



388909

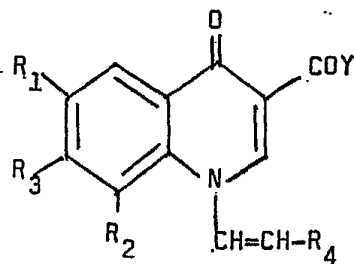
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>07</u> <u>B61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
Boehringer Mannheim GmbH., de nacionali-  
dad alemana, domiciliada en Mannheim-  
Waldhof (Alemania); por: "Procedimiento  
para la preparación de nuevas N-vinilqui-  
nolonas".

.....oooOooOooo.....

Objeto del presente invento es un procedimiento  
para la preparación de nuevas N-vinilquinolonas de la fór-  
mula general I

5



(I),

en la que uno de los radicales  $R_1$  y  $R_2$  significa un átomo de  
hidrógeno y el otro, juntamente con  $R_3$ , significa un radical  
1,3-propileno;  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo

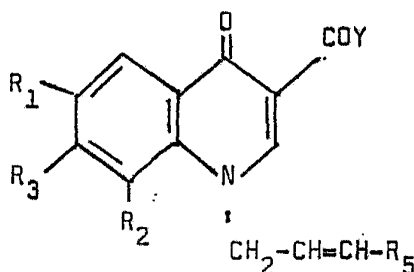
10



alcoholo inferior; e Y representa un grupo hidroxilo, alcoxi inferior o un grupo amino eventualmente sustituido, sus sales farmacológicamente inocuas. Otros objetos del presente invento son preparados farmacéuticos, caracterizados por con-  
5 tener compuestos de la fórmula I, así como la utilización de compuestos de la fórmula I para la preparación de medicamentos con actividad antimicrobiana.

Los nuevos compuestos se caracterizan tanto "in vitro" como también "in vivo" por una actividad antibacteriana sorprendentemente elevada e inhiben en pequeñas concentraciones el crecimiento de muchos microorganismos gram-negativos y gram-positivos, tales como por ejemplo Staphylococcus Aureus, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Streptococcus pyogenes y Pseudomonas aeruginosa, que con conocidos como agentes pató-  
10 genos de enfermedades infecciosas. Dado que las sustancias I desarrollan un efecto antibacteriano sorprendentemente bueno también en la orina son especialmente apropiadas para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la  
20 preparación de N-vinilquinolonas I está caracterizado porque o se transponen alilquinolonas de la fórmula II



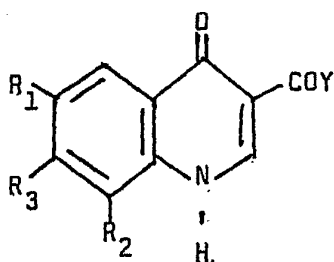
(II) ,

25



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e Y tienen el significado arriba indicado y R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, que posee un átomo de carbono menos que R<sub>4</sub>, con bases fuertes, eventualmente a temperatura elevada; o se condensan quinolonas de la fórmula III

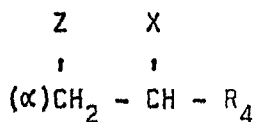
5



(III),

10

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e Y tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula IV



(IV),

15

en la que R<sub>4</sub> tiene el significado arriba indicado y X y Z representan radicales reactivos o también, conjuntamente, un átomo de oxígeno o de azufre, con separación de Z y del hidrógeno de la amina y a continuación se elimina X y uno de los átomos de hidrógeno en posición α, después de lo cual se convierte eventualmente Y posteriormente de manera de por sí conocida y/o se transforma el compuesto I en sus sales farmacológicamente compatibles.

20

Para la transposición de las N-aililquinolonas se calienta preferiblemente con un álcalis acuoso, por ejemplo lejía de sosa acuosa o bases orgánicas fuertes, eventualmente



1971

con adición de agentes favorecedores de la disolución (alcohol, éteres cíclicos, dimetilsulfóxido, etc.). Caso de que las N-alilquinolonas sean preparadas a partir de quinolonas y ésteres alílicos de ácidos fuertes con adición de un agente  
5 finador de ácidos (álcali débil o amina terciaria), por subsiguiente puesta en ebullición, después de haber añadido bases más fuertes, se puede realizar la transposición directamente en el mismo recipiente sin aislar de modo intermedio las alilquinolonas. Las alilquinolonas que son difíciles de transpo-  
10 ner pueden ser transpuestas con alcoholato de sodio en alcohol o dimetilsulfóxido para acelerar la reacción.

Para la condensación de los compuestos III y IV se aconseja utilizar para los grupos Z y X diferentes radicales activos, con el fin de garantizar un sentido inequívoco de  
15 condensación. Z es en este caso preferiblemente halógeno (especialmente un átomo de yodo o de bromo) o un radical de ácido sulfónico, mientras que X representa un átomo de bromo o de cloro o un grupo hidroxilo, que eventualmente está bloqueado por un radical susceptible de ser separado con faci-  
20 lidad. La condensación tiene lugar bajo condiciones alcalinas, por ejemplo con adición de aminas terciarias, que son capaces de fijar el ácido HZ que se libera. Caso de que el grupo X también signifique el radical de un ácido, su separación puede tener lugar también bajo estas condiciones. Caso de que X sig-  
25 nifique un grupo hidroxilo o un derivado del mismo, que no sea separado bajo condiciones alcalinas, entonces este grupo puede ser eliminado con agentes ácidos fijadores de agua tales como



por ejemplo ácido sulfúrico o pentóxido de fósforo, con formación del doble enlace vinílico.

5 La posterior transformación de sustancias I, en las cuales Y significa un grupo alcoxi inferior o un grupo amino, puede realizarse de manera de por sí conocida por saponificación con ácidos o bases acuosas; se obtienen de este modo compuestos en los que Y es un grupo hidroxilo, o sus sales. La esterificación de los compuestos en los cuales Y significa un grupo hidroxilo, puede tener lugar bajo condiciones deshidratantes con un exceso del alcohol correspondiente. De modo especialmente cuidadoso se puede llevar a cabo la esterificación con diazoalcanos. La preparación de sustancias I, en las cuales Y significa un grupo amino, tiene lugar del modo más favorable por reacción de los alcoxi-derivados con amoníaco o con aminas.

10

15

La transformación de los compuestos I, en los cuales Y significa un grupo hidroxilo, en sales farmacológicamente inocuas tiene lugar de manera de por sí conocida, por ejemplo por neutralización con una base inorgánica atóxica o con una amina no perjudicial.

20

En los siguientes ejemplos se explica con más detalle el procedimiento de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

1- $\gamma$ -propén-(1')-il-(1')]-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-  
(h)-quinolona-(4).

25

388909



Variante a)  
-----

46 g de 1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-qui-  
nolona-(4) son suspendidos en 460 ml de dimetilformamida, lue-  
go se añaden 165 g de carbonato de potasio, 3 g de yoduro de  
5 potasio y 78 g de bromuro de alilo y se agita durante 2 horas  
a 100°C. A continuación se añaden nuevamente 48 g de bromuro  
de alilo y 1,5 g de yoduro de potasio así como 82,5 g de car-  
bonato de potasio y se sigue agitando durante 4 horas a 100°C.  
Luego se filtra con succión en caliente del material inorgá-  
10 nico, se lava posteriormente el material inorgánico con di-  
metilformamida caliente y se concentran el filtrado así como  
el filtrado de líquidos de lavado por evaporación en vacío  
hasta sequedad.

El residuo de concentración por evaporación en vacío  
15 es calentado a 100°C durante 5 horas con 600 ml de lejía de  
sosa 5 N y 200 ml de etanol. Después del enfriamiento se aci-  
difica con ácido clorhídrico semiconcentrado a pH = 2 y se  
filtra el ácido carboxílico separado. Después de recristaliza-  
ción en dimetilformamida se obtienen 21,5 g de 1-[propén-(1')-  
20 il-(1')] -1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4)  
pura; p. de f. 207-210°C.

Variante b)  
-----

400 mg de 1-alil-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-  
(h)-quinolona-(4) son calentados hasta ebullición con reflujo  
25 en 6 ml de lejía de sosa 5 N y 2 ml de etanol durante 5 horas,



a continuación se agrega algo de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 5 N y se filtra y se seca la 1-[propén-(1')-il-(1')]\_7-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4) separada (380 mg). La recristalización puede tener lugar en dimetilformamida, p. de f.: 207-210°C.

Se obtiene un mejor rendimiento y un producto más puro (p. de f.: 200-202°C), si en calidad de agente favorecedor de la disolución se utiliza etilénglicol en lugar de etanol. Los protones de la agrupación vinílica se encuentran en disposición -cis según la espectroscopia de RMN.

EJEMPLO 2

1-[propén-(1')-il-(1')]\_7-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(g)-quinolona-(4)

1,54 g de 1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(g)-quinolona-(4) y 2,97 g de carbonato de potasio son suspendidos en 10 ml de dimetilformamida. Luego se añade gota a gota en el espacio de una hora, bajo agitación a 70-80°C, una mezcla de 2,31 g de cloruro de alilo y 5 ml de dimetilformamida y a continuación se calienta a 100°C. Después de 2 horas se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y se pone en ebullición el residuo durante 5 horas con 15 ml de lejía de sosa 5 N y 5 ml de alcohol. Se diluye con aproximadamente 15 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico 5 N. La 1-[propén-(1')-il-(1')]\_7-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(g)-quinolona-(4) separada es filtrada y secada. Rendimiento: 1,18 g. Punto de descomposición: 250°C (después de recristalizar en dimetilformamida).



EJEMPLO 3

1-vinil-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4).

14,48 g de 3-carboetoxi-4-hidroxi-ciclopentano(h)-  
quinoleína 59,2 g de carbonato de potasio y 5,64 g de yoduro de  
5 potasio son suspendidos en 145 ml de dimetilformamida y, bajo  
agitación a 100-110°C, se añade gota a gota en el espacio de  
7 horas una mezcla de 40 g de 1-cloro-2-metoxietano y 128 ml  
de dimetilformamida. Se filtra con succión en caliente del ma-  
terial inorgánico, se lava posteriormente el residuo con dime-  
10 tilformamida caliente y se concentra por evaporación en vacío  
el filtrado juntamente con el filtrado de los líquidos de la-  
vado. El residuo de concentración por evaporación es calenta-  
do hasta ebullición con reflujo durante media hora con una  
mezcla de 115 ml de lejía de sosa 2 N y 28 ml de dioxano.  
15 Después del enfriamiento se acidifica con ácido clorhídrico  
5 N a un valor de pH de 2 y se filtra y se seca el ácido car-  
boxílico separado. Se obtienen 7,0 g de 1- $\beta$ -metoxietil-  
1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4). El com-  
puesto puede ser recristalizado en dimetilsulfóxido; p. de  
20 f. = 222-226°C.

2,5 g de 1- $\beta$ -metoxietil-1,4-dihidro-3-carboxi-  
ciclopentano-(h)-quinolona-(4) son calentados a 100-110°C du-  
rante 1 1/4 horas con 25 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48%.  
Luego se incorpora en 125 ml de agua, se filtra con succión y  
25 se seca. Se obtienen 2,2 g de 1- $\beta$ -hidroxi-etil-1,4-dihidro-  
3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4) casi pura. Después de  
recristalización en una mezcla de dioxano/dimetilformamida, el



compuesto funde a 240-241°C.

500 mg de 1-[β-hidroxi-etil]-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona son calentados a 140°C en 10 ml de nitrobenceno y se hace pasar a su través al mismo tiempo cloruro de hidrógeno gaseoso. El progreso de la reacción es vigilado por cromatografía. La reacción está terminada cuando ya no se encuentra en el cromatograma nada de material de partida. El agua formada en la halogenación debe ser eliminada continuamente por todo el transcurso de la reacción (separación por destilación). Después de terminada la reacción se diluye con aproximadamente 50 ml de ligroína, y de este modo se separa un aceite de color pardo. La solución de ligroína/nitrobenceno sobrenadante es separada por decantación y el aceite remanente es triturado y cristalizado con isopropanol. Se obtienen 310 mg de 1-[β-cloro-etil]-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4) casi pura. Después de recristalización en dimetilformamida/dioxano (3:7) el compuesto funde a 252-253°C.

1 g de 1-[β-cloroetil]-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4) son suspendidos en 10 ml de dioxano absoluto y se añade una solución de 920 mg de sodio metálico en 20 ml de metanol. Se deja reposar durante 3 horas a la temperatura ambiente, a continuación se mezcla con 30 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico 5 N (pH = 2). La 1-vinil-1,4-dihidro-3-carboxi-ciclopentano-(h)-quinolona-(4) separada casi pura según la cromatografía, es separada por filtración y es secada (rendimiento 850 mg). La recristalización puede tener



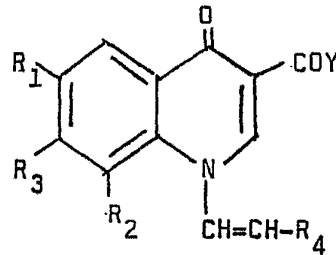
lugar en dimetilsulfóxido. El compuesto tiene entonces un punto de descomposición de 260-270°C.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

5

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas N-vinilquinolonas de la fórmula general

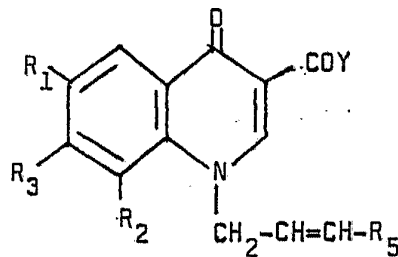


(I),

10

en la que uno de los radicales  $R_1$  y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno y el otro juntamente con  $R_3$  significa un radical 1,3-propileno,  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior e Y representa un grupo hidroxilo, alcoxi inferior o amino eventualmente sustituido, así como sus sales farmacológicamente inocuas, caracterizado porque: a) se transponen alil-quinolonas de la fórmula II

15



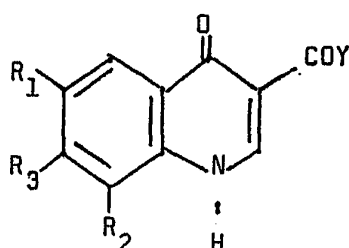
(II),

20

*ME*



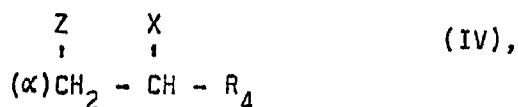
5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y tienen los significados arriba indicados y  $R_5$  significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, que posee un átomo de carbono menos que  $R_4$ , con bases fuertes, eventualmente a temperatura elevada; o b) se condensan, con separación de Z y del hidrógeno de la amina, quinolonas de la fórmula III



(III),

10

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula IV



15

en la que  $R_4$  tiene el significado arriba indicado y X y Z representan radicales reactivos o también conjuntamente un átomo de oxígeno o de azufre, y a continuación se elimina X y uno de los átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$ , después de lo cual se convierte eventualmente y de modo posterior de manera de por sí conocida, y/o se transforman los compuestos I en sus sales farmacológicamente compatibles.

20

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-VINILQUINOLONAS.

ME

388909



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

Madrid, 4 MAR 1971

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS  
P.P.

ME