

MINISTERIO DE INDUSTRIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11
21
22

NUMERO	479097
FECHA DE PRESENTACION	30-3-79

A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
---	---	---

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 215/24, 215/36	---

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 8-QUINOLEIN-SULFONIL-UREAS"

71 SOLICITANTE (ES)

La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MADRID C/Emilio Vargas, nº 2

72 INVENTOR (ES)

Don Fernando MONTORO
Don José CALATAYUD
Don Angel VILAR

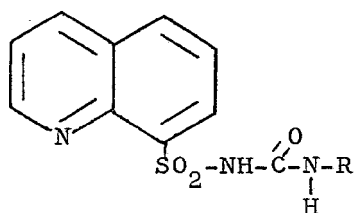
73 TITULAR (ES)

ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A.
(ELMU, S.A.)

74 REPRESENTANTE

/

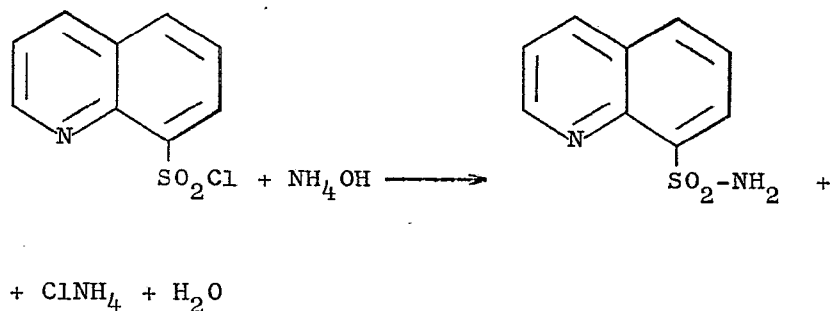
La presente invención tiene por objeto la obtención de 8-Quinolein-sulfonil ureas, que responden a la estructura general siguiente:



Estos compuestos se han obtenido a través de tres pasos, que se exponen a continuación:

Paso 1º.- Preparación de 8-Quinolein-sulfonamida.

8-Quinolein-sulfonil cloruro es tratado con hidróxido amónico, en dispersión acuosa, manteniendo una fuerte agitación durante 3 horas. Por filtración, lavado y recristalización se obtiene 8-Quinolein-sulfonamida, según la siguiente reacción:

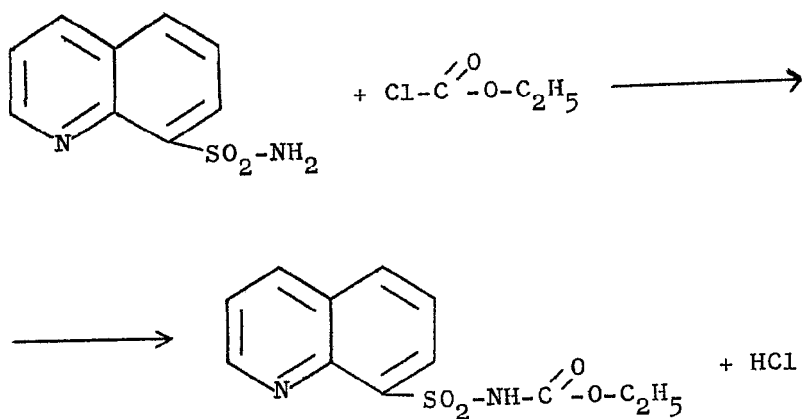


.../...

Paso 29.-

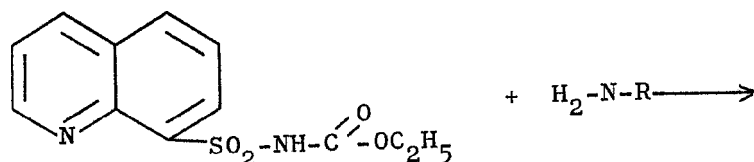
La sulfonamida obtenida en el proceso anterior, se hace reaccionar con cloroformiato de etilo en acetona, manteniendo un reflujo de 16 horas. Filtrado el precipitado formado y disuelto en agua caliente, se trata con HCl concentrado para obtener (8-Quinolein sulfonamida)N-formiato de etilo.

Reacción que se indica en el esquema siguiente:

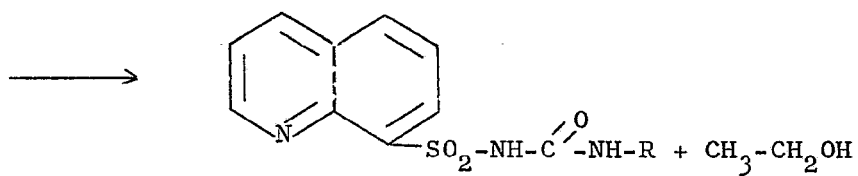


10.- Paso 30.-

En este último paso, (8-Quinolein-sulfonamida)-N-formiato de etilo, formado en el paso anterior, se hace reaccionar con distintas aminas en THF, dioxano, tolueno o benceno para formar las 8-Quinolein-sulfonil ureas, según el esquema siguiente:

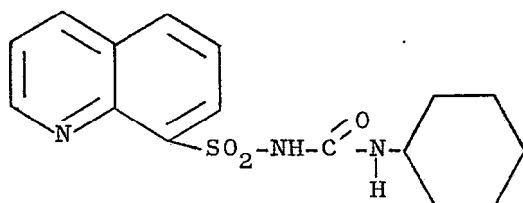


.../...

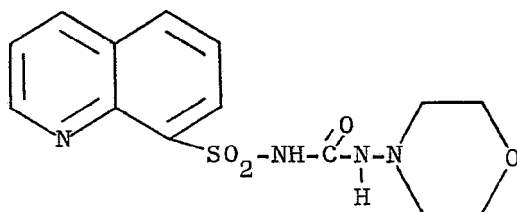


Por este procedimiento, anteriormente descrito, se han sintetizado los compuestos que con su respectiva referencia, a continuación se detallan:

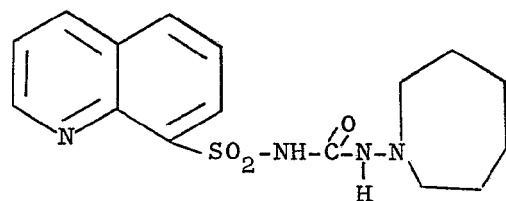
Rf.: EL-590



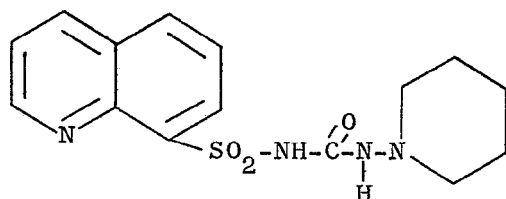
5.- Rf.: EL-591



Rf.: EL-592

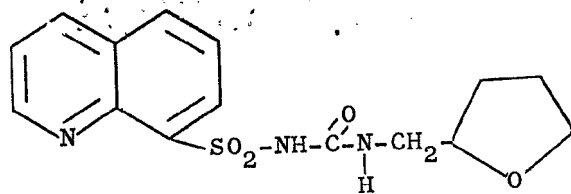


Rf.: EL-593

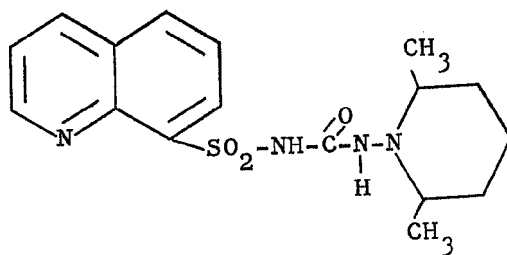


.../...

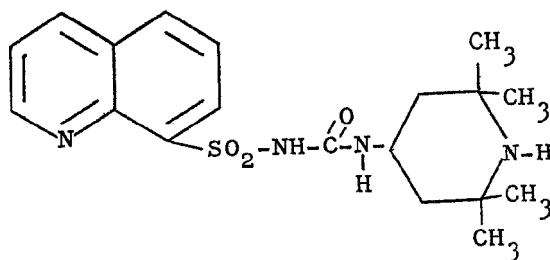
Rf.: EL-594



Rf.: EL-595



Rf.: EL-596



Los análisis elementales cuantitativos de estos 5.- compuestos, así como sus puntos de fusión, se reflejan en Tabla I, UV Fig. 1 al 7 y RMN Fig. 1a al 7a.

La invención será descrita en los ejemplos que siguen, sin que los mismos deban ser considerados como una limitación del objeto de la invención.

10.- EJEMPLO I. Síntesis de EL-595.

Paso 1º.- Preparación de 8-Quinolein-sulfonamida.

En un matraz de 2 litros, provisto de agitación mecánica, ampolla de adición y refrigerante, se dis-

.../...

persa, con agitación vigorosa, 100 gr (0,44 mol.) de 8-Quinolein-sulfonil cloruro en 750 ml de agua destilada, añadiéndose, lentamente, por la ampolla de adición, 250 ml de hidróxido amónico al 20% (22º Be).

- 5.- Terminada la adición, se mantiene con fuerte agitación, durante 3 horas. Finalmente, se filtra y lava con agua, recristalizándose en acetona. Rendimiento 90%.

Paso 2º.-

- 10.- En un reactor de 3 litros, provisto de ampolla de adición, refrigerante y agitador mecánico, se introducen 1.500 ml de acetona, 130 gr de carbonato potásico y 116 gr (0,56 mol.) de 8-Quinolein-sulfonamida, obtenido en el paso anterior y, con fuerte agitación, se va agregando a la mezcla, gota a gota y lentamente, 141,25 gr (1,3 mol.) de cloroformiato de etilo. Una vez adicionado todo el reactivo, se mantiene durante 16 horas a reflujo con agitación. El precipitado voluminoso que se forma, se filtra y disuelve en agua caliente (se filtra otra vez si fuera necesario). Tratado con 70 ml de HCl concentrado da un precipitado, que lavado con agua y secado, se obtienen 70 gr de (8-Quinolein-sulfonamida) N-formiato de etilo.
- 15.-
- 20.-

25.- Paso 3º.-

En un matraz de destilación de 250 ml, se disuelven 8,4 gr (0,03 mol.) de (8-Quinolein-sulfonamida)-N-formiato de etilo en 125 ml de dioxano. Se agregan 4,65 gr (0,036 mol.) de 1-amino-2,6-dimetil-piperidi-

../...

na. La mezcla se destila, recogiendo unos 50 ml de destilado, se deja enfriar y se filtra el precipitado formado, lavándose intensamente con acetato de etilo y se recristaliza en etanol absoluto, obteniéndose 6 gr de

5.- (8-Quinolein-sulfonil)-N, (1-amino-2,6-dimetil-piperidil)N' urea.

Punto de fusión: 205°C

Cromatografía capa fina:

Solvente=butanol/ácido acético/agua 40:10:50

10.- Rf= 0,76

Solvente= benceno/ cloroformo/ metanol 60:60:12

Rf= 0,55

ANALISIS ELEMENTAL

ENCONTRADO				CALCULADO			
%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
55,7	6,0	14,6	8,7	56,31	6,12	15,47	8,83

15.- Fórmula empírica: $C_{17}H_{22}N_4O_3S$

ABSORCION ULTRAVIOLETA

$\lambda_1 = 314 \pm 2nm$ $E_1 = 3920$
 $\lambda_2 = 281 \pm 2nm$ $E_2 = 6279$
 $\lambda_3 = 219 \pm 2nm$ $E_3 = 32996$

ESPECTRO I.R. Fig. 6

ESPECTRO R.M.N. Fig. 6a

.../...

En las hojas de los planos que acompañan a la presente memoria, se han representado los Espectros I.R. de estos compuestos, así como sus Espectros R.M.N, según la relación de figuras y compuestos que a continuación

5.- se indican:

Figura 1.- Espectro IR de EL-590

Figura 2.- Espectro IR de EL-591

Figura 3.- Espectro IR de EL-592

Figura 4.- Espectro IR de EL-593

10.- Figura 5.- Espectro IR de EL-594

Figura 6.- Espectro IR de EL-595

Figura 7.- Espectro IR de EL-596

Figura 1a .-Espectro RMN de EL-590 (DMS)

Figura 2a .-Espectro RMN de EL-591 (DMS)

15.- Figura 3a .-Espectro RMN de EL-592 (DMS)

Figura 3a(bis)-Espectro RMN de EL-592 (Cl_3CD)

Figura 4a .-Espectro RMN de EL-593 (D_2O)

Figura 5a .-Espectro RMN de EL-594 (DMS)

Figura 5a(bis)-Espectro RMN de EL-594 (Cl_3CD)

20.- Figura 6a .-Espectro RMN de EL-595 (DMS)

Figura 7a .-Espectro RMN de EL-596 (D_2O)

Figura 7a(bis)-Espectro RMN de EL-596 (DMS)

../...

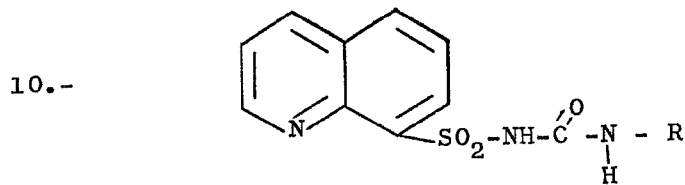
NOTA

La patente de invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre:

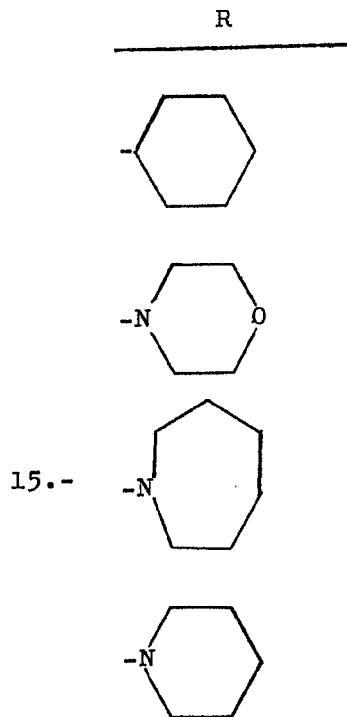
- 5.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 8-QUINOLEIN-SULFONIL-UREAS, según las características de las siguientes

REIVINDICACIONES

1a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 8-QUINOLEIN-SULFONIL-UREAS", que responden a la fórmula general:

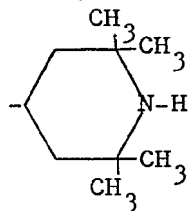
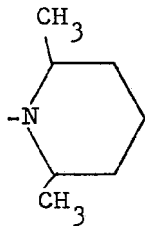
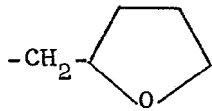


en que R corresponde a los siguientes radicales:



.../...

R



5.- cuyo procedimiento está caracterizado porque la reacción se verifica en tres pasos.

En el primer paso 8-Quinolein-sulfonil-cloruro es tratado con hidróxido amónico en dispersión acuosa, manteniendo una agitación vigorosa durante tres horas; por filtración lavado y recristalización en acetona, se obtiene 8-Quinolein-sulfonamida.

En el segundo paso, la sulfonamida obtenida en el proceso anterior se hace reaccionar con cloroformiato de etilo, en solución acetónica, durante 16 horas a reflujo. Una vez filtrado el precipitado que se forma, con disolución en agua caliente se trata con HCl concentrado, para obtener (8-Quinolein-sulfonamida)-N-formiato de etilo.

.../...

En el tercer paso, el éster formado en el paso anterior, se hace reaccionar con diferentes aminas en THF, dioxano, benceno o tolueno, para formar las 8-Quinolein-sulfonil-ureas.

5.- 2a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 8-QUINOLEIN-SULFONIL-UREAS", según reivindicación anterior, caracterizado porque, en el tercer paso, las aminas que se hacen reaccionar con (8-Quinolein-sulfonamida)-N-formiato de etilo son las siguientes:

- 10.- N-amino-morfolina
N-amino-piperidina
1-amino-2,6-dimetilpiperidina
Cicloexilamina
N-amino-homopiperidina
- 15.- 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidina
Tetrahidro-furfurilamina

3a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 8-QUINOLEIN-SULFONIL-UREAS", según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara, tabla y figuras.

Madrid, 30 MAR. 1979

Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S. A.
"ELMU, S. A."

Consejero Delegado



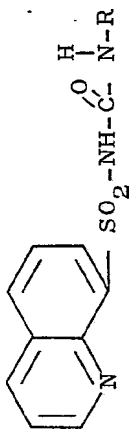


TABLA I

8-QUINOLEIN-SULFONIL-UREAS

PRODUCTO	P.F.	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO				ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO				FORMULA EMPIRICA	
		%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S		
EL-590	155 ^o	57,61	5,74	12,61	9,60	55,5	5,2	11,8	9,0	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	
EL-591	228 ^o	49,96	4,79	16,66	9,51	48,7	4,5	16,0	9,2	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	
EL-592	173 ^o	54,82	6,33	16,00	9,13	54,9	6,5	15,5	8,9	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	
EL-593	163 ^o	53,85	5,42	16,76	9,57	52,8	5,1	16,0	9,1	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	
EL-594	162 ^o	53,70	5,11	12,54	9,54	53,1	4,8	12,3	9,2	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	
EL-595	205 ^o	56,31	6,12	15,47	8,83	55,7	6,0	14,6	8,7	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	
EL-596	186 ^o	58,42	6,71	14,36	8,19	57,8	6,5	14,0	8,3	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	

Fig. 1

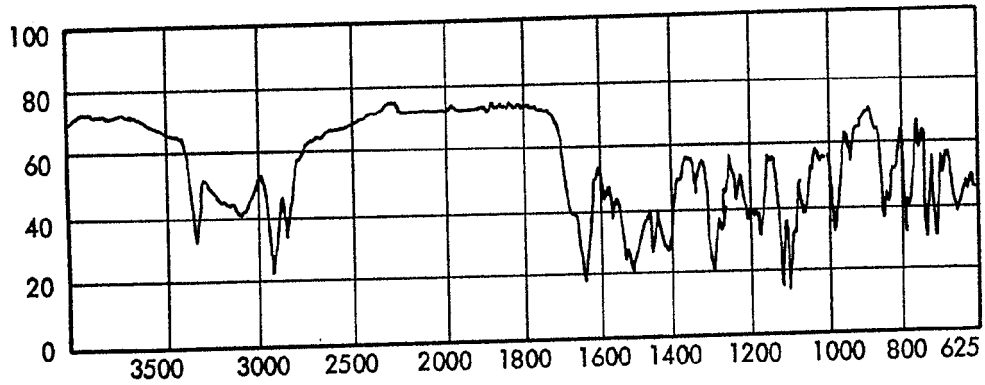
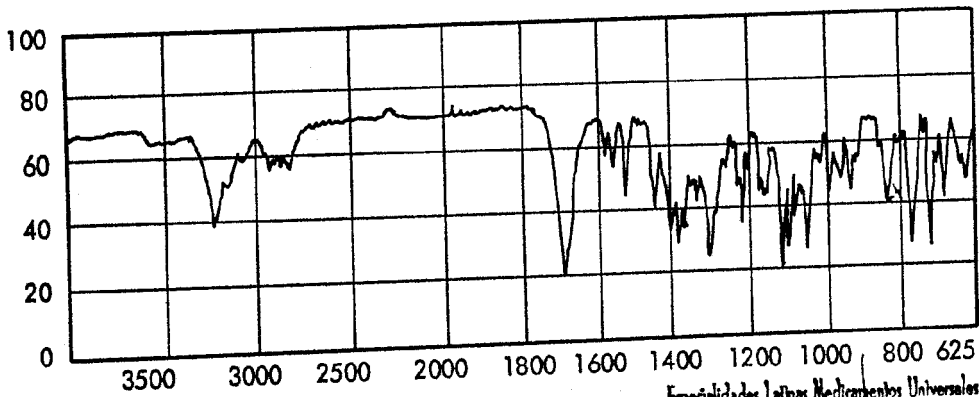


Fig. 2



Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S. A.
"ELMU, S. A."

[Handwritten signature]
Consejero Delegado

Fig. 3

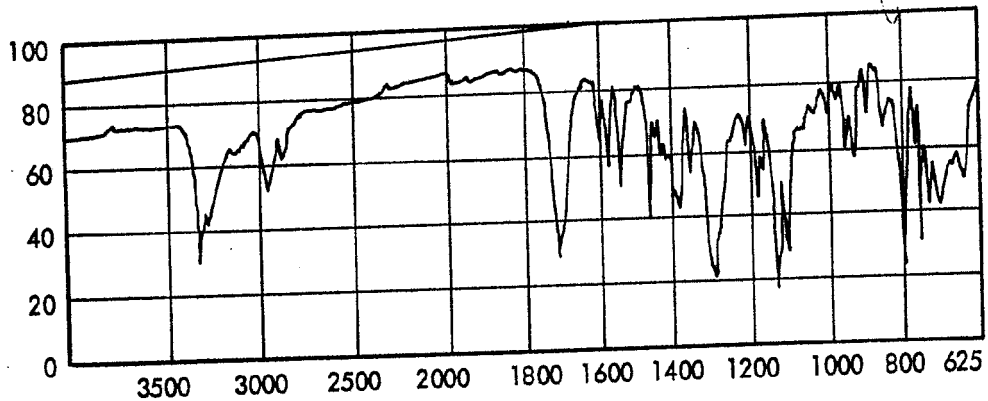


Fig. 4

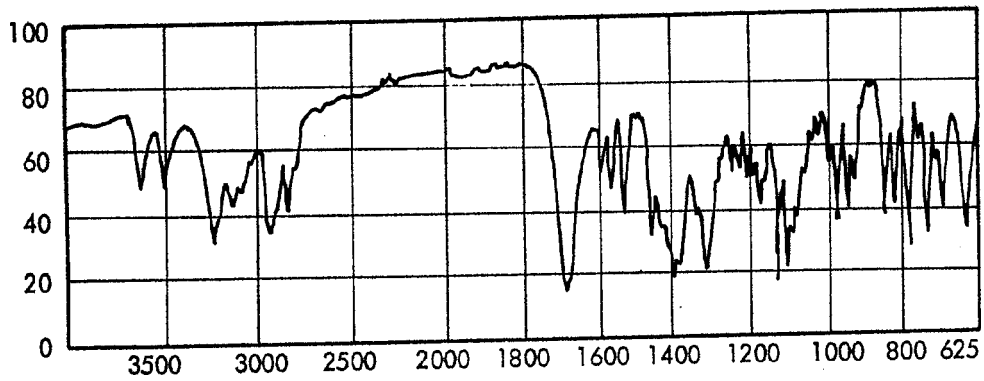
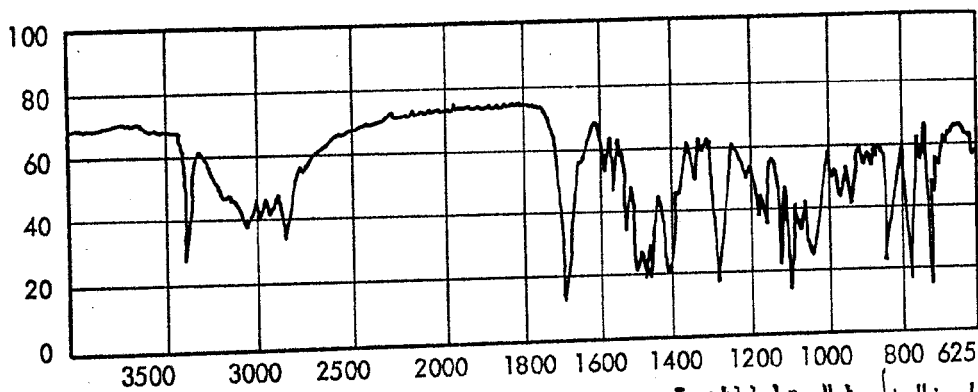


Fig. 5



Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S.A.
"ELMU, S.A."

Consejero-Delegado

Fig. 6

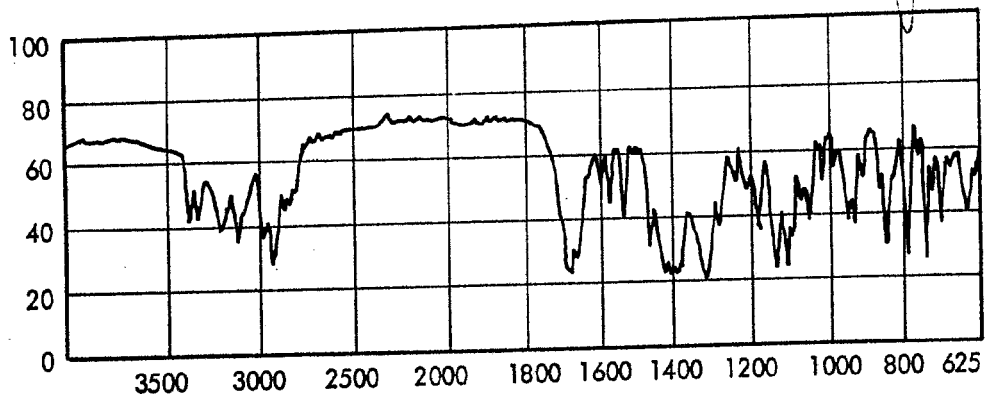
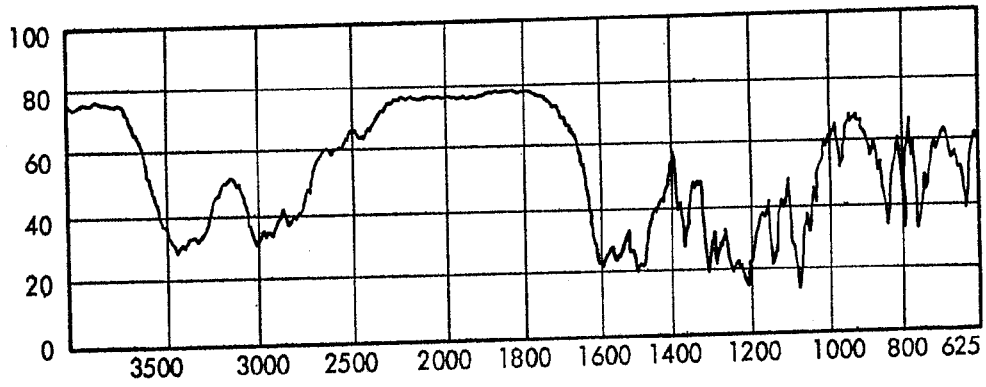


Fig. 7



Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S. A.
"ELMU, S. A."

Consejero-Delegado

Fig. 1 a

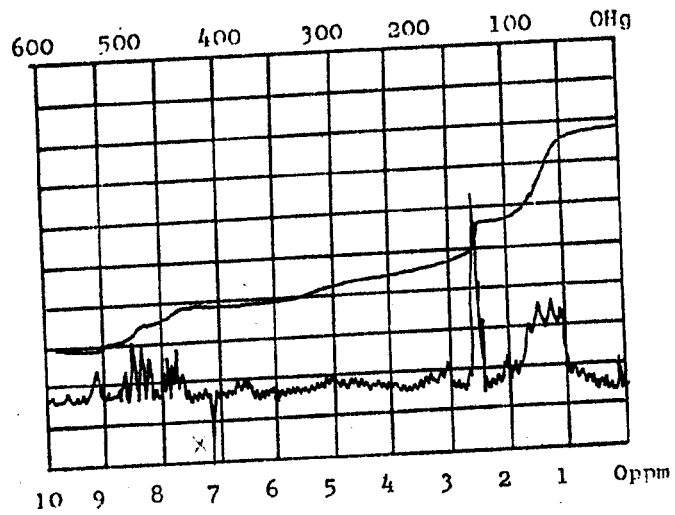
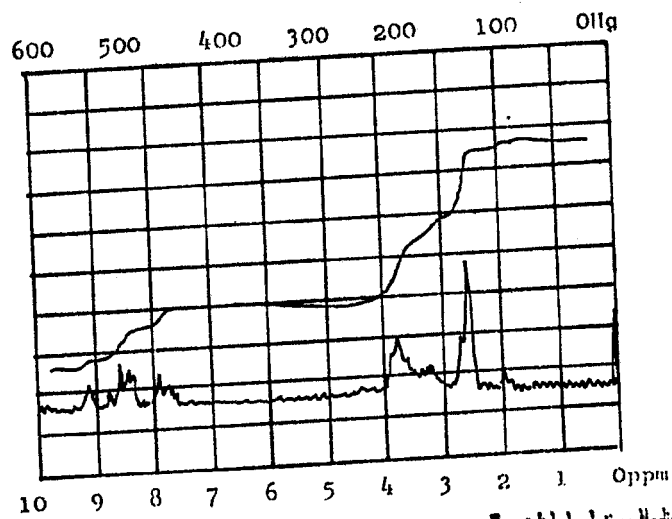
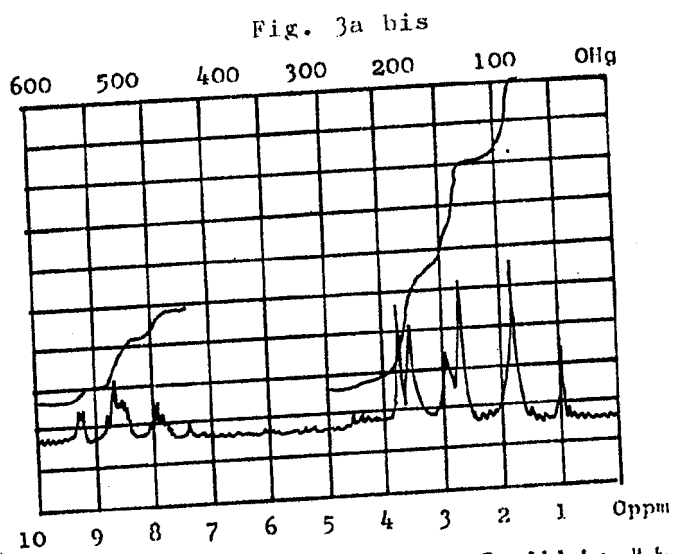
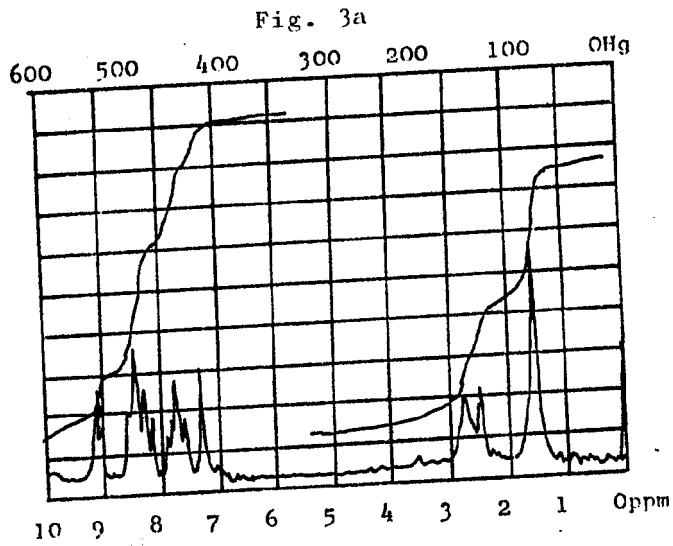


Fig. 2a



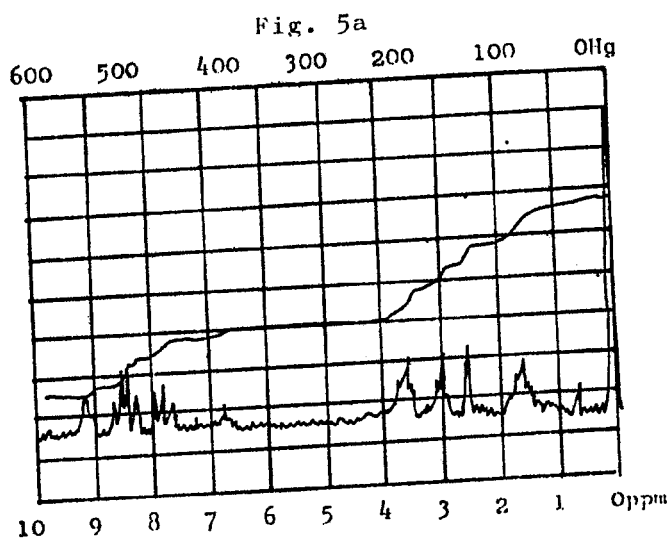
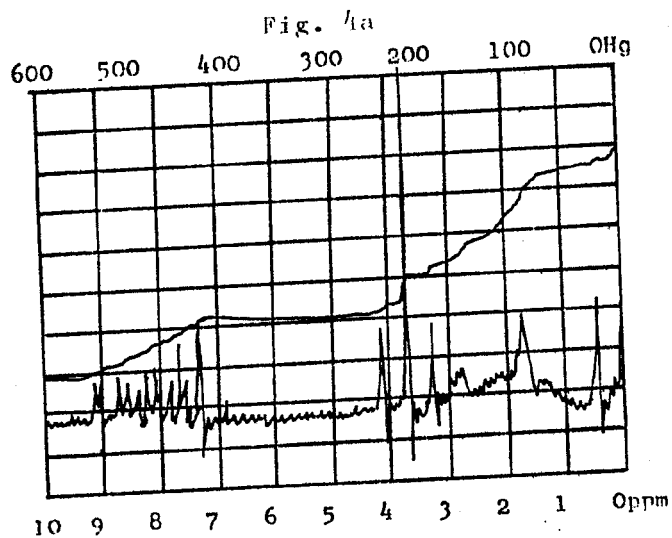
Especialidades Latinas Medicamentos Universales S.A.
"ELMU", S. A.

[Handwritten signature]
Guayaquero - Ecuador



Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S.A.
"ELMU, S.A."

Consejero-Delegado



Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S. A.
"ELMU, S. A."

Consignero-Delegado

Fig. 5a bis

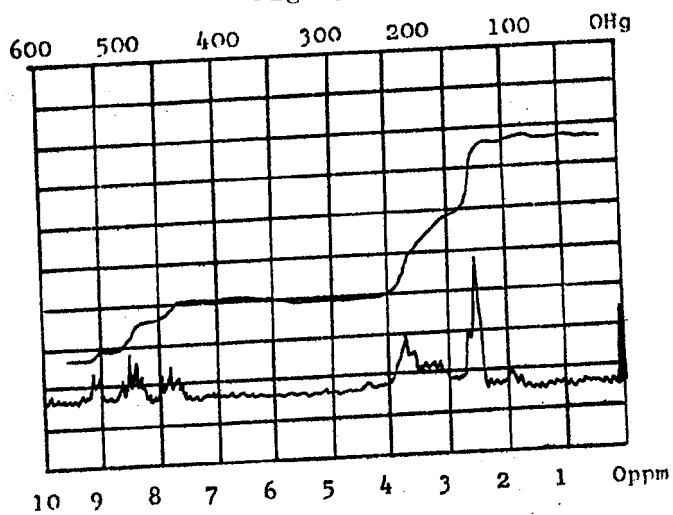
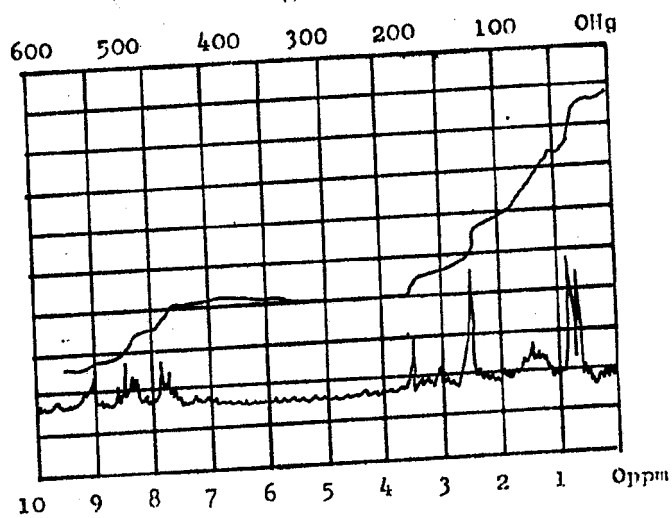


Fig. 6a



Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S.A.
"ELMU, S.A."

Consejero - Delegado

Fig. 7a

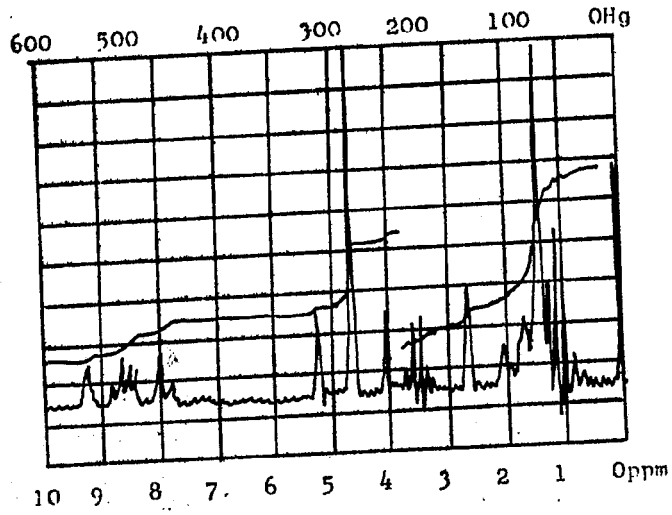
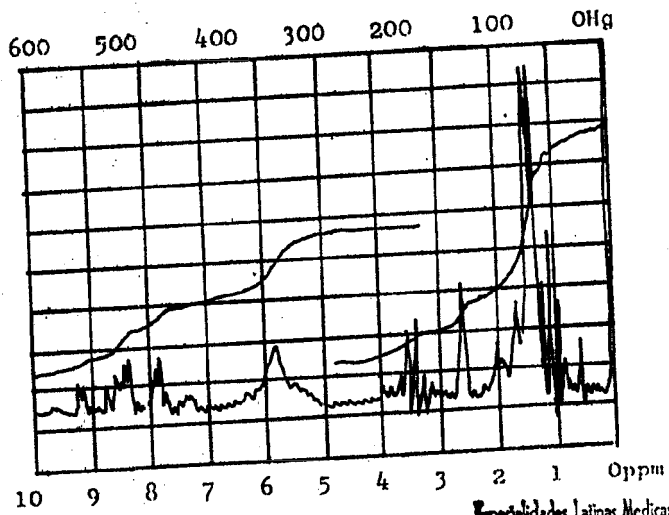
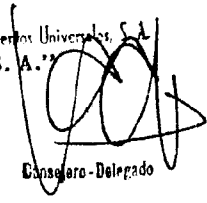


Fig. 7a bis



Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S.A.
"ELMU, S.A."


Consejero-Delegado