



ESPAÑA

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

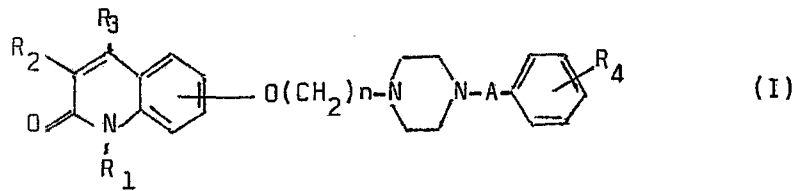
48 1729 AI

(10) ES	(11) NUMERO
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 28 27 566,3	(32) FECHA 23 junio 1978	(33) PAIS Alemania
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C02D 401 / 12 / A61K 31 / 42	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparación de derivados de 1,2-dihidroquinolefn-2-onas		
(71) SOLICITANTE (S) Boehringer Mannheim GMBH		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mannheim-Waldhof, (Alemania)		
(72) INVENTOR (ES) Dr.rer.nat.Werner Winter, Dr.rer.nat. Walter-Gunar Friebe, Dr.rer nat. Wolfgang Kampe, Dr.med.Androniki Roesch nacida Apostolides y Dr.rer.nat. Otto-Henning Wilhelms.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. Carlos Fernández Candelas		

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de dihidroquinoleín-2-ona de la fórmula general I



en la que

- 5  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical alcohilo inferior,
- $R_4$  significa hidrógeno, halógeno, un radical alcohilo inferior o un radical alcoxi inferior,
- 10  $n$  significa un número bajo de 2 a 5, y
- $A$  significa una línea de valencia o un grupo metileno eventualmente sustituido con un radical fenilo,
- 15 y a sus sales farmacológicamente compatibles, para su utilización para combatir enfermedades alérgicas.

Además, el invento concierne a preparados farmacéuticos con un contenido de compuestos de la fórmula general I, así como a la utilización de compuestos de la fórmula I para la producción de tales preparados, hallando 20 utilización las substancias conformes al invento eventualmente en la forma de sales con ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos.

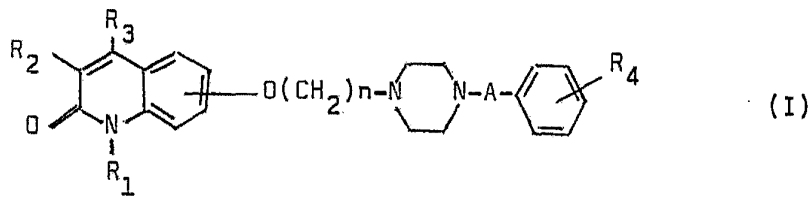
Los "radicales alcohol inferior" o los "radicales alcoxi inferior", en la definición de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , pueden ser de cadena recta o ramificados y contienen 1-6, preferiblemente 1-4, átomos de carbono.

Como halógeno ha de entenderse flúor, cloro y bromo, preferiblemente cloro.

Se ha hallado que los nuevos éteres básicos de 1,2-dihidro-quinoleín-2-onas de la fórmula I tienen, en el caso de administración parenteral y también peroral, un pronunciado efecto antialérgico, tal como se puede comprobar en vivo en el caso de ratas en el ensayo farmacológico de la anafilaxia cutánea pasiva (ensayo ACP). La potencia inhibitoria de esta clase de sustancias puede ser manifestada convincentemente también "in vitro" con ayuda de la desgranulación de células cebadas inducida por antígenos. Los compuestos conformes al invento de la fórmula general I pueden ser utilizados por lo tanto de modo especialmente ventajoso para combatir enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, tos de heno y urticaria.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados ulteriormente de diferentes maneras en sustancias, que también tienen actividad farmacológica, especialmente actividad antialérgica o antihipertensiva. Constituyen por lo tanto también valiosos productos intermedios para la preparación de sustancias activas farmacológicamente.

Los derivados de 1,2-dihidro-quinoleín-2-ona conformes al invento pueden ser preparados de acuerdo con métodos en sí conocidos. El procedimiento preferido para la preparación de los compuestos de la fórmula general I



5 en la que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical alcoholo inferior,

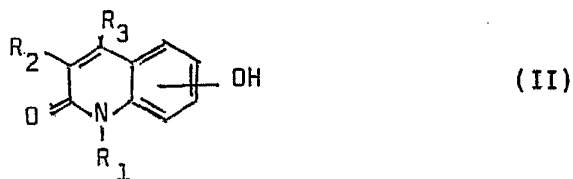
$R_4$  significa hidrógeno, halógeno, un radical alcoholo inferior o un radical alcoxi inferior,

10 n significa un número bajo de 2 a 5, y

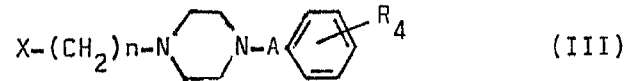
A significa una línea de valencia o un grupo metileno eventualmente substituido con un radical fenilo;

así como de sus sales farmacológicamente compatibles, está caracterizado porque, de manera en sí conocida,

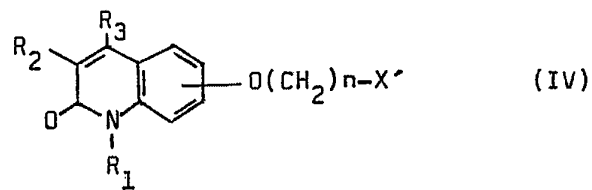
15 a) se hace reaccionar una 1,2-dihidro-quinoleín-2-ona de la fórmula general II



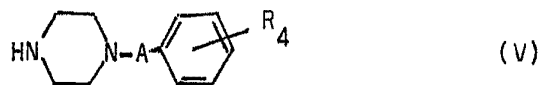
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con un derivado de piperazina de la fórmula general III



5 en la que  $n$ ,  $A$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados y  $X$  representa un radical reactivo; o  
 b) se hace reaccionar una 1,2-dihidro-quinolefn-2-ona de la fórmula general IV



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tiene los significados arriba indicados y  $X'$  representa un radical reactivo, con un derivado de piperazina de la fórmula general V



en la que  $A$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, y en el caso de que  $R_1$  signifique hidrógeno, eventualmente se alcoholiza posteriormente en  $N$ , y en caso deseado los compuestos así obtenidos de la fórmula general I se trans-

forman en sales farmacológicamente compatibles.

Como radicales reactivos X ó X' entran en consideración todos los grupos que pueden ser desalojados nucleofílicamente. Se prefieren especialmente cloro y bromo así como el grupo mesiloxi y tosiloxi.

Las reacciones conformes al invento son llevadas a cabo de acuerdo con métodos en sí conocidos. Así, por ejemplo, en el caso de la variante de procedimiento a), se pueden condensar a temperatura elevada las hidroxí-1,2-dihidro-quinoleín-2-onas de la fórmula general II en presencia de un alcoholato de metal alcalino en un disolvente apropiado, tal como etanol, isopropanol o preferiblemente etoxi-etanol, con las piperazinas de la fórmula III. Como disolventes se pueden emplear también dimetilformamida, dimetilsulfóxido o Hexametapol.

En el caso de la variante de procedimiento b) la reacción de una dihidro-quinoleín-2-ona de la fórmula IV con piperazinas de la fórmula V en los disolventes mencionados se lleva a cabo ventajosamente mediante adición de una amina terciaria, tal como trietilamina, de una base de Huenig o de un intercambiador de iones fuertemente básico, se puede llevar a cabo sin embargo también por ejemplo con butilato terciario de potasio en dimetilsulfóxido.

Los compuestos de partida de las fórmulas generales II, III, IV y V son sustancias conocidas de la bibliografía o pueden ser preparadas por analogía a procedimientos conocidos de la bibliografía.

Las sales farmacológicamente compatibles se obtienen de modo usual, por ejemplo por neutralización de los compuestos de fórmula I con ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico o ácido succínico.

Para la preparación de medicamentos, los compuestos de la fórmula general I son mezclados de manera en sí conocida con sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas, y son conformados, por ejemplo, como tabletas o grageas o suspendidos o disueltos, con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en aceite tal como por ejemplo en aceite de oliva.

Las sustancias de la fórmula general I pueden ser administradas por vía oral y parenteral, en forma líquida o sólida. Como medio para inyección pasa a utilizarse preferiblemente agua, que contiene los agentes estabilizadores, inductores de disolución y/o tampones, usuales en el caso de soluciones para inyección. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o borato, etanol, dimetilsulfóxido, formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético), polímeros de elevado peso molecular (tales como poli(óxido de etileno)líquido) con el fin de regular la viscosidad, o derivados de polietileno

con hidruros de sorbitán.

Substancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidones, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico altamente disperso, polímeros de elevado peso molecular (tales como polietilenglicoles).

Preparados apropiados para la administración por vía oral pueden contener en caso deseado substancias saporíferas y edulcorantes. Para la administración externa las substancias I conformes al invento pueden ser utilizadas también en forma de polvos para espolvorear y pomadas, y para ello son mezcladas por ejemplo con agentes diluyentes en forma de polvo, fisiológicamente compatibles, o con bases usuales para pomadas.

Aparte de las substancias mencionadas en los siguientes ejemplos se prefieren en el sentido de la presente solicitud los siguientes compuestos:

4-metil-6-(2-(4-(4-clorobencil)-piperazin-1-il)-etoxi)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina;

4-metil-8-(3-(4-(4-clorobencil)-piperazin-1-il)-propoxi)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina; Rendimiento 65,7% de la teoría; punto de fusión 144°C

1,4-dimetil-8-(3-(4-(4-clorobencil)-piperazin-1-il)-propoxi)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle, pero sin limitarlo.

La estructura de los siguientes ejemplos es confirmada y asegurada mediante análisis CHN y espectros

de IR, UV, RMN y de masas.

Ejemplo 1

4-metil-7- 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi  
-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina

5                    2,3 g de sodio (0,1 moles) son disueltos en  
320 ml de etoxi-etanol y a continuación son mezclados con  
17,5 g (0,1 moles) de 4-metil-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-  
quinolefina. Se sigue agitando durante 15 minutos, luego se  
añaden 31,6 g (0,11 moles) de cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-cloroben-  
10                    cil)-piperazinil- $\overline{17}$ -propilo en 30 ml de etoxi-etanol y se  
calienta durante 10 horas a 90°C. Después de ello el di-  
solvente es eliminado ampliamente en vacío. El residuo se  
mezcla con agua, se extrae con cloruro de metileno y la  
fase orgánica se concentra por evaporación tras el secado.  
15                    El residuo de concentración por evaporación es purificado  
mediante extracción por agitación con éter. Quedan 22,9 g  
(53,8% de la teoría) de 4-metil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-  
piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina de  
punto de fusión 170-171°C.

20                    Se disuelve la base en cloruro de metileno y al-  
go de metanol y mediante adición de ácido clorhídrico eté-  
reo y subsiguiente dilución con éter se precipita el co-  
rrespondiente diclorhidrato de punto de fusión 271-272°C.

Ejemplo 2

25                    3,4-dimetil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -pro-  
poxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina

A partir de 9,46 g (0,05 moles) de 3,4-dimetil-

-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína y 15,8 g (0,055 moles) de cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1- $\overline{il}$ -propilo se obtienen, según la variante de procedimiento descrita en el Ejemplo 1, 12,8 g (58,2% de la teoría) del deseado compuesto del título de punto de fusión 143-144°C.

El correspondiente clorhidrato funde a 273-274°C. (contenido de agua 4,2%).

#### Ejemplo 3

1,4-dimetil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1- $\overline{il}$ -propoxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína.

A partir de 9,46 g de 1,4-dimetil-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína se obtienen con 15,8 g de cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1- $\overline{il}$ -propilo según la prescripción de trabajo del Ejemplo 1, 15,2 g (63,8% de la teoría) del deseado compuesto del título como monoclорhidrato. El análisis térmico manifiesta un punto de fusión de 189°C. Un correspondiente diclorhidrato funde a 260-263°C.

#### Ejemplo 4

4-metil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(3-clorofenil)-piperazin-1- $\overline{il}$ -propoxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína

Por analogía al Ejemplo 1, a partir de 8,76 g (0,05 moles) de 4-metil-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína y 15 g (0,055 moles) de cloruro de 3- $\overline{4}$ -(3-clorofenil)-piperazin-1- $\overline{il}$ -propilo con 1,55 g (0,05 moles) de sodio en 160 ml de etoxi-etanol después de reacción durante cinco horas a 90°C, se obtiene el compuesto del título

de punto de fusión 212-214°C. Rendimiento: 10,5 g (51% de la teoría).

#### Ejemplo 5

4-metil-6-(3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi)  
 5 -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefna.

Se disuelven 0,69 g (0,03 moles) de sodio en 75 ml de isopropanol, se mezclan con 4,89 g (0,03 moles) de 4-metil-6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefna y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Tras añadir  
 10 9,5 g (0,033 moles) de cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo en 25 ml de isopropanol se calienta a ebullición durante 16 horas; después de ello se concentra en vacío, el residuo se recoge en cloruro de metileno y se extrae por agitación con lejía de sosa 1 N. La fase  
 15 orgánica secada se concentra después de ello, el residuo se tritura con éter y el producto sólido se recristaliza en alcohol. Se aíslan 6,25 g (49% de la teoría) del compuesto del título de punto de fusión 195-197°C.

#### Ejemplo 6

20 4-metil-6-(3- $\overline{4}$ -(4-fluorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi)  
-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefna.

Por analogía al Ejemplo 5, mediante correspondiente reacción de 4-metil-6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefna con cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-fluorobencil)-piperazin  
 25 -1-il $\overline{7}$ -propilo se obtiene el compuesto del título en forma de base de punto de fusión 178-180°C (en alcohol).

Ejemplo 7

4-metil-6- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-ter-butil-bencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina

---

5 Por analogía al Ejemplo 5, mediante reacción de 4-metil-6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina con cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-ter-butil-bencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo, se obtiene el compuesto del título en forma de base de punto de fusión 171-172°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 8

10 4-metil-6- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-metilbencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina

---

15 Por analogía al Ejemplo 5 se hace reaccionar 4-metil-6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina con cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-metilbencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo. Se obtiene el compuesto del título en forma de base de punto de fusión 162-163°C (en éter).

Ejemplo 9

6- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina

---

20 4,8 g (0,03 moles) de 6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina son disueltos en 60 ml de agua y 30 ml de lejía de sosa 1 N. A continuación se concentra ampliamente la solución, el residuo se recoge en 75 ml de dimetilformamida y se mezcla con 14,3 g (0,05 moles) de cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo. Después de agitar durante cuatro horas a 100°C el disolvente es eliminado en vacfo y el residuo es recogido en cloruro

25

de metileno. Se extrae por agitación con lejía de sosa 1 N y con agua, la fase orgánica se seca y se concentra en vacío. A continuación, el residuo es triturado con acetato de etilo y recristalizado en alcohol. El compuesto del título se aísla con un rendimiento de 6,3 g (51% de la teoría). La base tiene un punto de fusión de 180-182°C.

Ejemplo 10

4-metil-6-⟨3- $\overline{4}$ -(2-propoxi-bencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi⟩-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina

10 Por analogía al Ejemplo 9 se hace reaccionar 4-metil-6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina con cloruro de 3- $\overline{4}$ -(2-propoxi-bencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo. Con un rendimiento de 53% se obtiene el compuesto del título en forma de base oleosa. A partir de solución acetónica, mediante adición de ácido clorhídrico etéreo, se prepara un correspondiente clorhidrato, que resulta en forma amorfa con un punto de fusión de aproximadamente 140-145°C.

Ejemplo 11

20 1,4-dimetil-6-⟨3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi⟩-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina

Por analogía al Ejemplo 3 se hace reaccionar 1,4-dimetil-6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina con cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo. Se obtiene el compuesto del título en forma de clorhidrato de punto de fusión 215-220°C (con descomposición).

Ejemplo 12

4-metil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(3-metoxibencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$   
-2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína

Por analogía al Ejemplo 1 se hacen reaccionar  
 5 8,76 g (0,05 moles) de 4-metil-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro  
 -quinoleína con 15,5 g (0,055 moles) de cloruro de 3- $\overline{4}$ -  
 (3-metoxibencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo en etoxi-etanol  
 mediante calentamiento durante cuatro horas a 90°C. Después  
 del tratamiento, el producto bruto es triturado con éter.  
 10 Quedan 12,2 g (57,9% de la teoría) del compuesto deseado  
 de punto de fusión 149-150°C. Un correspondiente clorhi-  
 drato funde a 265-268°C.

Ejemplo 13

4-metil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-metoxibencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$   
 15 -2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína.

Por reacción análoga a como en el Ejemplo 12,  
 utilizando cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-  
 il $\overline{7}$ -propilo se obtiene el deseado compuesto en forma de  
 base (rendimiento 11 g = 52% de la teoría) de punto de fu-  
 20 sión 167-168°C. El correspondiente diclorhidrato funde a  
 248-250°C.

Ejemplo 14

4-metil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(2-metoxibencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$   
 25 -2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína

Por analogía al Ejemplo 12 se hacen reaccionar  
 (durante 4 horas a 90°C) 8,76 g (0,05 moles) de 4-metil-  
 -7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinoleína con 15,5 g

(0,055 moles) de cloruro de 3- $\overline{4}$ -(2-metoxibencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo. Se obtiene el compuesto del título como base con un rendimiento de 11,7 g (55,5% de la teoría) de punto de fusión 151-152°C. El correspondiente clorhidrato funde a 265-266°C.

#### Ejemplo 15

4-metil-7- $\overline{3}$ -(4-bencil-piperazin-1-il)-propoxi $\overline{7}$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina.

Por analogía al Ejemplo 12 se hacen reaccionar 8,76 g de 4-metil-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina con cloruro de 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-propilo en el espacio de 4 horas a 90°C. El compuesto del título es aislado en forma de base con un rendimiento de 11,4 g (58,3% de la teoría) con un punto de fusión de 185-186°C. El correspondiente clorhidrato funde a 279-281°C.

#### Ejemplo 16

3-n-butil-4-metil-7- $\langle$ 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propoxi $\rangle$ -2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina.

De acuerdo con el Ejemplo 1 se hace reaccionar 3-n-butil-4-metil-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina con cloruro de 3- $\overline{4}$ -(4-clorobencil)-piperazin-1-il $\overline{7}$ -propilo en etoxi-etanol. El compuesto del título es aislado en forma de base con un rendimiento de 57,5%. Punto de fusión 148-149°C.

Se llega al mismo compuesto si se calienta a ebullición durante 8 horas 7-(3-cloropropoxi)-3-n-butil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefina (punto de fusión

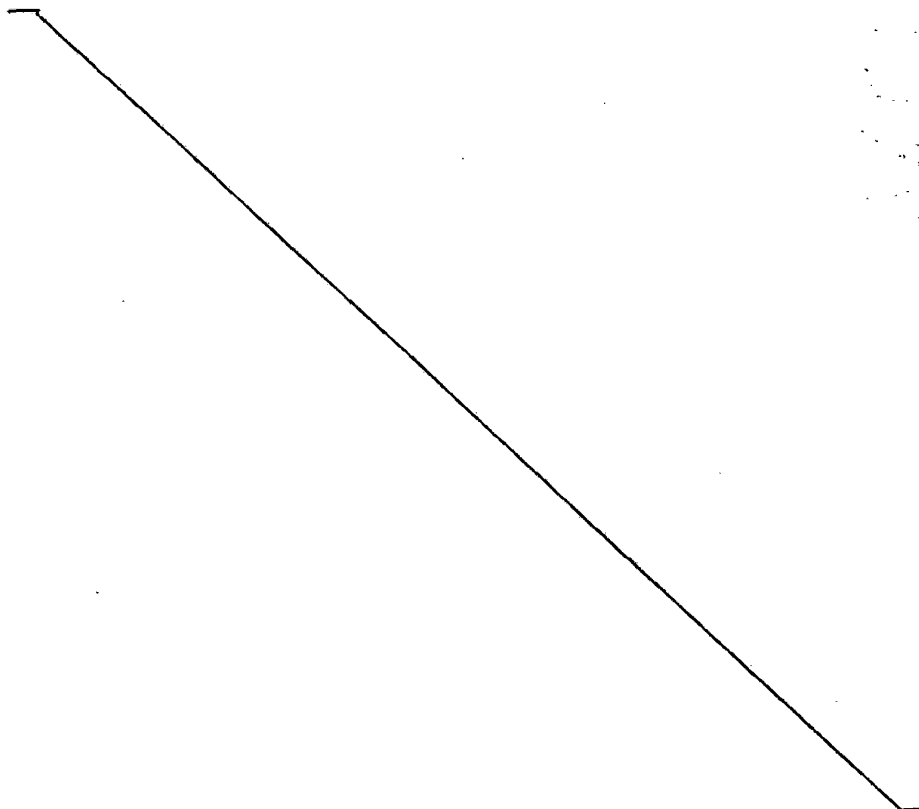
203°C) con 4-(4-clorobencil)-piperazina en tetrahidrofurano, en presencia de una base terciaria, tal como por ejemplo N-etil-diisopropilamina.

Ejemplo 17

5 4-metil-7-(3-(4-(difencilmetil)-piperazin-1-il)-propoxi)  
-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefna

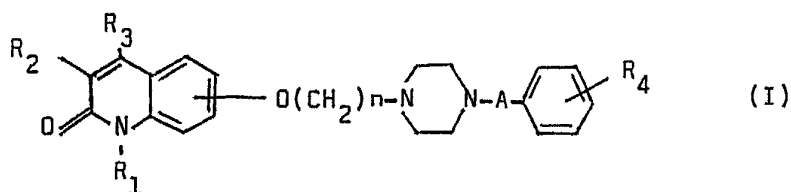
Por analogía al Ejemplo 1 se hace reaccionar  
4-metil-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolefna (8,76 g)  
con cloruro de 3-(4-(difencilmetil)-piperazin-1-il)-propilo  
10 (18,1 g) en etoxi-etanol.

Se obtiene el compuesto del título como base  
(15 g) con un punto de fusión de 208-210°C. El rendimiento  
es de 64% de la teoría.

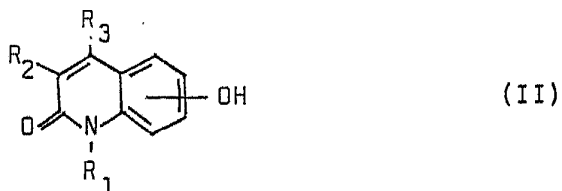


## - REIVINDICACIONES -

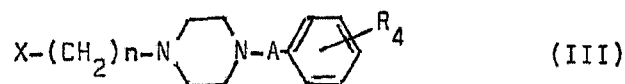
1. Procedimiento para la preparación de 1,2-dihidro-quinoleín-2-onas de la fórmula general I



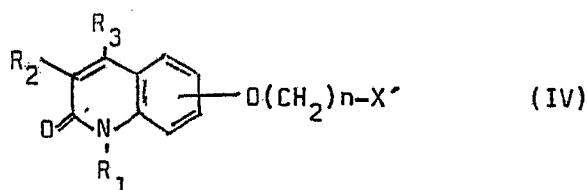
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical alcohilo inferior,  $R_4$  significa hidrógeno, halógeno, un radical alcohilo inferior o un radical alcoxi inferior,  $n$  significa un número bajo de 2 a 5, y  $A$  significa una línea de valencia o un grupo metileno eventualmente substituído con un radical fenilo, y sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque a) se hace reaccionar una 1,2-dihidro-quinoleín-2-ona de la fórmula general II



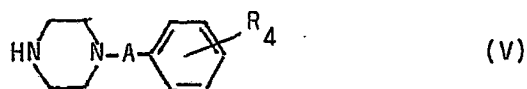
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con un derivado de piperazina de la fórmula general III



en la que n, A y R<sub>4</sub> tienen los significados arriba indicados y X representa un radical reactivo, o b) se hace reaccionar una 1,2-dihidro-quinoleín-2-ona de la fórmula general IV



5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n tienen los significados arriba indicados y X' representa un radical reactivo, con un derivado de piperazina de la fórmula general V



10 en la que A y R<sub>4</sub> tienen los significados arriba indicados, y en el caso de que R<sub>1</sub> signifique hidrógeno, eventualmente se alcohola posteriormente en N, y en caso deseado los compuestos de la fórmula general I así obtenidos se transforman en sales farmacológicamente compatibles.

2. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
1,2-DIHIDRO-QUINOLEIN-2-ONAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente  
Memoria Descriptiva que consta de disciocho hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 JUN. 1979

CARLOS FERNANDEZ GAMBELAS  
P.F.

