienen el significado ya indicado, y después, si es preciso, salificar o hidrolizar dicho producto de fórmula IA, por acción de un ácido mineral u orgánico, como se ha indicado anteriormente.

En condiciones preferibles de puesta en práctica de la invención, el procedimiento de preparación antes descrito se caracteriza porque:

30

26018

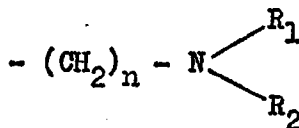
a) La reacción del producto de fórmula V con el halogenopiruvato de alcohol de fórmula III se efectúa a temperatura ambiente en el seno de un disolvente orgánico tal como una mezcla de dimetoxietano-éter etílico,

5 b) La reacción del producto de fórmula VI con la sal de amonio o de hidroxilamina se efectúa en el seno de ácido acético, por calentamiento a reflujo de la mezcla,

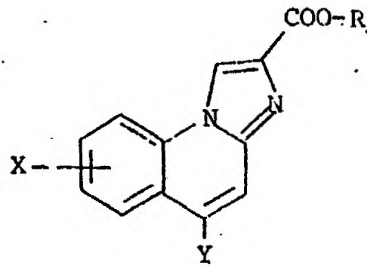
10 c) la sal de amonio que se hace reaccionar con el producto de fórmula VI es una sal de ácido orgánico tal como el acetato, o una sal de ácido mineral tal como el cloruro, el sulfato o el fosfato.

d) La sal de hidroxilamina que se hace reaccionar con el producto de fórmula VI puede ser particularmente el clorhidrato.

15 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de compuestos tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la que X e Y tienen el significado ya indicado y Z representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohol que contiene de 1 a 5 átomos
20 de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres o protegidos, o Z representa un grupo

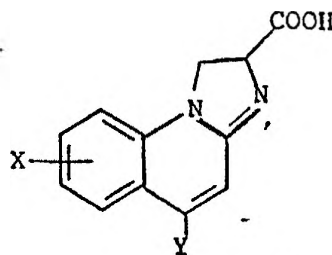


en el que n, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, así como sus sales, que consiste en preparar primero, según el procedimiento indicado antes, un producto de fórmula IA



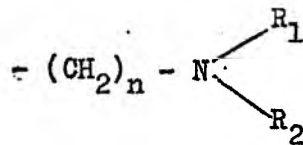
I A

5
 en la que X, Y y R tienen el significado ya indicado, caracterizándose dicho procedimiento por hidrolizar el producto de fórmula IA citado para obtener un producto de fórmula IB

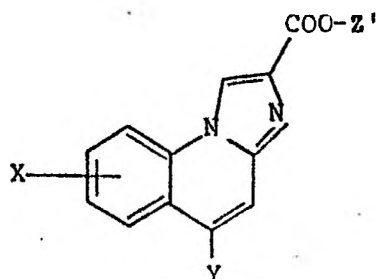


I B

10
 15
 que se salifica, si es preciso, por acción de un ácido mineral u orgánico fuerte o de un hidróxido de metal alcalino, alcalinotérreo, de aluminio, de magnesio o de una base nitrogenada, para obtener la sal correspondiente, y, si es preciso, hacerlo reaccionar tal cual o en forma de un derivado funcional con un alcohol de fórmula VII: HO - Z' - , en la que Z' representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos, o un grupo



30
 26018
 en el que n, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, para obtener un producto de fórmula I_C

I_C

5

10

15

en la que X, Y y Z' tienen el significado ya indicado, que, llegado el caso, se salifica, o cuando Z' representa un radical alcoholo, sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos, se hidroliza por acción de un ácido mineral u orgánico para obtener un compuesto de fórmula I en el que Z representa un radical alcoholo sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres, y, si es preciso, salificar los productos de fórmula I obtenidos, en los que Z representa un radical alcoholo sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres, por acción de un ácido mineral u orgánico.

20

En condiciones preferibles de puesta en práctica de la invención, el procedimiento de preparación antes descrito se caracteriza porque:

25

- a) la hidrólisis del producto de fórmula IA se efectúa por medio de un hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sodio o de potasio;
- b) la reacción con el alcohol de fórmula VII se efectúa o bien con el ácido libre, en presencia de un agente de condensación, o bien con un derivado funcional que puede ser un halogenuro tal como el cloruro, en presencia de una base tal como trietilamina, o que puede ser un éster de alcoholo inferior. Estos derivados funcionales pueden obtenerse de modo usual.

30

c) La reacción con el alcohol de fórmula VII, en las condiciones anteriores, se efectúa preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como diclorometano o éter etílico.

5 Las sales de los productos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar dichos productos con los ácidos o las bases correspondientes en proporciones sensiblemente equimoleculares. En el caso en que Z representa un átomo de hidrógeno, las sales de adición con los ácidos
10 no pueden formarse más que con los ácidos fuertes.

Los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención poseen propiedades farmacológicas muy interesantes, y están dotados particularmente de notables propiedades antialérgicas y broncodilatadoras.

15 Estas propiedades justifican el empleo de los derivados de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos.

Entre estos medicamentos destacan particularmente:

20 - Los derivados de fórmula I en los que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical metoxi, Y tiene el significado antedicho, y Z representa un átomo de hidrógeno, o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, así como sus sales tales como se han definido anteriormente, farmacéuticamente aceptables;

25 - los derivados de fórmula I en que X tiene el significado indicado antes, Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un radical metoxi o isopropoxi, y Z representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, así como sus sales, tales como se han definido anteriormente, farmacéuticamente acep
30

tables.

- Los derivados de fórmula I en que X tiene el significado indicado antes, Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical isopropoxi y Z representa un átomo de hidrógeno o un radical etilo, así como sus sales, como se han definido antes, farmacéuticamente aceptables.

Entre estos, se tienen más particularmente:

Acido imidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxílico;

Acido 5-cloro-imidazo [1,2-a]-quinolein-2-carboxílico;

Acido 8-cloro-imidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxílico;

Acido 5-cloro-8-metoximidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxílico;

Acido 8-cloro-5-isopropoxi [1,2-a]quinolein-2-carboxílico;

Acido 8-metoximidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxílico;

Acido 5,8-dicloroimidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxílico, y

Acido 8-bromo-5-cloroimidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxílico, así como sus sales como se han definido antes, farmacéuticamente aceptables.

Como medicamentos, los derivados de fórmula I, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, encuentran por ejemplo empleo en el tratamiento del asma alérgica y de las bronquitis asmáticas de orígenes alérgicos.

La dosis usual, variables según el producto empleado, el paciente tratado y la afección de que se trate, puede ser por ejemplo de 0,25 mg a 50 mg por día por vía oral, en el hombre.

Las imidazoquinoleinas de fórmula I, así como sus sales como se han definido antes, y farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al me-

nos uno de dichos compuestos.

Como medicamentos, los derivados según la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas destinadas a usarse por vía digestiva, parenteral o local.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente empleadas en medicina humana, como por ejemplo comprimidos, simples o en grageas, sellos, granulados, jarabes, aerosoles, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos pueden incorporarse en ellas a excipientes de los habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, los vehículos acuosos o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes, agentes conservadores. Los compuestos de fórmula II, empleados como partida del procedimiento de la invención, pueden obtenerse según el procedimiento descrito por R.J. GROUT, B.M. HYNAM y M.W. PARTRIDGE, J. CHEM. SOC. PERKIN I, 1973, 1314, o según el procedimiento descrito por R. HARDMAN y M.W. PARTRIDGE, J. CHEM. Soc. 1958, 614.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo 1: Imidazo/1,2-a/-quinolein-2-carboxilato de etilo.

Se añaden 8 g de bromopiruvato de etilo a una disolución de 5 g de quinoleína en 50 cm³ de una mezcla

de dimetoxietano y éter etílico (1-1), y la mezcla obtenida se mantiene a temperatura ambiente durante diecisiete horas.

La sal de amonio cuaternaria que ha precipitado se filtra, se lava con éter y después se disuelve en 40 cm³ de ácido acético. A la disolución obtenida se le añaden 8 g de acetato de amonio y se lleva a reflujo durante cuatro horas. Se vierte en 300 cm³ de agua y se añade carbonato de sodio para alcanzar un pH de 9 a 10. Se extrae con cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtiene un aceite que se cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo. Se obtiene el imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo esperado, que se cristaliza en éter. P. de f. 174-176°C. Se obtiene igualmente 4,5-dihidroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo, que se cristaliza igualmente en éter. P. de f. 126-128°C.

Análisis para C₁₄H₁₂N₂O₂.

Calculado: C 69,99%; H 5,03%; N 11,66%

Encontrado: 70,06 4,99 11,66

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3145 cm⁻¹(CH y a 1702 cm⁻¹(C = O éster).

Ejemplo 2: Clorhidrato de ácido imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

Se disuelven 5 g del compuesto obtenido en el ejemplo 1 en 50 cm³ de etanol, y después se añade una disolución de 0,12 g de hidróxido de sodio en 10 cm³ de agua, y la mezcla se calienta al baño maría durante dos horas. Se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y

después se lleva hasta sequedad a presión reducida, se añaden 50 cm³ de metanol al residuo, y la disolución obtenida se filtra, se evapora el metanol del filtrado a presión reducida, y se cristaliza el residuo en cloroformo para obtener el clorhidrato buscado. P. de f. 254-258°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorciones a 3200-2100 cm⁻¹ (NH⁺),

Absorción a 3145 cm⁻¹ (CH),

Absorción a 1722 cm⁻¹ (C = O de ácido).

10 Ejemplo 3: 5-metoxi-imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo.

Se disuelven 350 mg de 2-amino-4-metoxiquinoleina (R.J. GROUT y otros, J.C.S. PERKIN I, 1973, 1314) en 10 cm³ de dimetoxietano, y después se añaden 390 mg de bromopiruvato de etilo. Se filtra con succión el producto cristalino formado, se lava con éter y después se disuelve en etanol. Se lleva la disolución a reflujo durante una hora y después se evapora el disolvente, se cromatografía el residuo sobre columna de sílice eluyendo con cloroformo, y el producto obtenido se cristaliza en una mezcla de cloroformo-éter, para obtener 5-metoxiimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo en forma de agujas incoloras. P. de f. 178-179°C.

Análisis para C₁₅H₁₄N₂O₃.

25 Calculado: C 66,67%; H 5,22%; N 10,36%

Encontrado: 66,41 5,29 10,31

Espectro de I.R. (KBr):

Absorciones a 3120 cm⁻¹ (CH)

Absorción a 1720 cm⁻¹ (C = O de éster)

Absorción a 1640 cm⁻¹ (CH₃OC = C).

Ejemplo 4: Sal de tris(hidroximetil)aminometano del ácido 5-metoxiimidazo/1,2-a/quinolein-2-carboxílico

Se mezclan 1,2 g del producto obtenido en el ejemplo 3 en 25 cm³ de metanol, 15 cm³ de agua y 10 cm³ de una disolución de hidróxido de sodio 1N. Se calienta al baño maría durante 30 minutos y después se enfría y se evapora el metanol bajo presión reducida. El residuo acuoso obtenido se acidifica a pH 8 por adición de ácido fosfórico. El precipitado obtenido se filtra con succión, se lava con agua y después se disuelve en metanol. Se decolora la disolución obtenida con carbón activo, se evapora el disolvente, se enfría y se obtiene un precipitado blanco que se filtra.

Se lava con metanol y se seca. Se mezcla el producto obtenido (507 mg) con 254 mg de tris(hidroximetil)aminometano en 10 cm³ de metanol, calentado ligeramente. Se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo en acetona, y se obtiene el producto esperado. P. de f. 90-120°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorciones a 2300-3600 cm⁻¹ (NH₃⁺, OH)

Absorción a 1640 cm⁻¹ (CH₃OC = C),

Absorción a 1580 cm⁻¹ (CO₂⁻).

Ejemplo 5: 5-cloroimidazo/1,2-a/quinolein-2-carboxilato de etilo.

Se añaden 4 g de bromopiruvato de etilo a una disolución de 2 g de 2-amino-4-cloroquinoleína (R. Hardman and W. W. Partridge, J.C.S. 1958, 614) en 40 cm³ de dimetoxietano, y se mantienen a temperatura ambiente durante 30 minutos. La sal de amonio cuaternario que ha precipitado

se filtra con succión, se lava con éter y después se disuelve en etanol. La disolución obtenida se calienta a reflujo durante una hora y después se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en cloroformo, se lava la disolución obtenida con una disolución acuosa de carbonato de sodio y con agua, se trata con carbón activo, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se recristaliza el residuo obtenido en metanol y se obtiene el producto esperado. P. de f. 169-170°C.

Análisis para $C_{14}H_{11}N_2O_2Cl$.

Calculado : C 61,21%; H 4,04%; Cl 12,90%; N 10,20%

Encontrado: 61,16 4,02 12,97 10,28

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3140 cm^{-1} (CH)

Absorción a 1705 cm^{-1} (C = O de éster).

Ejemplo 6: Clorhidrato de ácido 5-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

820 mg del producto obtenido en el ejemplo 5 se disuelven en 50 cm^3 de etanol, se añaden $6,6\text{ cm}^3$ de una disolución de hidróxido de sodio 0,5N. Se lleva a reflujo durante una hora, después se enfría a temperatura ambiente y se acidifica a pH 1 por adición de ácido clorhídrico concentrado, se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en metanol, se filtra y se evapora el filtrado a presión reducida; después se enfría y se obtiene el producto esperado en forma cristalizada. P. de f. 263-265°C.

Análisis para $C_{12}H_8Cl_2N_2O_2$.

Calculado : C 50,91%; H 2,85%; Cl 25,04%; N 9,89%

Encontrado: 50,80 2,87 25,25 9,96

Espectro de I.R. (KBr):Absorción a 3135 cm^{-1} (OH),Absorciones a $2360\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ (CO_2H , NH^+),Absorción a 1735 cm^{-1} (C = O de ácido).5 Ejemplo 7 : 5-isopropoxiimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxi-
lato de etilo.

10 Se disuelven 2,8 g de 2-amino-4-isopropoxiqui-
noleína en 50 cm^3 de dimetoxietano y después se añaden 4
g de bromopiruvato de etilo. Se mantiene la mezcla obte-
nida a temperatura ambiente durante una hora, después se
15 concentra a presión reducida. Se añaden 50 cm^3 de etanol
y se lleva a reflujo durante 90 minutos; se evapora el di-
solvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo
en 100 cm^3 de una disolución de ácido clorhídrico 2N. Se
20 lava esta disolución con acetato de etilo, y después se
añade carbonato de sodio hasta obtener un pH básico, y se
extrae con cloroformo. Los extractos obtenidos se lavan
con agua, se secan y el disolvente se evapora a presión
reducida. Se cromatografía el residuo obtenido sobre síli-
ce, eluyendo con cloroformo, y se cristaliza el residuo
en éter etílico, para obtener el producto buscado. P. de
f. $127\text{--}129^\circ\text{C}$.

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$.

Calculado : C 68,44%; H 6,08%; N 9,39%

25 Encontrado : 68,32 6,07 9,45

Ejemplo 8 : Clorhidrato de ácido 5-isopropoxiimidazo[1,2-
-a]quinolein-2-carboxílico

30 Se mezclan 920 mg del producto obtenido en el
ejemplo 7 con 20 cm^3 de etanol y 8 cm^3 de una disolución

0,5N de hidróxido de sodio. Se calienta la mezcla al baño maría durante 30 minutos y después se evapora hasta sequedad bajo presión reducida; se disuelve el residuo en 10 cm³ de metanol, se acidifica la disolución por adición de una disolución de ácido clorhídrico en éter, se trata con carbón activo y se evapora hasta sequedad. Se cristaliza el residuo en acetona y se obtiene el producto esperado. P. de f. 254-257°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorciones a 3300-3500 cm⁻¹ y 2360-3000 cm⁻¹ (NH, CO₂H),
Absorción a 3125 cm⁻¹ (CH),
Absorciones a 1720-1730 cm⁻¹ (C = O de ácido).

Ejemplo 9: 8-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo.

Se disuelven 2 g de 2-amino-7-cloroquinoleína (C.A. 79, 92024 t) en 40 cm³ de dimetoxietano, y después se añade una mezcla de 2,5 g de bromopiruvato de etilo y 0,5 g de óxido de propileno en 5 cm³ de dimetoxietano. Se mantiene a temperatura ambiente durante una hora. La sal de amonio cuaternario que precipita se escurre, se lava con éter, después se disuelve en 50 cm³ de etanol. Se lleva a reflujo durante una hora, se enfría, y se obtiene el bromhidrato de 8-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo, que precipita; se filtra con succión, se añaden a esta sal 100 cm³ de cloroformo y 50 cm³ de una disolución de carbonato de sodio. Se decanta y se aísla la fase orgánica que se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se cristaliza el residuo en una mezcla de cloroformo-éter etílico, y se obtiene el producto esperado en

forma de cristales incoloros. P. de f. 221-222°C.

Análisis para $C_{14}H_{11}ClN_2O_2$.

Calculado : C 61,21%; H 4,04%; Cl 12,90%; N 10,20%

Encontrado: 61,08 4,09 13,10 10,21

5 Espectro I.R. (KBr):

Absorción a 3140 cm^{-1} (CH)

Absorción a 1715 cm^{-1} (C = O de éster).

Ejemplo 10 : 8-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de sodio

10

Se ponen en suspensión 1,37 g de bromhidrato de 8-clorimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo obtenido en el ejemplo 9, en 50 cm^3 de etanol, y se añaden $7,7\text{ cm}^3$ de una disolución 1N de hidróxido de sodio. Se calienta al baño maría durante 30 minutos y se obtiene un precipitado de 8-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de sodio, que se filtra con succión. El P. de f. es superior a 300°C .

15

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3170 cm^{-1} (CH)

20

Absorciones a $1620-1395\text{ cm}^{-1}$ (CO_2^-).

Ejemplo 11 : 5,8-dimetoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo.

25

Se disuelven 1,5 g de 2-amino-4,7-dimetoxiquinoleína en 30 cm^3 de dimetoxietano, y después se añaden 1,5 g de brompiruvato de etilo y 700 mg de trietilamina. Se mantiene a temperatura ambiente durante dos horas, y después se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en 100 cm^3 de cloroformo, se lava con agua, se seca y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre síli

ce, eluyendo con acetato de etilo, y después con mezcla de acetato de etilo-cloroformo, y cristaliza el residuo en éter para obtener el producto esperado en forma cristalizada. P. de f. 195-197°C.

5 Análisis para $C_{16}H_{16}N_2O_4$.

Calculado : C 63,99%; H 5,37%; N 9,33%

Encontrado: 63,76 5,61 9,05

Ejemplo 12 : Acido 5,8-dimetoxiimidazo [1,2-a]quinoelin-2-carboxílico

10

Se mezcla 1 g del producto obtenido en el ejemplo 11 con 10 cm³ de una mezcla de metanol y una disolución de carbonato de sodio al 5%. Se lleva a reflujo durante una hora, y después se acidifica por adición de ácido clorhídrico diluido y se filtra con succión el precipitado obtenido. Este precipitado se pone en suspensión en 10 cm³ de metanol, y después se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico en metanol. Se añade éter y se obtiene el producto esperado en forma cristalizada. P. de f. 248-250°C.

15

20 Análisis para $C_{14}H_{12}N_2O_4$.

Calculado : C 61,76%; H 4,44%; N 10,29%

Encontrado: 61,65 4,41 10,03

Espectro I.R. (KBr):

Absorciones a 3300-3600 cm⁻¹ y 2400-3000 cm⁻¹ (NH, CO₂H),

25 Absorción a 3160 cm⁻¹ (CH)

Absorción a 1735 cm⁻¹ (CO₂H)

Absorción a 1630 cm⁻¹ (CO₂-).

Ejemplo 13: 8-metoxi-5-isopropoxiimidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo.

30

Se prepara el 8-metoxi-5-isopropoxiimidazo [1,2-a]

26018

quinolein-2-carboxilato de etilo a partir de 2-amino-7-
-metoxi-4-isopropoxiquinoleína (1,5 g) y bromopiruvato
de etilo (1,5 g) por el método descrito en el ejemplo 11
para el 5,8-dimetoximidazo/1,2-a/quinoleino-2-carboxila
to de etilo. P. de f. 117-118°C.

Análisis para $C_{18}H_{20}N_2O_4$.

Calculado : C 65,84%; H 6,14%; N 8,53%

Encontrado : 65,43 6,19 8,25

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3140 cm^{-1} (OH),

Absorción a 1713 cm^{-1} (C = O de éster)

Absorción a 1634 cm^{-1} (C = C-O-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)

Ejemplo 14 : Acido 8-metoxi-5-isopropoximidazo/1,2-a/qui-
nolein-2-carboxílico

Se prepara el ácido 8-metoxi-5-isopropoximida-
zo/1,2-a/quinoleino-2-carboxílico a partir del éster etí-
lico por el método descrito en el ejemplo 12. P. de f.
259-261°C.

Análisis para $C_{16}H_{16}N_2O_4 \cdot 1/2H_2O$.

Calculado : C 62,13%; H 5,23%; N 9,01%

Encontrado: 62,13 5,54 9,06

Espectro de I.R. (KBr):

Absorciones a $3200-3600\text{ cm}^{-1}$ y $2400-3000\text{ cm}^{-1}$ (H_2O , NH^+),

Absorción a 3135 cm^{-1} (OH),

Absorción a 1610 cm^{-1} (CO_2^-).

Ejemplo 15: 5-cloro-8-metoximidazo/1,2-a/quinolein-2-
-carboxilato de etilo

Se disuelven 1,3 g de 2-amino-4-cloro-7-metoxi-
quinoleína en 20 cm^3 de dimetoxietano y se añaden 1,3 g

de bromopiruvato de etilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas, se filtra con succión el producto cristalizado formado, se lava con éter y se disuelve en 20 cm³ de etanol. Se lleva a reflujo durante tres horas y se aísla el 5-cloro-8-metoxiimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo según el procedimiento descrito en el ejemplo 9. P. de f. 215-216°C.

Análisis para C₁₅H₁₃ClN₂O₃.

Calculado : C 59,12%; H 4,30%; Cl 11,63%; N 9,19%

Encontrado: 59,13 4,25 11,85 9,14

La 2-amino-4-cloro-7-metoxiquinoleína empleada como materia prima de partida se preparó a partir de 4-hidroxiquinoleína por tratamiento con oxiclóruo de fósforo a reflujo según el método descrito por Hardman & Partridge, J. Chem. Soc. 1958, 614.

Ejemplo 16 : Clorhidrato del ácido 5-cloro-8-metoxiimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

Se mezclan 800 mg del producto obtenido en el ejemplo 15 con 10 cm³ de metanol y 20 cm³ de una disolución 1N de hidróxido de sodio. Se lleva a reflujo durante una hora y la sal de sodio obtenida se filtra con succión y después se disuelve en 20 cm³ de agua. Se acidifica la disolución con ácido clorhídrico concentrado y se obtiene ácido 5-cloro-8-metoxiimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico, que se escurre y se pone en suspensión en 10 cm³ de metanol. Se acidifica la suspensión por adición de ácido clorhídrico en metanol y se obtiene una disolución a la que se añade éter etílico para obtener el clorhidrato esperado, en forma cristalizada, que se escurre. P. de f. 284-286°C.

30

26018

Espectro de I.R. (KBr):Absorción a 3130 cm^{-1} (CH),Absorción a $2400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ (CO_2H),Absorción a 1740 cm^{-1} (C = O de ácido).

5

Ejemplo 17 : 8-cloro-2-isopropoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo

Se disuelven 1,9 g de 2-amino-7-cloro-4-isopropoxiquinoleína en 20 cm^3 de dimetoxietano y se añaden 1,9 g de bromopiruvato de etilo, y después 800 mg de trietila

10 mina. Se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas, después se evapora el disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 100 cm^3 de cloroformo, se seca la disolución obtenida y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 25 cm^3 de

15 etanol, y se lleva a reflujo durante tres horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice, eluyendo con mezcla de cloroformo-metanol, se cristaliza el producto obtenido en éter y se obtiene el producto buscado. P. de f. $187\text{-}189^\circ\text{C}$.

20

Espectro I.R. (KBr):Absorción a 3140 cm^{-1} (CH),Absorción a 1710 cm^{-1} (C = O de éster),Absorción a 1633 cm^{-1} (C = C - O CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$).

25

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$.

Calculado : C 61,36%; H 5,15%; Cl 10,65%; N 8,42%

Encontrado: 61,57 5,15 10,90 8,35

La 2-amino-7-cloro-4-isopropoxiquinoleína empleada como materia prima de partida se ha preparado a partir de 2-amino-7-cloro-4-hidroxiquinoleína por tratamiento con parato

30

luensulfonato de isopropilo a 120-140°C, según el método descrito por R. J. GROUT y otros, J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 1314.

Ejemplo 18 : Acido 8-cloro-5-isopropoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

Se disuelven 750 mg de 8-cloro-5-isopropoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo, obtenido en el ejemplo 17, en 50 cm³ de etanol, y se añaden 3 cm³ de una disolución 1N de hidróxido de sodio. Se lleva a reflujo durante una hora, se neutraliza por adición de 1,5 cm³ de ácido clorhídrico 2N, se enfría lentamente y se obtienen cristales blancos de ácido 8-cloro-5-isopropoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico. P. de f. 283-285°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3100 cm⁻¹ (CH),

Absorción a 1720 cm⁻¹ (C = O de ácido),

Absorción a 1635 cm⁻¹ (C = C - O CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$).

Análisis para C₁₅H₁₃ClN₂O₃.

Calculado : C 59,12%; H 4,30%; Cl 11,63%; N 9,19%

Encontrado: 59,04 4,30 11,62 9,15

Ejemplo 19 : 8-metoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo

Se disuelve 2-amino-7-metoxiquinoleína (C.A. 79 92024t) en 50 cm³ de dimetoxietano, y después se añade una mezcla de 3 g de bromopiruvato de etilo y 1 g de óxido de propileno en 5 cm³ de dimetoxietano. Se mantiene a 5°C durante dieciséis horas, y después se filtra con succión la sal de amonio cuaternario formada, que se lava con éter etílico y después se disuelve en 50 cm³ de etanol.

Se lleva la disolución a reflujo durante una hora, después se concentra, se añade de nuevo éter etílico para precipitar el bromhidrato de 8-metoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo, se filtra con succión y se lava con éter. Se añaden a este bromhidrato 100 cm³ de cloroformo y 50 cm³ de una disolución diluida de carbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cristaliza el residuo en éter etílico y se obtiene el producto esperado. P. de f. 146-148°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3140 cm⁻¹ (OH),

Absorción a 1700 cm⁻¹ (C = O de éster).

Análisis para C₁₅H₁₄N₂O₃:

Calculado : C 66,6%; H 5,22%; N 10,36%

Encontrado: 66,39 5,24 10,30

Ejemplo 20 : Acido 8-metoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

Se disuelven 1,35 g del producto obtenido en el ejemplo 19 en 60 cm³ de etanol, y después se añaden 2,5 cm³ de una disolución de hidróxido de sodio 2N. Se lleva a reflujo durante una hora y se obtiene un gel incoloro. Se añaden 3 cm³ de ácido clorhídrico 2N a la mezcla y se lleva de nuevo a reflujo durante una hora; después se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra con succión, se recristaliza en ácido acético, y después se lava con metanol y se obtiene el producto esperado en forma de cristales incoloros. P. de f. 272-273°C (con descomposición).

Espectro I.R. (KBr):

Absorción a 3130 cm^{-1} (CH),

Absorción a 1750 cm^{-1} (C = O de ácido).

Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$.

Calculado : C 64,46%; H 4,16%; N 11,56%

5 Encontrado: 64,16 4,19 11,45

Ejemplo 21 : 5,8-dicloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxi-
lato de etilo.

10 Se mezclan 1,8 g de 2-amino-4,7-dicloroquino-
leína (HARDMANN y PARTRIDGE, J.C. S. 1958, 6 14) y 2,1 g
de bromopiruvato de etilo en 60 cm^3 de dimetoxietano en
presencia de 0,7 g de óxido de propileno, según el méto-
do descrito en el ejemplo 9. Se obtiene el producto bus-
cado en forma de cristales incoloros. P. de f. 229-230°C.

15 Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3140 cm^{-1} (CH),

Absorción a 1712 cm^{-1} (C = O de éster).

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$.

Calculado : C 54,39%; H 3,62%; Cl 22,94%; N 9,06%

20 Encontrado: 54,21 3,24 23,16 9,11

Ejemplo 22: Acido 5,8-dicloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-
-carboxílico

25 Se hidrolizan 1,24 g del producto obtenido en
el ejemplo 21 con 3 cm^3 de una disolución de hidróxido de
sodio 2N en 120 cm^3 de una mezcla de dimetoxietano-etanol
1/1. Se neutraliza la mezcla resultante con $3,3\text{ cm}^3$ de áci-
do clorhídrico 2N del modo descrito en el ejemplo 20, y
se obtiene el producto esperado en forma cristalizada. P.
de f. alrededor de 305°C (con descomposición).

30 Espectro de I.R. (KBr):

26018

Absorción a 3135 cm^{-1} (CH),

Absorción a 1740 cm^{-1} (C = O de ácido).

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$.

Calculado : C 51,27%; H 2,15%; Cl 25,22%; N 9,96%

5 Encontrado : 51,18 2,31 24,91 9,84

Ejemplo 23 : 7-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo.

10 Se prepara este producto del modo indicado en el ejemplo 9, a partir de 800 mg de 2-amino-6-cloroquinoleína, 1 g de bromopiruvato de etilo, y 200 mg de óxido de propileno en 15 cm^3 de dimetoxietano. El producto obtenido se recristaliza en una mezcla de cloroformo-éter etílico. P. de f. 194-195°C.

Espectro de I.R. (KBr):

15 Absorción a 3130 cm^{-1} (CH),

Absorción a 1710 cm^{-1} (C = O de éster).

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

Calculado : C 61,21%; H 4,04%; Cl 12,90%; N 10,20%

20 Encontrado : 61,04 4,00 13,20 10,21

Ejemplo 24 : Acido 7-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico (monohidrato)

25 Se disuelven 820 mg del producto obtenido en el ejemplo 23 en 25 cm^3 de etanol y se añade una disolución de hidróxido de sodio 1N. Se calienta la mezcla obtenida al baño maría durante treinta minutos, y después se añaden 50 cm^3 de agua, se neutraliza la mezcla por adición de $3,5\text{ cm}^3$ de ácido clorhídrico 2N, se enfría y se obtiene el producto buscado en forma cristalizada. P. de f. 278-279°C.

30 Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3300-3650 cm^{-1})
 2200-3000 cm^{-1}) (NH^+ , CO_2H , OH)
 1800-2000 cm^{-1})

Absorción a 3140 cm^{-1} (CH)

5 Absorción a 1735 cm^{-1} (C = O de ácido).

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Calculado : C 54,46%; H 3,43%; Cl 13,39%; N 10,58%

Encontrado: 54,20 3,22 13,43 10,47

10 Ejemplo 25 : 5-bromoimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato
de etilo.

Se disuelve 1 g de 2-amino-4-bromoquinoleína en 20 cm^3 de dimetoxietano y se añade una mezcla de 1,5 g de bromopiruvato de etilo y 0,5 g de óxido de propileno, se mantiene a temperatura ambiente durante una hora, y des
 15 pués se filtra con succión la sal de amonio cuaternario obtenida. Se lava con éter etílico y se disuelve en 20 cm^3 de etanol. Se lleva a reflujo la disolución durante una hora, se enfría, y después se evapora el disolvente a presión reducida. Se añaden al residuo 50 cm^3 de cloro
 20 formo y 50 cm^3 de una disolución 2N de carbonato de sodio. Se lava la fase orgánica con agua, se seca, se concentra y después se añade éter etílico, y se obtiene el producto buscado en forma cristalizada. P. de f. 205-
 -207°C.

25 Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3150 cm^{-1} (CH)

Absorción a 1727 cm^{-1} (C = O de éster).

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$.

Calculado : C 52,69%; H 3,48%; Br 25,04%; N 8,78%

Encontrado: 52,43 3,51 24,81 8,66

Ejemplo 26: Acido 5-bromoimidazo/1,2-a/quinolein-2-carboxílico

Se calienta una mezcla de 1,28 g de 5-bromoimidazo/1,2-a/quinolein-2-carboxilato de etilo, 5 cm³ de una disolución 1N de hidróxido de sodio, 20 cm³ de agua y 50 cm³ de etanol hasta la obtención de una disolución transparente. Se añaden después 5 cm³ de una disolución 1N de ácido clorhídrico, y después se enfría lentamente a temperatura ambiente, se filtran los cristales obtenidos y se lavan con metanol, se concentra el filtrado a presión reducida, se enfría y se obtiene una segunda cosecha de producto. Los cristales obtenidos se disuelven en una mezcla de 50 cm³ de metanol y 50 cm³ de cloroformo, y se trata la disolución con carbón activo. Se concentra a presión reducida, se enfría y se obtienen los cristales del producto esperado. P. de f. 288-290°C (con descomposición).

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3140 cm⁻¹ (CH),

Absorción a 1715 cm⁻¹ (C = O de ácido).

Análisis para C₁₂H₇BrN₂O₂.CH₃OH.

Calculado : C 48,32%; H 3,43%; Br 24,73%; N 8,67%

Encontrado: 48,37 3,23 24,93 8,63

Ejemplo 27 : 7-metoximidazo/1,2-a/quinolein-2-carboxilato de etilo.

Se disuelven 3,2 g de 6-metoxiquinoleína en 25 cm³ de dimetoxietano, y después se añade una mezcla de 4,2 g de bromopiruvato de etilo y 1,2 g de óxido de propileno. Se mantiene a temperatura ambiente durante diecisiete horas y después se añaden 50 cm³ de éter etílico y se decan

ta la fase superior. El aceite residual se disuelve en 100 cm³ de ácido acético y después se añaden 5 g de clorhidrato de hidroxilamina, y se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla se vierte en 400 cm³ de agua, después se lleva a un pH básico por adición de carbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca, y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre sílice eluyendo con éter etílico, y cristaliza el residuo en éter etílico. Se obtiene el producto esperado en forma de cristales incoloros. P. de f. 119-121°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3135 cm⁻¹ (CH)

Absorción a 1720 cm⁻¹ (C = O de éster).

Análisis para C₁₅H₁₄N₂O₃.

Calculado : C 66,66%; H 5,22%; N 10,36%

Encontrado: 66,45 5,28 10,33

Ejemplo 28 : Acido 7-metoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

A una suspensión de 840 mg de 7-metoximidazo [1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo en una mezcla de 100 ml de agua y 150 ml de etanol se le añaden 3,5 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1N, y se calienta la mezcla al baño María durante 30 minutos, y después se trata con carbón activo, se filtra, se acidifica con 3,7 ml de ácido clorhídrico 1N y se enfría. Se obtiene el producto esperado en forma de cristales incoloros. P. de f. 265-266°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3130 cm⁻¹ (CH),

Absorción a $2400-3000\text{ cm}^{-1}$ (OH - ácido),

Absorción a 1690 cm^{-1} (C = O de ácido).

Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$.

Calculado : C 64,46%; H 4,16%; N 11,56%

5 Encontrado: 64,16 4,19 11,48

Ejemplo 29 : 6-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo.

10 Se disuelven 140 mg de 2-amino-5-cloroquinoleína en 2,5 ml de dimetoxietano y después se añade una mezcla de 170 mg de bromopiruvato de etilo y 30 mg de óxido de propileno. La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Se añaden 2 ml de éter etílico, se enfría la mezcla y se filtra. El residuo se disuelve en 5 ml de etanol, y la disolución se calienta a reflujo durante dos horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añade al residuo obtenido una disolución de bicarbonato de sodio y cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y después se evapora hasta sequedad, y el residuo se cromatografía so-

15 bre sílice eluyendo con cloroformo. Se obtiene así el producto deseado, que se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo. P. de f. 193-194°C.

20

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3145 cm^{-1} (OH)

25 Absorción a 1707 cm^{-1} (C = O de éster).

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{ClO}_2$.

Calculado : C 61,21%; H 4,04%; N 10,20%

Encontrado : 61,13 4,05 10,07

Ejemplo 30 : Acido 6-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico.

A una suspensión de 100 mg de 6-cloroimidazo
1,2-aquinolein-2-carboxilato de etilo en una mezcla de
 4,5 ml de etanol y 2 ml de agua, se le añaden 0,5 ml de
 una disolución de hidróxido de sodio 1N y se calienta la
 5 mezcla al baño maría durante 4 horas, y después se filtra,
 se acidifica con 0,5 ml de ácido clorhídrico 1N y se en-
 fría para obtener el producto deseado en forma de crista-
 les incoloros. P. de f. 288-289°C.

Espectro de I.R. (KBr):

10 Absorción a 3200-3700 cm^{-1} (H_2O)
 Absorción a 3140 cm^{-1} (CH),
 Absorción a 2300-3000 cm^{-1} (OH de ácido),
 Absorción a 1742-1710 cm^{-1} (C = O de ácido).

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{ClO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

15 Calculado : C 56,56%; H 3,56%; N 11,00%
 Encontrado : 56,34 3,24 10,84

Ejemplo 31 : 8-bromo-5-cloroimidazo/1,2-aquinolein-2-
-carboxilato de etilo.

20 A una suspensión de 1 g de 2-amino-7-bromo-4-
 -cloroquinoleína en 10 ml de dimetoxietano se le añade
 una disolución de 1 g de bromopiruvato de etilo y 300 mg
 de óxido de propileno en 10 ml de dimetoxietano, y se de-
 ja la mezcla de reacción en agitación durante dos días.
 Se añade después 300 mg de bromopiruvato de etilo y se
 25 mantiene aún la agitación durante un día. Se filtra el
 precipitado obtenido, se lava con éter, se añaden 20 ml
 de etanol y se calienta a reflujo durante dos horas. Se
 elimina el disolvente a presión reducida y se añade al re-
 siduo una disolución de bicarbonato de sodio y cloroformo.
 30 Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se lle

va hasta sequedad a presión reducida, y se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una disolución de metanol en cloroformo al 5%. Después de la recristalización en una mezcla de cloroformo/éter, se obtiene el producto deseado en forma de cristales color crema. P. de f. 206-207°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3145 cm^{-1} (CH),

Absorción a 1718 cm^{-1} (C = O de éster).

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{BrClO}_2$.

Calculado : C 47,56%; H 2,85%; N 7,92%

Encontrado : 47,41 2,87 7,82

Ejemplo 32: Ácido 8-bromo-5-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

A una suspensión de 400 mg de 8-bromo-5-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo en 200 ml de etanol acuoso al 50% se le añaden 4 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1N y se calienta la mezcla de reacción al baño maría durante una hora, se filtra la disolución obtenida y se acidifica con 4,4 ml de ácido clorhídrico 1N y después se enfría. Se obtiene el producto esparado en forma de cristales color crema. P. de f. superior a 300°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3300-3600 cm^{-1} (H_2O),

Absorción a 3145 cm^{-1} (CH)

Absorción a 2400-3000 cm^{-1} (OH de ácido)

Absorción a 1746 cm^{-1} (C = O de ácido).

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N BrClO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Calculado : 41,95%; H 2,35%; N 8,15%; Br 23,26%; Cl 10,32%

Encontrado: 42,08 2,30 8,11 23,12 10,19

Ejemplo 33 : Imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo.

5 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 5 g de ácido imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico y 90 ml de cloruro de tionilo que contienen 10 gotas de dimetilformamida, se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, se añaden 50 ml de tolueno y se evapora de nuevo hasta sequedad. Se añade éter al residuo obtenido y se filtra. Se obtienen 3 g de un producto sólido al que se le añaden 100 ml de una disolución de 1,5 g de acetónico de glicerina y trietilamina en dicloroetano, y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante una noche. Se filtra la suspensión obtenida, se evapora hasta sequedad, y se cromatografía el residuo sobre sílice, eluyendo con cloroformo. Se obtiene el producto deseado, que se recristaliza en una mezcla de cloroformo/éter. P. de f. 156-158°C.

20 Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3145 cm^{-1} (OH),

Absorción a 1710 cm^{-1} (C = O de éster).

Análisis para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$.

Calculado : C 66,25%; H 5,56%; N 8,58%

25 Encontrado : 66,21 5,58 8,56

Ejemplo 34 : Imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo.

Se ponen en suspensión 0,45 g de imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo en 90 ml de agua que contienen 0,48 g de monohi

drato de ácido cítrico. Se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se añade una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca a presión reducida. Se recristaliza el residuo obtenido en una mezcla de cloroformo-éter y se obtiene el producto deseado. P. de f. 217-220°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3000-3600 cm^{-1} (OH),

Absorción a 3145 cm^{-1} (CH)

Absorción a 1720 cm^{-1} (C = O de éster).

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$.

Calculado : C 62,93%; H 4,93%; N 9,78%

Encontrado : 62,65 4,97 9,74

Ejemplo 35 : Imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de 2-piperidinoetilo.

Se disuelven 0,85 g de ácido imidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico en 25 ml de dimetilformamida, se lleva la mezcla a 80°C, se mantiene en agitación durante 15 minutos, y se añaden 0,72 g de diimidazol-carbonilo. Se añaden a continuación 0,57 g de 2-hidroxi-etilpiperidina y se lleva la mezcla de reacción a 100°C durante tres horas. Se lleva a temperatura ambiente, se filtra, se añade gota a gota 50 ml de agua al filtrado, se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se seca a presión reducida. El residuo obtenido se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo y se obtiene el producto deseado. P. de f. 147-150°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3200-3600 cm^{-1} (H_2O),

Absorción a 3145 cm^{-1} (CH),

fica con 2,2 ml de ácido clorhídrico 1N para obtener el producto deseado. P. de f. 244-247°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3200-3600 cm^{-1})
 2500-3000 cm^{-1}) (NH),⁺

Absorción a 3130 cm^{-1} (CH),

Absorción a 1620 cm^{-1} (CO_2^-).

Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$.

Calculado : C 64,46%; H 4,16%; N 11,56%

Encontrado : 64,33 4,11 11,56

Ejemplo 38 : Acido 8-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

Trabajando del mismo modo que el descrito en el ejemplo 36, se hidrolizan 200 mg de 8-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo en una mezcla de 8 ml de etanol y 2 ml de agua por medio de 1 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1N, y después se acidifica con 1,1 ml de ácido clorhídrico 1N para obtener el producto deseado. P. de f. 288-289°C.

Espectro de I.R. (KBr):

Absorción a 3145 cm^{-1} (CH),

Absorción a 1740 cm^{-1} (C = O de ácido).

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{ClO}_2$.

Calculado : C 58,44%; H 2,86%; N 11,36%; Cl 14,37%

Encontrado : 58,37 2,88 11,32 14,49

Ejemplo 39 : Acido 5-cloro-8-metoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico

A una suspensión de 600 mg de 5-cloro-8-metoximidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo en 100 ml

Análisis para $C_{15}H_{14}N_2O_3 \cdot H_2O$.

Calculado : C 62,49%; H 5,59%; N 9,72%

Encontrado: 62,55 5,57 9,75

Ejemplo 41 : 8-metoxiimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo.

Se ponen en suspensión 5 g de 5-cloro-8-metoxiimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxilato de etilo, preparado en el ejemplo 15, en una mezcla de 75 ml de etanol y 75 ml de acetato de etilo. Se añaden a esta suspensión 2,5 g de acetato de sodio anhidro y 250 mg de carbón con 5% de paladio y se mantiene la mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas. Se elimina el catalizador por filtración, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y se añade al residuo cloroformo y una disolución de carbonato de sodio 2N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora hasta sequedad. Se toma de nuevo el residuo en éter y se obtiene el producto deseado en forma de cristales crema. Este producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 19. P. de f. 152-153°C.

Ejemplo 42 : Composición farmacéutica

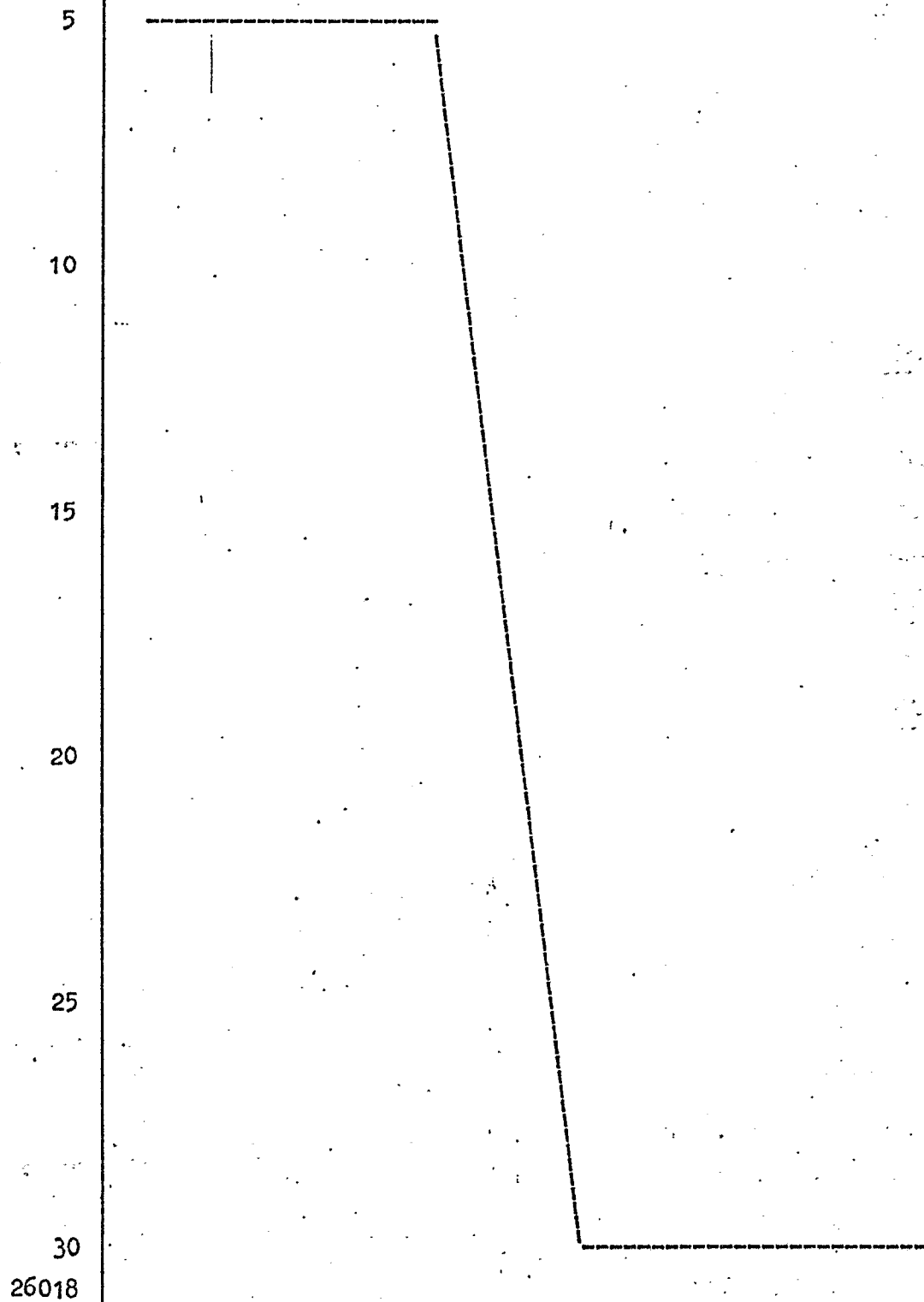
Se prepararon comprimidos que contenían:

- Acido 5,8-dicloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico 2 mg
- Excipiente (lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio), c. s. para un comprimido de 100 mg

Ejemplo 43 : Composición farmacéutica

Se prepararon aerosoles que suministran dosis que contienen, cada una:

- clorhidrato de ácido 5-cloroimidazo[1,2-a]quinolein-2-carboxílico. 2 mg
- Emulsionante 0,15 mg
- Propulsor 50 mg



26018

REIVINDICACIONES.

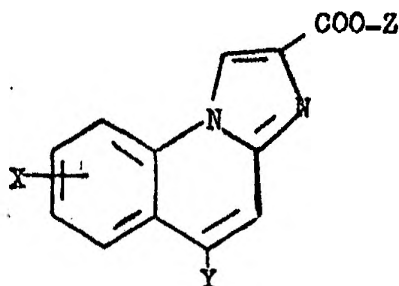
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª. Un procedimiento de preparación de nuevas imidazoquinoleínas y sus sales, de fórmula general

15



I

20

en la que X e Y, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alcoxí que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, Z representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres o protegidos, ó

25

Z representa un grupo $-(\text{CH}_2)_n-$ N $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$, en el que n re

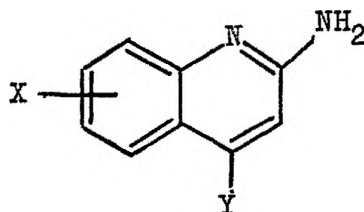
[Handwritten signature]

presenta un número entero de 1 a 6, y R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o forman con el átomo de ni-

30

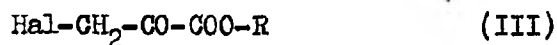
26018

1 trógeno un heterociclo saturado que contiene de 4 a 6 áto-
 mos de carbono y que puede llevar, si se desea, otro hete-
 roátomo, que puede, llegado el caso, estar sustituido por
 un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbo-
 5 no, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fór-
 mula II

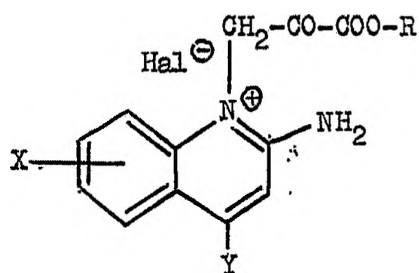


II

10 en la que X e Y son como se han definido antes, con un ha-
 logenopiruvato de alcohilo de fórmula



15 en la que Hal representa un átomo de halógeno y R repre-
 senta un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de
 carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos
 hidroxilo protegidos, para obtener el compuesto correspon-
 20 diente de fórmula IV



IV

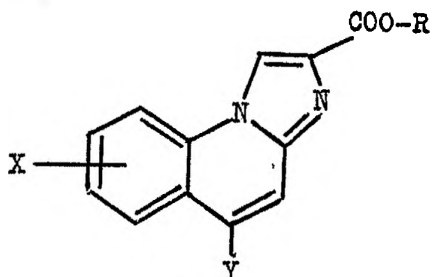
25 en la que X, Y y R son como se han definido antes, y cicli-
 sar por calentamiento este producto, si se desea, en presen-
 cia de una sal de amonio o de hidroxilamina, para obtener un
 producto de fórmula I_A:

30

28118

1

5

I_A

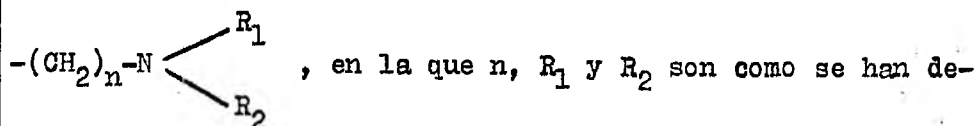
10

en la que X, Y y R son como se han definido antes, producto que puede hidrolizarse, llegado el caso, para obtener el ácido correspondiente que se puede salificar o esterificar por acción de un alcohol de fórmula VII:



15

en la que Z' representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos o un grupo



20

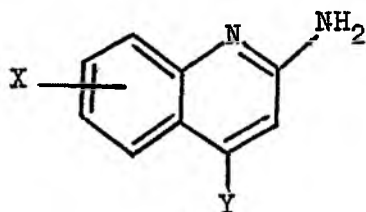
finido antes, para obtener el éster correspondiente, que se puede salificar, o en el que, si es preciso, se pueden hidrolizar los grupos hidroxilo protegidos para obtener un producto de fórmula I que se puede salificar, o que, llegado el caso, cuando R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, se puede salificar, o, cuando R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos se puede hidrolizar y después, si es preciso, salificar.

25

30

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque cuando, en la fórmula I, X e Y tienen

1 el significado definido en la reivindicación 1ª, y Z repre-
 5 senta un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de
 carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos
 hidroxilo libres o protegidos, se hace reaccionar un produc-
 to de fórmula



II

10

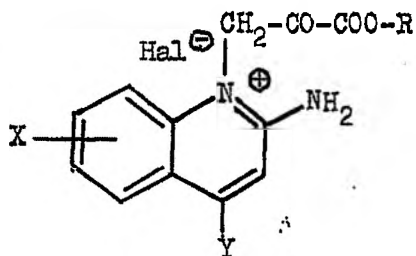
en la que X e Y tienen el significado ya dicho, con un ha-
 logenopiruvato de alcohilo de fórmula



15

en la que Hal representa un átomo de halógeno y R represe-
 ta un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de car-
 bono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hi-
 droxilo protegidos, para obtener un producto de fórmula

20



IV

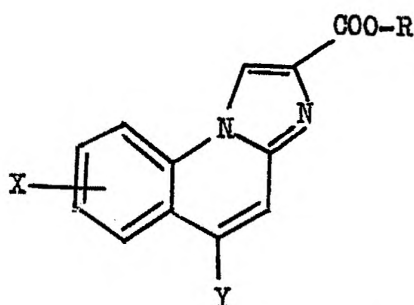
25

en la que X, Y, Hal y R tienen el significado ya indicado,
 que se cicliza por calentamiento para obtener un producto
 de fórmula

30

28118

1

I_A

5

10

15

en la que X, Y y R tienen el significado ya indicado, que se puede, si es preciso, cuando R representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, hacer reaccionar con un ácido mineral u orgánico para formar la sal, o cuando R representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos, hidrolizar por acción de un ácido mineral u orgánico, para obtener un producto de fórmula I_A en el que R representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituidos por dos o varios grupos hidroxilo libres, que, si es preciso, se puede igualmente salificar.

20

25

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque cuando, en la fórmula I, X e Y tienen el significado definido en la reivindicación 1^a, y Z representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres o protegidos, ó

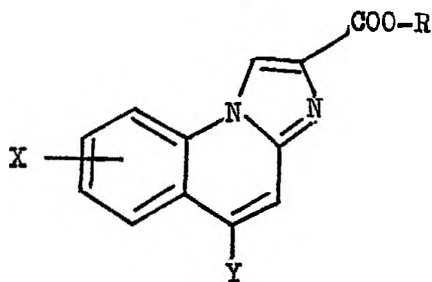
Z representa un grupo $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$, en el que n tie-

ne el significado indicado en la reivindicación 1^a, y R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, se prepara en primer lugar, según se indica en la reivindicación 2^a, un

30

1 producto de fórmula I_A :

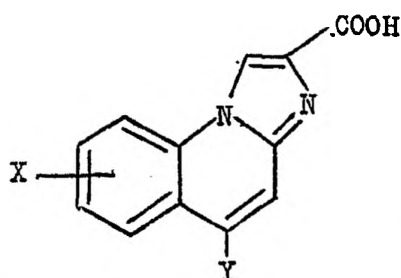
5

I_A

10

en la que X, Y y R tienen el significado indicado en la reivindicación 2ª, y se hidroliza el producto citado de fórmula I_A para obtener un producto de fórmula :

15

I_B

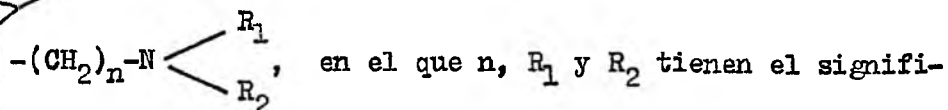
20

que se salifica, si es preciso, por acción de un ácido mineral u orgánico fuerte, o de un hidróxido de metal alcalino, alcalinotérreo, de aluminio, de magnesio o de una base nitrogenada, para obtener la sal correspondiente, o bien, según el caso, hacerlo reaccionar tal como está o en forma de un derivado funcional, con un alcohol de fórmula



25

en la que Z' representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos o un grupo

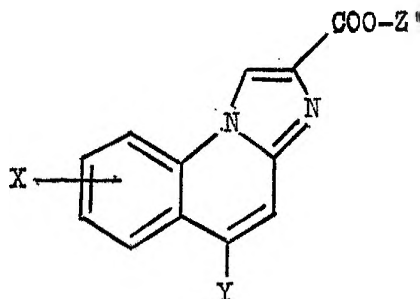


30

indicado anteriormente, para obtener un producto de

28118

1 fórmula



5

10

15

en la que X, Y y Z' tienen el significado ya indicado, producto que, si es el caso, se salifica, o, cuando Z' representa un radical alcoholo, sustituido por dos o varios grupos hidroxilo protegidos, se hidroliza por acción de un ácido mineral u orgánico, para obtener un compuesto de fórmula I en el que Z representa un radical alcoholo sustituido por dos o más grupos hidroxilo libres, y si es preciso, salificar los productos de fórmula I obtenidos, en los que Z representa un radical alcoholo sustituido por dos o varios grupos hidroxilo libres, por acción de un ácido mineral u orgánico.

20

4^a.- Un procedimiento de preparación de nuevas imidazoquinoleínas.

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

Esta Memoria consta de CUARENTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 30. NOV. 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

30

28118

VAL