

378352



Memoria descriptiva

CLASIFICACION
CONVENCION
SUBCLASE

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TANABE SEIYAKU CO., LTD.

entidad / ~~nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 21, 3-chome, Doshomachi, Higashi-ku,
Osaka, Japon.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4-ALCOXI INFERIOR-
-7-HALOGENO-2,3-DIHI-DRO-1H-PIRROL (2,3-b) QUINOLEINA"
(Clase Internacional C07d)

19 M

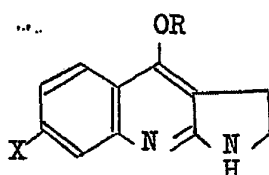


Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de pirrol[2,3-b]quinoleína. Más particularmente, se refiere a 4-alcoxi inferior-7-halógeno-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]quinoleína y a sales por adición de ácido de la misma farmacéuticamente aceptables.

5

Los compuestos están representados por la fórmula:

10



(I)

donde R es un radical alcoholo inferior y X es un átomo de halógeno.

15

Se ha encontrado que los compuestos de pirrol [2,3-b]quinoleína (I) y las sales de adición de ácido de los mismos poseen una notable actividad antiinflamatoria y analgésica. Por ejemplo, el clorhidrato de 4-metoxi-7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]quinoleína, cuando se administra por vía oral a las ratas a una dosis de aproximadamente 100 mg/kg, reduce el edema inducido por la carragenina y el edema inducido por la formalina en una pata posterior de las ratas, con una efectividad mayor del doble que la de la fenil-butazona. La actividad analgésica del clorhidrato de 4-metoxi-7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]quinoleína es mayor del doble que la de la fenilbutazona en un ensayo en el que se utilizaron ratones.

20

25

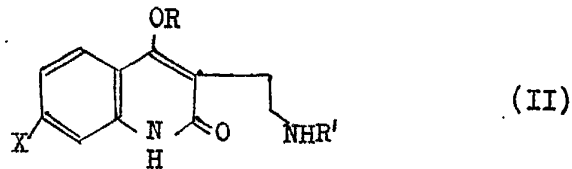
30

Por otra parte, los compuestos (I) son considerablemente menos tóxicos. Por ejemplo, la toxicidad aguda (DL₅₀) del clorhidrato de 4-metoxi-7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]quinoleína es 1000 mg/kg cuando se administra

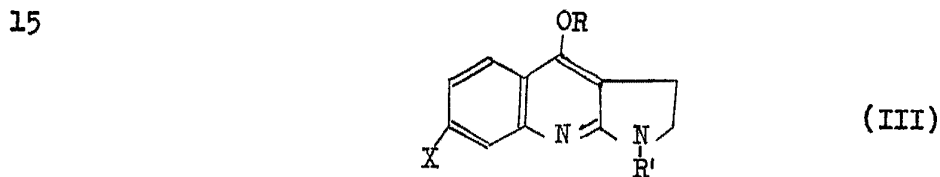
378352

por vía oral a los ratones, y la de la fenilbutazona es 650 mg/kg.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos (I) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de carboestirilo representado por la fórmula:



donde R' es un radical alcanóilo, y R y X tienen el mismo significado que se ha definido arriba, con oxihaluro de fósforo, e hidrolizando la 1-alcanoil-4-alcoxi inferior-7-halógeno-2,3-dihidro-1H-pirrol [2,3-b]quinoleína resultante, representado por la fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido arriba.

El compuesto de partida (II) de la invención es obtenible, por ejemplo, por condensación de (β -ftalimidoetil)-malonato de dietilo con metahalogenoanilina, alcoholación del radical 4-hidroxi del 3-(β -ftalimidoetil)-4-hidroxi carboestirilo resultante, tratamiento del correspondiente compuesto de 4-alcoxi-carboestirilo con hidrato de hidrazina, seguido por hidrólisis y acilación del 3-(β -aminoetil)-4-alcoxi-7-halogenocarboestirilo con haluro de alcanóilo.

Como el radical alcanóilo representado por R', se utilizan adecuadamente el radical acetilo, radical propioni

378352

19 MAY 1970

lo, radical isopropionilo o radical butirilo.

La reacción del compuesto (II) con oxihaluro de fósforo (p.ej., oxiclорuro de fósforo) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. El uso del disolvente de reacción no es siempre necesario porque el oxihaluro de fósforo sirve también como disolvente. Pero, si se desea, se utiliza adecuadamente cloroformo como disolvente de reacción. La reacción de deshidratación de los compuestos de carboestirilo con oxihaluro de fósforo puede ir acompañada algunas veces por una desacilación ulterior, con lo cual se produce una mezcla del compuesto (III) y una pequeña cantidad del compuesto desacilado del mismo (esto es, el compuesto (I)). En consecuencia, el compuesto (I) puede obtenerse alternativamente separándolo del compuesto (III) valiéndose de sus diferentes solubilidades en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, benceno o acetato de etilo. El compuesto (I) así separado puede purificarse ulteriormente por un procedimiento convencional tal como cromatografía en columna de gel de sílice, si se requiere.

La hidrólisis del compuesto (III) puede llevarse a cabo de una manera convencional. Por ejemplo, el compuesto (I) puede obtenerse con rendimientos casi cuantitativos calentando el compuesto (III) a 50-65°C en una solución alcalina acuoso-metanólica.

El compuesto (I) así obtenido puede emplearse para los usos farmacéuticos en ambas formas de base libre y de sal, las cuales son fácilmente convertibles una en otra de una manera convencional. Ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables preferibles son las de ácidos inorgánicos

378352



19 MAY 1970

cos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfóri
co, o las de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, áci
do acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido lácti
5 co, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido
succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, áci
do cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido hidrox
maleico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido aminoben
zoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido
10 bencénosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfanili
co, ácido aspártico o ácido glutámico. Además, el compuesto
(I) puede utilizarse en la forma de preparaciones farmacéu
ticas que lo contienen en conjunción o mezcla con un exci
piente farmacéutico adecuado para administración enteral o
15 parenteral. Los excipientes adecuados son sustancias que no
reaccionan con dicho compuesto (I), por ejemplo, gelatina,
lactosa, glucosa, cloruro sódico, almidón, estearato magné
sico, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, gomas u
otros excipientes medicinales conocidos. Las preparaciones
20 farmacéuticas pueden estar, por ejemplo, en forma sólida
tal como tabletas, tabletas recubiertas, píldoras o cápsu
las, o en forma líquida tal como solución, suspensión o emul
sión. Pueden estar esterilizadas y/o pueden contener produc
tos auxiliares tales como agentes conservadores, estabiliza
25 dores, humectantes o emulsificantes. Pueden contener tam
bién otras sustancias terapéuticamente valiosas.

En el Ejemplo siguiente se muestran ilustrativa
mente realizaciones prácticas y actualmente preferidas de
la presente invención.

378352

- 5 -

14.5.70



19 MAY 1970

Ejemplo

(1) Una mezcla de 5,91 g de 3-(β -acetamidoetil)-
-4-metoxi-7-clorocarboestirilo (0,02 moles) y 20 ml de oxi
cloruro de fósforo se calienta a 70-80°C durante una hora.
5 Una vez que se ha completado la reacción, la mezcla se eva
pora a presión reducida para eliminar la parte excesiva de
oxicloruro de fósforo. El residuo así obtenido se vierte so
bre agua de hielo, descomponiéndose así la parte excesiva
remanente de oxicloruro de fósforo. La solución acuosa se
10 alcaliniza con una solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo se
lava con agua, se seca y se evapora para separar el disol-
vente. Se añaden al residuo 10 a 15 ml de metanol, y los ma
teriales insolubles en metanol se recogen por filtración.
15 Dichos materiales se recristalizan a partir de una mezcla
de benceno y metanol para dar 1-acetil-4-metoxi-7-cloro-
-2,3-dihidro-pirrol(2,3-b)quinoleína. P.f. 173-175°C. Agu-
jas incoloras.

Análisis calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O_2$:
20 C, 60,76; H, 4,73; N, 10,21
Encontrado: C, 61,07; H, 4,76; N, 10,07

La solución metanólica obtenida en el procedi-
miento anterior se concentra a sequedad bajo presión redu-
cida. El residuo se purifica por cromatografía en una colum
na de gel de sílice (disolvente: cloroformo) para dar 234
25 mg de 4-metoxi-7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol(2,3-b)quinoleí
na. P.f. 224-225°C (descomp.).

Análisis calculado para $C_{12}H_{11}ClN_2O$:
30 C, 61,41; H, 4,72; N, 11,93
Encontrado: C, 61,30; H, 4,70; N, 11,78

378352

19 MAY 1970

(2) Se disuelven 2,78 g (0,01 mol) de 1-acetil-4-
-metoxi-7-cloro-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]quinoleína en una
mezcla de 35 ml de dioxano y 35 ml de metanol. Se añaden a
la solución 20 a 30 ml de solución acuosa al 10% de hidróxi
do sódico y se calienta a reflujo la mezcla durante 4 a 5
horas. Una vez que se ha completado la reacción, se evapo-
ra la solución de reacción a presión reducida para eliminar
el disolvente. Se añaden 30 ml de agua al residuo y se fil-
tra la solución con succión. Los cristales así obtenidos se
lavan con agua, se secan y se recristalizan en una mezcla
de cloroformo y metanol para dar 2,30 g de 4-metoxi-7-cloro-
-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]quinoleína. P.f. 224-225°C
(descomp.).

Análisis calculado para $C_{12}H_{11}ClN_2O$:

C, 61,41; H, 4,72; N, 11,93

Encontrado: C, 60,99; H, 4,37; N, 11,94

Clorhidrato: P.f. 204-205°C (descomp.) (recristalizado en metanol).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en
Japón, el 9 de Abril de 1.969, bajo el N° 27.785/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

30

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 siguientes:

378352

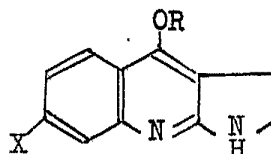
- 7 -

14.5.70

19 MAY 1970

1.- Un procedimiento para preparar 4-alcoxi inferior-7-halógeno-2,3-dihidro-1H-pirrol [2,3-b]quinoleína representada por la fórmula:

5



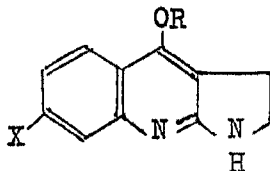
(I)

10

en la cual R es un radical alcohilo inferior y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar 3-(β -alcanohilaminoetil)-4-alcoxi inferior-7-halogenocarboestirilo con oxihaluro de fósforo, después de lo cual se separa el compuesto (I) del producto o se hidroliza después el producto.

15

2.- Un procedimiento para preparar 4-alcoxi inferior-7-halógeno-2,3-dihidro-1H-pirrol [2,3-b]quinoleína representada por la fórmula:



20

en la cual R es un radical alcohilo inferior y X es un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar 3-(β -alcanohilamidoetil)-4-alcoxi inferior-7-halógeno carboestirilo con oxihaluro de fósforo, e hidrolizar la 1-alcanoil-4-alcoxi inferior-7-halógeno-2,3-dihidro-1H-pirrol [2,3-b]quinoleína resultante.

25

3.- Un procedimiento para preparar 4-alcoxi inferior-7-halógeno-2,3-dihidro-1H-pirrol [2,3-b]quinoleína.

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

14.5.70

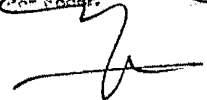
378352

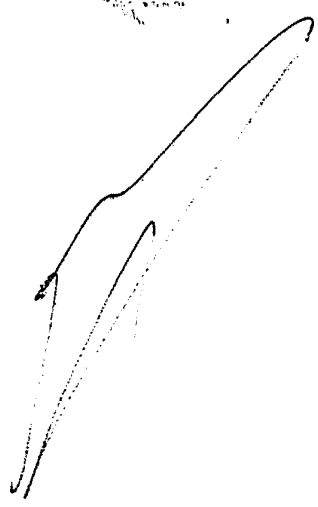


Esta Memoria consta de ocho hojas y la presente
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 MAY. 1970

P.A.

~~Por Ender.~~




14.5.70

AMC/

378352