



225251

225251

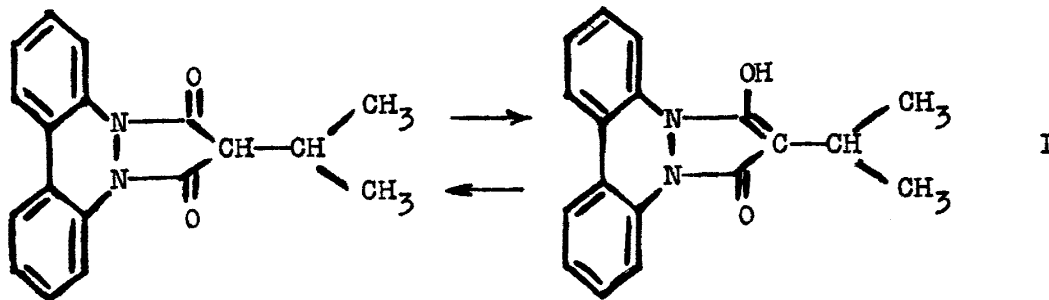
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N,N'-(ISOPROPIL-MALONIL)-5,6-DIHIDRO-BENZO(C)CINOLINA Y DE SUS SALES", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenzacherstrasse, 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la preparación de N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina que es un nuevo compuesto de fórmula



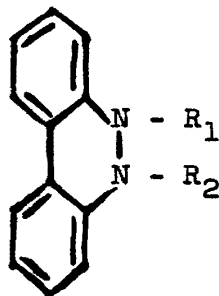
y de sales de este compuesto con bases.



El nuevo compuesto presenta propiedades farmacológicas interesantes y constituye, además, un producto intermedio útil para la preparación de sustancias medicinales. El nuevo compuesto y sus sales ejercen una acción analgésica y antiflogística y pueden ser utilizados, por consiguiente, para combatir enfermedades inflamatorias, particularmente afecciones reumáticas.

5. Es digno de notar que el nuevo compuesto presenta propiedades ácidas, pudiendo, por consiguiente, formar sales con bases como los hidróxidos potásicos, de litio, de bario, trimetilamónicos, trietilamónicos y dihidróxido de alfa, omega-bis-(trimetilamonio)-hexano. Particularmente las sales alcalinas son, por regla general, claramente solubles en agua, sin que sea necesario un exceso de la base correspondiente.
10. Las soluciones acuosas de estas sales son sólo débilmente alcalinas y resultan convenientes en grado superior para inyecciones intramusculares o subcutáneas. Las sales y el ácido libre también pueden ser administrados por la vía bucal, en forma sólida, por ejemplo después de su transformación en pastillas, grágeas, o en cápsulas de gelatina.
- 15.
- 20.

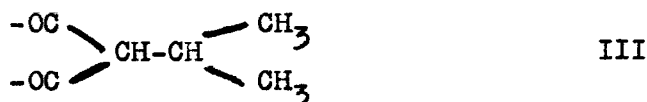
Según la presente invención la N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina y sus sales son preparadas por un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



II



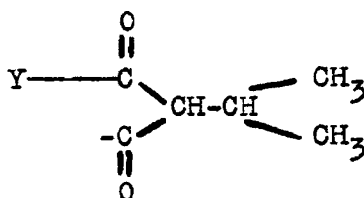
en la cual R_1 y R_2 representan hidrógeno, un metal alcalino, o un radical acilo, con compuestos aptos para reemplazar directamente o en etapas, los dos radicales R_1 y R_2 por el radical divalente



5. y, eventualmente, en transformar del modo usual la N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina obtenida en una de sus sales con una base.

10. El término "directamente" se refiere a aquellas de las síntesis, en las cuales se hace reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto que cede el radical de fórmula III en una fase única, para formar directamente un compuesto de fórmula I.

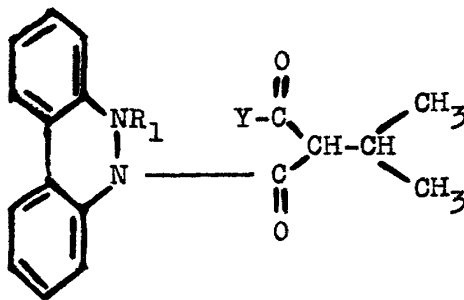
15. La expresión "en etapas" se refiere a aquellas de las síntesis, en las cuales se prepara, primero mediante reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto que cede el radical malonilo $\text{-OC-CH}_2\text{-CO-}$ la N,N'-malonil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina, y se introduce en este producto intermedio el radical isopropilo para obtener el compuesto de fórmula I, o en las cuales se prepara mediante reacción de un compuesto de
20. fórmula II con un compuesto que cede el radical de fórmula



en la cual Y designa un grupo funcional escindible, un producto intermedio de fórmula



5251



en la cual R_1 e Y tienen la significación ya definida, y se somete este producto intermedio a la ciclación.

5. El procedimiento según la presente invención puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina, ya sea en forma libre, ya sea en forma de una de sus sales con un ácido fuerte, con cloruro de isopropil-malonilo, en presencia de un aceptador de ácidos como por ejemplo piridina o dietil-anilina.

10. Siendo dado que la 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina se transforma muy fácilmente en benzo(c)cinolina por la acción de agentes oxidantes, incluso débiles, como por ejemplo el aire, es recomendable efectuar la reacción entre el compuesto de cinolina y el cloruro de isopropil-malonilo en ausencia de oxígeno, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno o hidrógeno.
- 15.

20. Según otra variante de realización del presente procedimiento se condensa en caliente, preferentemente en ausencia de oxígeno, 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina, ya sea como tal, ya sea en forma de un derivado N -acilado o N,N' -diacilado, con un éster isopropil-malónico, en presencia de un agente de condensación, como por ejemplo un compuesto apto para reemplazar un átomo de hidrógeno móvil por un átomo metálico. Como agentes de condensación que están comprendidos bajo esta definición se puede utilizar, por ejemplo, el etilato sódico,

1025251



5. el butilato terciario potásico, el amiduro sódico, y el fenil-litio. El agente de condensación preferido es el alcoholato sódico. Como derivados acilados se puede emplear, por ejemplo, N-acetil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina y N,N'-diacetil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina. Con respecto a 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina no acilada, los derivados acilados ofrecen la ventaja de la estabilidad.

10. Si se utiliza como materia de partida 5,6-dihidro-benzo-(c)-cinolina en forma no acilada, es ventajoso, por razones de la inestabilidad de este compuesto, preparar la materia de partida recientemente y hacerla reaccionar inmediatamente en el mismo reactor con el compuesto que cede el radical isopropil-malonilo. Así se puede por ejemplo hidrogenar benzo(c)cinolina a temperatura ambiente en presencia de 15. éster dietílico del ácido isopropil-malónico y de más de 1 mol de alcoholato sódico disuelto en etanol, en presencia de un catalizador de hidrogenación como platino o paladio, mediante hidrógeno seco, para obtener la 5,6-dihidro-benzo(c)-cinolina que se puede condensar directamente por calentamiento sin aislarla previamente, para formar la N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina. De esta manera es posible transformar directamente, de modo sencillo, en un solo reactor, benzo(c)cinolina en N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina.

25. Las sales alcalinas de 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina que se puede obtener de modo conocido, partiendo de benzo(c)-cinolina y de los correspondientes metales alcalinos, por agitación de los componentes reaccionales a temperatura ambiente, en presencia de disolventes apropiados como por ejemplo 30. éter, son igualmente utilizables para la reacción con

225251



compuestos que ceden el radical isopropil-malonilo.

Según otra variante de realización del presente procedimiento, se puede igualmente utilizar ácido isopropil-malónico como compuesto apto para ceder el radical isopropil-ma-

5. Así se obtiene, por ejemplo, partiendo de N-acetil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina y de ácido isopropil-malónico por calentamiento en presencia de un agente de condensación ácido como, por ejemplo el tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo, la N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina.
- 10.

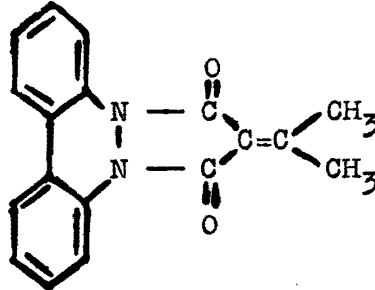
Según otra variante de realización del presente procedimiento, resulta posible, además, transformar N,N'-malonil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina que se puede obtener por ejemplo según cualquiera de las variantes de realización an-

15. tes descritas, en compuesto de fórmula I, puesto que, como es sabido, el grupo CH_2 en el radical malonilo es fácilmente alcoilable, como en el caso del malonato dietílico. La alcoilación puede efectuarse según métodos conocidos, por ejemplo con ayuda de ésteres reactivos de isopropanol con ácidos sulfónicos, ácidos halogenohídricos o ácido sulfúrico. Entre estos ésteres reactivos se cita el p-toluen-sulfonato de isopropilo, metan-sulfonato de isopropilo, bromuro de isopropilo, sulfato de di-isopropilo, etc. De todos modos es más ventajoso, efectuar una alcoilación reductora en una atmósfera de hidrógeno en presencia de acetona, en ácido acético cristalizabile o en etanol, en presencia de catalizadores como por ejemplo platino, paladio, o níquel de Raney, y en presencia
20. de agentes de condensación, como acetato de piperidina o acetato de amonio.
- 25.

30. También se puede llevar a cabo la alcoilación reduc-



tora en etapas, condensando N,N'-malonil-5,6-dihidro-benzo-(c)cinolina con acetona para obtener un compuesto de fórmula

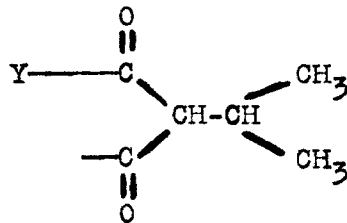


IV

e hidrogenando seguidamente el enlace doble $>C=C<$. En este caso conviene efectuar la hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

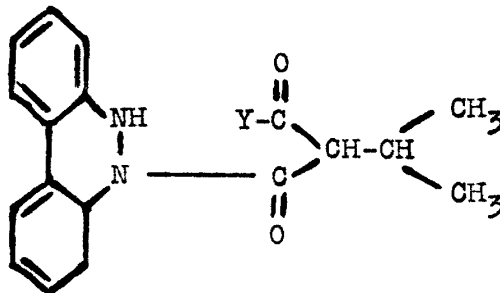
5.

Finalmente, se puede también realizar el procedimiento según la presente invención, haciendo reaccionar 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina con un compuesto apto para ceder el radical de fórmula



V

10. en la cual Y designa un grupo funcional escindible, en presencia de un agente de condensación, para obtener un producto intermedio de fórmula



VI

25251



y sometiendo este producto intermedio a la ciclación con escisión de HY. Como compuesto apto para ceder el radical de fórmula V, se puede utilizar, por ejemplo, un cloruro de éster.

5. Los compuestos utilizados como materias de partida para llevar a cabo el procedimiento según la presente invención son conocidos, o pueden ser preparados según métodos conocidos. Las N-acil- y N,N'-diacil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolinas que son particularmente útiles como materias de partida, por razones de su estabilidad, pueden ser obtenidas partiendo de 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina por tratamiento de ésta con agentes de acilación como por ejemplo anhídrido acético, ceteno, cloruro de benzoilo o cloruro de butirilo.
- 10.

15. En lo siguiente, la relación entre "parte en peso" y "parte en volumen" es la misma que la que existe entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas están facilitadas en grados centígrados.

20. El cloruro de isopropil-malonilo, utilizable como materia prima puede obtenerse del modo siguiente: Se hace hervir al reflujo 14.6 partes en peso de ácido isopropil-malónico y 33 partes en volumen de cloruro de tionilo. Al cabo de alrededor de 1/4 de hora todo ha pasado a la solución. Después de haber hecho hervir la solución durante 1 hora en total, se elimina el cloruro de tionilo en exceso por destilación bajo una presión un poco reducida. Mediante destilación al vacío, se obtiene 15 partes en peso de cloruro de isopropil-malonilo en forma de un líquido incoloro que hierve a 58°/11 mm.
- 25.

30. La N-acetil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina utilizable como materia de partida, puede ser obtenida como sigue: Se

25251



- mezcla 2.2 partes en peso de clorhidrato de 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina, 3 partes en volumen de anhídrido acético y 9 partes en volumen de piridina al abrigo de humedad, en una atmósfera de nitrógeno absolutamente exento de oxígeno. Bajo la influencia de un débil aumento de la temperatura, debido a la reacción exotérmica, se va formando rápidamente una solución límpida. Al cabo de unos cuantos minutos, empiezan a separarse cristales de la solución. Se deja reposar la mezcla durante unas horas a temperatura ambiente y seguidamente se la vierte sobre una mezcla de 10 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado y 50 partes en peso de hielo triturado para provocar la separación de un aceite. Se trasiega la mezcla reaccional con ayuda de 50 partes en volumen de éter en un embudo separador y se sacude la mezcla. Entonces se deja fluir la capa acuosa a un segundo embudo separador en el cual se encuentran 25 partes en volumen de éter y se sacude de nuevo. Se lava los dos extractos etéreos obtenidos, sucesivamente, dos veces con 25 partes en volumen de ácido clorhídrico 2n cada vez, seguidamente con 25 partes en volumen de agua. El residuo obtenido por evaporación de las soluciones etéreas secadas, da, después de cristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo, de benceno y éter de petróleo, o de metanol y agua (5:1), 2 partes en peso de N-acetil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina pura, que funde a 112-113° en forma de cristales que presentan una débil coloración amarilla.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 1.

- Se agita a -10° en atmósfera de nitrógeno, al abrigo de humedad, 4.4 partes en peso de clorhidrato de 5,6-dihidro-benzo(c)cinolina, 50 partes en volumen de éter y 4.1 partes en peso de cloruro de isopropil-malonilo. Se adiciona entonces, gota a gota, en el espacio de 2 horas, una mezcla de 35 par-
- 30.



225251

- tes en volumen de piridina y de 10 partes en volumen de éter. Después de una agitación durante 3 horas a 20-30°, se trasiega la mezcla reaccional, con ayuda de 150 partes en volumen de éter a un embudo separador. Después de haber sacudido la
5. mezcla, se deja afluir la capa acuosa en un segundo embudo separador, en el cual se encuentran 75 partes en volumen de éter y se sacude la mezcla. Se agota los dos extractos etéreos obtenidos, sucesivamente, con una mezcla de 25 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado y 50 partes en volumen de agua, seguidamente dos veces con 40 partes en volumen de ácido clorhídrico 2N cada vez y, finalmente, tres veces con 100 partes en volumen de sosa cáustica normal cada vez. A partir de los extractos alcalinos reunidos, se obtiene, por acidificación con ácido clorhídrico, enfriando bien, un cristalino precipitado amarillo claro que, después de filtración, lavado a neutralidad, seguidamente secado, pesa 4.1 partes en peso.
- 10.
- 15.

La N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina, así obtenida, puede ser purificada por recristalización en etanol, acetato de etilo, o benceno. El producto obtenido presenta un punto de fusión de 149°. La solución de la sal sódica de este compuesto en una cantidad diez veces mayor de agua es límpida y sólo muy débilmente alcalina.

20.

E J E M P L O 2.

25. Se hace hervir al reflujo durante 4 horas, al abrigo de la humedad 2.3 partes en peso de N-acetil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina, 1.6 partes en peso de ácido isopropil-malónico, 10 partes en volumen de benceno y 1 parte en volumen de tricloruro de fósforo. Se deja reposar la mezcla reaccional
30. durante la noche a 20° y seguidamente se evapora la misma al



252511

- vacío. Se hace digerir en caliente el residuo en 50 partes en volumen de sosa cáustica normal y, después de enfriamiento, se elimina las impurezas por filtración. Se acidifica paulatinamente la solución filtrada, mediante ácido clorhídrico, enfriando con hielo. De este modo se obtiene un depósito oleaginoso que se solidifica pronto en forma cristalina. Se filtra la mezcla, se lava el residuo a neutralidad con agua, y se disuelve el mismo en 120 partes en volumen de etanol en ebullición. Después de la eliminación de un poco de materia insoluble, por filtración en caliente, se concentra el filtrado a aproximadamente 30 partes en volumen y se hace cristalizar a 0°. Se obtiene así 1.7 partes en peso de N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina pura. El producto obtenido es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.
- 5.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 3.

- Se introduce 3,4 partes en peso de isopropilmalonato de dietilo y 3.7 partes en peso de N-acetil-5,6-dihidro-benzo(c)-cinolina en una solución de 0.76 en peso de sodio en 25 partes en volumen de etanol absoluto. Se elimina el etanol por destilación, en el espacio de 2 horas, calentando la mezcla reaccional en una atmósfera de nitrógeno absoluto, en un baño de aceite, del cual se aumenta gradualmente la temperatura a 140°C. Después de enfriamiento del residuo cristalino, se disuelve el mismo en 300 partes en volumen de agua. Se agota la solución dos veces mediante éter, se trata la solución con 0.7 parte en peso de carbón activo y se filtra la mezcla. Se acidifica el filtrado mediante ácido clorhídrico para precipitar un sólido cristalino amarillo claro. El precipitado es separado por filtración, lavado con agua y recris-
- 20.
- 25.
- 30.



225251

talizado en etanol. La N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidrobenzo(c)cinolina así obtenida funde a 149°, siendo idéntica al producto obtenido según el ejemplo 1.

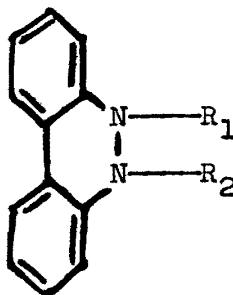
5. La invención en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 10.

= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

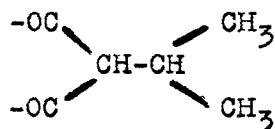
1. Procedimiento para la preparación de N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidrobenzo(c)cinolina y de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general
- 15.



en la cual R_1 y R_2 representan hidrógeno, un metal alcalino o un radical acilo, con compuestos aptos para reemplazar los radicales R_1 y R_2 directamente, o en etapas, por el radical



divalente de fórmula

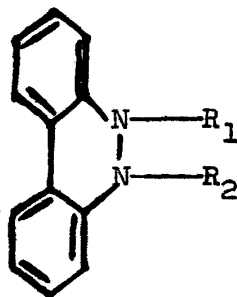


225251

y porque se transforma, eventualmente, la N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina obtenida, en una de sus sales con una base.

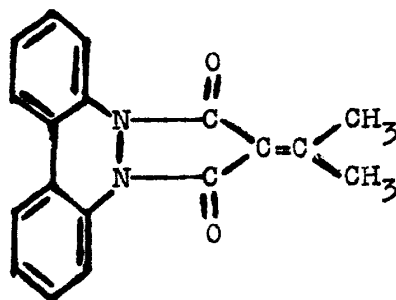
5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción es llevada a cabo directamente y en presencia de un agente de condensación, o de un agente fijador de ácidos.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque primero se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



15. en la cual R₁ y R₂ tienen la significación definida en la reivindicación 1, con un compuesto que cede el radical malonilo y, seguidamente, se hace reaccionar la N,N'-malonil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina obtenida, con un compuesto apto para suministrar el radical isopropilo.

20. 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se condensa N,N'-malonil-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina con acetona para obtener un producto intermedio de fórmula



225251

y seguidamente, se hidrogena el enlace doble $>C = C<$ de este producto intermedio.

5. Procedimiento para la preparación de N,N'-(isopropil-malonil)-5,6-dihidro-benzo(c)cinolina y de sus sales.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de catorce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 22 de Noviembre de 1955.

F. Hoffmann-La Roche 7 Cie. S.A.

p.a.

JAIME ISERN

P. p.

tr: jpt
o/mp.