



412441

PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: Case 4-8063/142.

Int. CO 7D // A 61K

412441

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS  
DE ACIDO QUINOLINACETICO

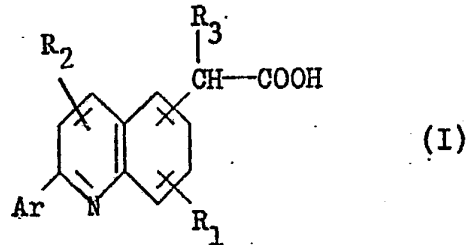
*Solicitante:* CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

La invención se refiere a nuevos ácidos quinolin-  
acéticos sustituidos, a sus derivados funcionales y sales,  
a procedimientos para la obtención de estos compuestos, a  
composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos  
y a su emplec.

5



La invención se refiere especialmente a los compuestos de ácido quinolinacético de fórmula



5 en la que Ar significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido o un grupo heteroaromático con 5 ó 6 miembros de anillo, donde el átomo enlazado directamente con el anillo quinolinico es un átomo de carbono, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior ó trifluormetilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientes entre si, significan hidrógeno o un grupo alquilo inferior, los ésteres y amidas de estos ácidos carboxílicos  
10 o las sales de tales compuestos, así como a procedimientos para su obtención.

La expresión "inferior" que anteriormente y a continuación se emplea junto con radicales, grupos o compuestos orgánicos, significa que los radicales, grupos y compuestos así  
15 designados contienen, en primer lugar, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

Un resto alquilo inferior es, por ejemplo, un resto metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.  
20 butilo, terc.butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo o isheptilo.

Un resto alcoxi inferior es, por ejemplo, un resto metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec.butoxi, terc.butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, iso-  
25 hexoxi, n-hexoxi o isohexoxi.

Un grupo heteroaromático Ar contiene, por ejemplo,



además de los átomos de carbono del anillo uno o varios, preferentemente uno, átomos de nitrógeno o de azufre. Especial preferencia como grupos heteroaromáticos la tienen los grupos piridilo, por ejemplo, los grupos 2-, 3- ó 4-piridilo, o los grupos tienilo, tales como los grupos 2- ó 3-tienilo. Un grupo fenilo o un grupo heteroaromático puede contener, en caso dado, uno o varios, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes. Tales sustituyentes son, por ejemplo, los grupos de alquilo inferior, tales como los arriba mencionados, grupos hidroxilo libres, eterados o esterizados, tales como los grupos alcoxi inferior, por ejemplo, etoxi, metoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi o isobutiloxi, ó átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor, cloro, bromo o iodo, grupos trifluormetilo, grupos nitro, grupos amino, preferentemente grupos dialquilo inferior-amino, por ejemplo, grupos dimetilamino, N-etil-N-metilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, di-n-butilamino ó di-isobutilamino, o grupos alcanilo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino o pivaloilamino.

El resto  $R_1$  es, preferentemente, hidrógeno, pero puede estar también por alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, trifluormetilo o halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo.

Los ésteres de los ácidos de fórmula I son, por ejemplo, los ésteres de alquilo inferior, donde alquilo inferior tiene el significado arriba indicado.

Las amidas de los ácidos de fórmula I son amidas en caso dado sustituidas, tales como las mono- ó dialquilo inferior-amidas, donde alquilo inferior tiene el significado de arriba, además, los ácidos hidroxámicos.



Bajo las sales de los compuestos de fórmula I y de sus derivados funcionales se entienden, ante todo, las sales de los compuestos ácidos que caen dentro de la definición, tales como los ácidos carboxílicos libres, además, también los correspondientes ácidos hidroxámicos con bases, así como las sales de adición de ácido.

Las sales de los ácidos que entran dentro de la presente invención son, por ejemplo, las sales de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de metal térreo, tales como las sales del sodio, potasio, litio, magnesio, calcio o aluminio, además, las sales amónicas, por ejemplo, con amoniaco, con alquilo inferior-aminas, en caso dado sustituidas por hidroxilo o fenilo, tales como con etilamina, 2-aminoetanol, bencilamina, distanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trimetilamina ó trietilamina, con alquilenos inferior-diaminas, tal como etilendiamina, con procaina, con alquilenos inferior-aminas cíclicas, donde en caso dado, un átomo de carbono puede estar sustituido por un heteroátomo, tal como oxígeno, tal como pirrolidina, piperidina y morfolina.

Las sales de adición de ácido, tales como las sales de adición de ácido no tóxicas, de aplicación farmacéutica, son, por ejemplo, aquellas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico, o con ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos alcano inferior- ó alqueno inferior-mono- ó -dicarboxílicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por hidroxilo, oxo o fenilo, por ejemplo, el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, pirúvico o fenilacético,



los ácidos benzoicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por amino o hidroxil, por ejemplo, el ácido benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, además, el ácido embónico o nicotínico, así como los ácidos alcano inferior- o alqueno inferior-sulfónicos sustituidos, tales como el ácido metanesulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico y etilensulfónico, o, los ácidos bencenosulfónicos en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno; alquilo inferior, tales como el ácido bencenosulfónico, el ácido halogenobencenosulfónico y el ácido teluenosulfónico.

Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente una eficacia anti-inflamatoria y analgética, así como un índice terapéutico favorable. La eficacia antiinflamatoria se muestra por ejemplo en las ratas en el ensayo de edema de pata de caolina según L. Riesterer y R. Jaques, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 25, 156 (1967) en el que los compuestos de la presente invención, en administración peroral de unos 10 a 100 mg/kg, tienen un efecto demostrable.

Los efectos analgéticos se pueden demostrar, por ejemplo, a base del ensayo de Writhing en los ratones, tal como por el método desarrollado por Siegmund et al, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, tomo 95, pág. 729 (1957), en dosis orales de unos 10 a unos 100 mg/kg.

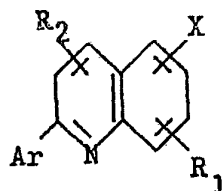
Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto, como medios analgéticos, especialmente de eficacia antiinflamatoria, en primer lugar para el tratamiento de fenómenos artríticos. Se pueden emplear, asimismo como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos farmacológicamente activos.



Compuestos preferentes de la presente invención son aquellos de fórmula I en la que Ar significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior con máximo 4 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo o trifluorometilo, un grupo tienilo ó piridilo; R<sub>1</sub> significa hidrógeno ó cloro, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo inferior con máximo 4 átomos de carbono, y donde uno de los grupos -CH(R<sub>3</sub>)COOH y R<sub>1</sub> asume la posición 6 y el otro la posición 8 y el grupo R<sub>2</sub> se encuentra en la posición 4, sus ésteres de alquilo inferior con máximo 4 átomos de carbono, las amidas insustituidas y sustituidas por N-hidroxi, así como las sales de estos compuestos.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula I, en la que Ar significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido por fluor, cloro, metilo, metoxi o trifluormetilo, o un grupo tienilo, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o metilo en la posición 4 y R<sub>3</sub> significa hidrógeno o metilo, y donde el grupo -CH(R<sub>3</sub>)COOH se encuentra en la posición 6, el éster de metilo de estos ácidos y sus sales con bases.

Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí conocidos. Así se obtienen, por ejemplo, transformando en un compuesto de fórmula



(II) ,

en la que X significa un resto transformable en un grupo en caso dado esterizado o amidado de fórmula -CH(R<sub>3</sub>)-O(-O)-OH (IIa), X en un grupo, en caso dado esterizado o amidado, de



fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{O}(=\text{O})-\text{OH}$  (IIa) y, si se desea, un compuesto obtenido, dentro del margen de la definición, se transforma en otro compuesto.

5 Así se puede, en un compuesto de fórmula II, donde X significa un resto de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{X}_1$  (IIb), donde  $\text{X}_1$  representa un resto transformable en un grupo carboxi, en caso dado esterizado o amidado,  $\text{X}_1$  transformar en un grupo carboxi, en caso dado esterizado o amidado. Un grupo  $\text{X}_1$  es, por ejemplo, un grupo ciano, un grupo tiocarbamoilo, en caso dado sus-  
10 tituido, un grupo hidroxí ó mercaptoformimidoilo eterado o un grupo trihalogenometilo ó tri-alcoxi inferior-metilo.

Un grupo tiocarbamoilo, en caso dado sustituido, es por ejemplo, un grupo N-alquilo inferior- ó N,N-dialquilo inferior-tiocarbamoilo, además, un grupo alquileno inferior-amino-tiocarbonilo, donde los átomos de carbono del resto alqu-  
15 leno inferior pueden estar interrumpidos preferentemente por un átomo de nitrógeno o de azufre, especialmente, sin embargo, por un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, un grupo morfolino-tiocarbonilo. Un grupo hidroxí-formimidoilo eterado (es decir, un grupo O-eterado de fórmula  $\text{HO}-\text{C}(-\text{NH})-$ ) es, especial-  
20 mente, alcoxi inferior-formimidoilo, por ejemplo, metoxi-formimidoilo ó etoxi-formimidoilo, mientras un grupo mercaptoformimidoilo eterado (es decir, un grupo S-eterado de fórmula  $\text{HS}-\text{C}(-\text{NH})-$ ) es especialmente alquilo inferior-tio-formimidoilo  
25 por ejemplo, metiltio-formimidoilo ó etiltio-formimidoilo. Un grupo trihalogenometilo es, por ejemplo, triclorometilo, un grupo trialcoxi inferior-metilo, por ejemplo, trimetoxi- ó trietoximetilo.

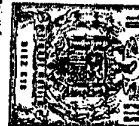
La transformación de un grupo  $\text{X}_1$  en un grupo carboxi, en caso dado esterizado o amidado, se puede efectuar por  
30



hidrólisis.

La hidrólisis se realiza ventajosamente en medio bá-  
sico ó ácido. Las bases son, por ejemplo, las bases inorgáni-  
cas, tales como los hidróxidos de metal alcalino o alcalino-  
5 térreo, por ejemplo, hidróxido de sodio, ó hidróxido de calcio,  
además, las sales de estos hidróxidos con ácidos débiles, ta-  
les como ácido carbónico, por ejemplo, los correspondientes  
carbonatos y bicarbonatos. También se pueden emplear las ba-  
ses orgánicas, preferentemente las bases orgánicas fuertes, ta-  
10 les como los hidróxidos amónicos cuaternarios, por ejemplo,  
los hidróxidos alquilo-inferior-amónicos cuaternarios; tales  
como el hidróxido tetrametilamónico, el hidróxido tetra-n-bu-  
tilamónico, así como sus sales con ácidos débiles, tales como  
ácido carbónico, por ejemplo, los correspondientes carbonatos  
15 y bicarbonatos, además las aminas terciarias, tales como las  
terc.alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trimetilamina, di-  
isopropil-etilamina, dicicloalquil-alquilo inferior-aminas,  
tales como diciclohexil-etilamina, los heterociclos nítrogeno-  
sos, tales como las N-alquilo inferior-piperidinas y -morfoli-  
20 nas, por ejemplo, la N-metil-piperidina ó -morfolina, además,  
los intercambiadores de iones básicos.

La hidrólisis básica se efectua en agua, preferen-  
tamente en una mezcla de agua y de un disolvente miscible con  
agua, inerte bajo las condiciones de reacción. Tales disolven-  
25 tes son, por ejemplo, líquidos eterosos miscibles con agua, ta-  
les como dióxano, etilenglicolalquilo inferior-éter, tal como  
etilenglicol-mono- ó -dimetiléter, etilenglicol-mono- ó -die-  
tiléter, dietilenglicol-alquilo inferior-éter, tales como di-  
etilenglicol-mono- ó -dimetiléter y dietilenglicol-mono- ó -di-  
30 etiléter, los alcoholes líquidos, tales como los alcanoles in-



412441

feriores, por ejemplo, metanol ó etanol, los sulfóxidos, tales como di-alquilo inferior- ó alquileo inferior-sulfónidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido.

5 La reacción se efectúa preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo, entre unos 20°C y 150°C, en caso dado en un recipiente cerrado.

10 La hidrólisis ácida se efectúa ventajosamente en presencia de ácidos fuertes. Ácidos fuertes son, por ejemplo, los ácidos minerales, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácidos de oxígeno inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, fosfórico ó perclórico, los ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo, los ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como los ácidos alcano inferior-sulfónicos, en caso dado sustituidos  
15 por halógeno, por ejemplo, el ácido metanosulfónico o el ácido trifluor- ó triclorometanosulfónico, ó los ácidos bencenosulfónicos en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo, tal como metilo, fenilo, nitro ó halógeno, tal como cloro o bromo, por ejemplo, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, ácido p-bifenilsulfónico, ácido p-nitrobencenosulfónico ó p-bromobencenosulfónico. Como disolvente en la hidrólisis ácida se emplea agua o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, inerte bajo las condiciones de  
20 reacción. Tales son, ante todo, los ácidos alcanocarboxílicos inferiores, tales como el ácido acético, además, los líquidos etéresos, arriba mencionados, miscibles con agua.

Según una forma de ejecución preferente de la reacción se trata primeramente un compuesto de fórmula II, donde X corresponde a la fórmula IIb y X<sub>1</sub> significa el grupo ciano  
30 o un grupo triclorometilo, con un ácido líquido comprendido



entre los ácidos arriba mencionados, por ejemplo, con ácido sulfúrico en presencia o bajo ausencia de un diluyente, por ejemplo, de un ácido alcanocarboxílico inferior, tal como ácido acético, y la mezcla formada se deja descomponer con agua.

5 La reacción se efectúa ventajosamente a temperatura normal o más elevada, preferentemente entre unos 20 y 120°C.

La hidrólisis de los nitrilos y las tioamidas a los correspondientes ácidos carboxílicos pasa a través de las amidas correspondientes como etapas intermedias; estas amidas, en 10 caso deseado, se pueden aislar. La hidrólisis de los imidoésteres o ortoésteres a los ácidos transcurre a través de los correspondientes ésteres como etapas intermedias que, si se desea, se pueden asimismo aislar.

Los compuestos de fórmula I, así como sus ésteres 15 o amidas, además las sales de tales compuestos, pueden obtenerse asimismo, si un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-OH(R_2)-X_2$  (IIc), donde  $X_2$  significa un resto metálico, se trata con un derivado funcional del ácido carbónico.

20 Un resto metálico es, por ejemplo, un átomo de metal alcalino ó un átomo de metal alcalino-térreo, de zinc o de cadmio, sustituido, tal como un grupo halógeno-magnesio, por ejemplo, un grupo de alquilo inferior-zinc ó alquilo inferior-cadmio, por ejemplo, el grupo metil- ó etil-zinc ó -cadmio, preferentemente, sin embargo, el átomo de litio o un grupo 25 de cloro-, bromo- ó iodo-magnesio.

Derivados funcionales del ácido carbónico son, preferentemente, sus ésteres, por ejemplo, el éster de alquilo inferior del mismo, tal como el dietilcarbonato, además, los haluros, tal como fosgeno, los haluros carbamólicos, tal como 30



cloruro dietilcarbamoílico, y, especialmente, el anhídrido del ácido carbónico, es decir, el dióxido de carbono. La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente, tal como en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo alifático o aromático, tal como pentano, benceno, tolueno, además en mezclas de hidrocarburos, tales como éster de petróleo ó ligroína, preferentemente, sin embargo, en uno de los disolventes eterosos arriba mencionados. La reacción se efectúa a una temperatura más baja o más elevada, por ejemplo, entre unos  $-80^{\circ}$  y unos  $+100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $0$  y  $40^{\circ}\text{C}$ .

Según una ulterior variante del procedimiento, los compuestos de la presente invención se pueden obtener tratando un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{X}_3$  (IIId), donde  $\text{X}_3$  significa un grupo hidroxil eterado, en caso dado, con monóxido de carbono ó con ácido fórmico o un derivado funcional reactivo del mismo.

Un grupo hidroxil eterado  $\text{X}_3$  es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior, tal como el grupo metoxi.

Derivados funcionales reactivos del ácido fórmico son, en primer lugar, sus ésteres, tal como el éster de alquilo inferior, por ejemplo, el formiato de metilo ó de etilo, el ortoformiato de metilo y de etilo. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, bajo presiones y/o temperaturas más altas, por ejemplo, en hasta unas 400 atmósferas y unos  $300^{\circ}\text{C}$ , preferentemente en presencia de un catalizador de metal pesado, tal como de una sal de níquel o de cobalto, o de un derivado carbonílico del mismo, sin disolvente o en agua. En otra variante del procedimiento se puede emplear el monóxido de carbono, que en caso dado se puede desarrollar de reactivos adecuados, tales como ácido fórmico, en presencia de ácidos minerales de



punto de ebullición mas alto, tales como ácido sulfúrico o ácido fosfórico, en presencia de estos ácidos a temperatura mas baja o más elevada, por ejemplo, entre unos  $-10^{\circ}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ .

Según otra variante del procedimiento se pueden obtener los compuestos de la presente invención oxidando un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{CHO}$  (IIe).

La oxidación se puede efectuar con ayuda de métodos de oxidación standard, por ejemplo, por tratamiento con oxígeno (bien en forma pura o en forma de aire), preferentemente en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de plata, manganeso, hierro o cobalto, o con agentes de oxidación, tales como peróxido de hidrógeno, o de un óxido de nitrógeno, ácidos oxidantes o las sales de los mismos, tales como ácidos subhalogenados, ácido periódico, ácido nítrico ó ácidos percarboxílicos o las sales correspondientes, tales como las sales de metal alcalino de los mismos, por ejemplo, hipoclorito sódico o periodato sódico, ácido peracético, ácido perbenzóico ó ácido monoperftálico, las sales u óxidos de metal pesado, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, los cromatos de sodio ó potasio, o los permanganatos de sodio o potasio, las sales de cromo-III ó cobre-II, por ejemplo, los haluros o sulfatos, ó los óxidos de plata, mercurio, vanadio-V, cromo-VI ó manganeso-IV, en un medio ácido o bien alcalino. Además, se puede oxidar electroquímicamente.

Ventajosamente se oxida en disolventes que sean estables con relación a los agentes de oxidación empleados, por ejemplo, agua o cetonas, tales como alquilo-inferior-cetonas, por ejemplo, acetona o metiletilcetona, ácidos alcano inferior-carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos, tales



como el benceno, hidrocarburos halogenados, tales como cloro-  
 benceno, tales como tetraclorocarbono o tetracloroetano, además  
 los heterociclos nitrogenosos, tales como piridina. La reac-  
 ción se efectua a temperatura más baja, normal o más elevada,  
 5 por ejemplo, entre unos -10° y unos 100° C.

Los productos de partida aldehido se pueden formar  
 aquí in situ, partiendo de compuestos oxidables a estos, por  
 ejemplo, de los correspondientes compuestos de halógenometilo  
 de fórmula II, donde X significa un resto de fórmula -CH(R<sub>3</sub>)-  
 10 X<sub>4</sub> (IIf), donde X<sub>4</sub> significa halogenometilo, y estos se em-  
 plean en la reacción de oxidación. Como productos intermedios  
 se obtienen aquí los productos de partida de aldehido arriba  
 mencionados.

Además, los compuestos de la presente invención se  
 15 obtienen si en un compuesto de fórmula II, donde X significa  
 un grupo de fórmula -C(-R<sub>3</sub><sup>o</sup>)-C(=O)-OH (II g), en caso dado  
 esterizado o amidado, donde R<sub>3</sub><sup>o</sup> significa un grupo alquilideno  
 inferior, R<sub>3</sub><sup>o</sup> se reduce a un grupo alquilo inferior.

La reducción de arriba se efectúa, por ejemplo, tra-  
 20 tando con un metal, por ejemplo, con un metal alcalino, tal  
 como sodio, bajo presencia de un donador de protones, preferen-  
 temente de un alcohol inferior, tal como etanol, preferente-  
 mente, sin embargo, con hidrógeno catalíticamente activado,  
 empleando como catalizador un metal de transición o un deri-  
 25 vado de metal de transición, tal como níquel, platino, óxido  
 de platino o paladio, en caso dado sobre un sustrato neutro,  
 tal como tierra de infusorios, carbonato de calcio o carbón  
 animal. La hidrogenación se efectua ventajosamente en presene-  
 cia de un disolvente, por ejemplo, agua, o en un disolvente  
 30 orgánico inerte, por ejemplo, en un disolvente eteroso arriba

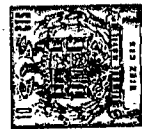


5 mencionado, en un alcohol, tal como alcohol inferior, por ejemplo, etanol, en un ácido orgánico, tal como un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, ácido acético, o en un éster de uno de estos ácidos, por ejemplo, con alcoholes inferiores, tales como acetato de etilo, además, en una amida líquida, tal como una dialquilo inferior-amida de un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida y, si se desea, a presión más elevada, por ejemplo hasta 50 atmósferas de sobrepresión, y/o bajo enfriamiento o  
10 calentamiento, por ejemplo, entre unos 0° y 100°C.

Según otra variante del procedimiento se pueden obtener los compuestos de la presente invención si se descarboxiliza un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-C(R_3)(X_5)-C(=O)-OH$  (IIh), en caso dado esterizado  
15 o amidado, donde  $X_5$  significa un grupo carboxi.

Para la realización de la descarboxilación se calienta un producto de partida en presencia o bajo ausencia de un disolvente y/o de un catalizador.

20 Como disolvente se emplea, además de agua, un disolvente orgánico, preferentemente aquellos con punto de ebullición mas alto, tales como alcoholes, por ejemplo, alcoholes inferiores, tal como etanol, alcoholes polivalentes, tales como alcano inferior-dioles o -trioles, por ejemplo, glicerina o glicol, disolventes eterosos, tales como dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dibutiléter, etilenglicol- ó dietilenglicolmonometiléter, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicolmonometiléter ó dietilenglicoldimetiléter, o diariléter, por ejemplo, difeniléter, bases de nitrógeno líquidas, tales como alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, etil-  
25 diisopropilamina, dicicloalquil-alquilo inferior-aminas, tales  
30



como dicitclohexil-metilamina, aril-alquilo inferior-aminas, por ejemplo, dimetilanilina, heterociclos nitrogenados, en caso dado sustituidos, por ejemplo, piridina, picolinas o colidinas, además, quinolina, amidas líquidas, por ejemplo, di-  
5 alquilo inferior-amidas de ácidos alceno inferior-carboxílicos, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida. Como catalizadores pueden servir, por ejemplo, el cobre o las sales de cobre, tales como el cloruro de cobre-I. La reacción se efectúa a temperatura más elevada, por ejemplo, entre unos 50° y 250°C.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden obtener asimismo descarboxilizando un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-CH(R_3)-X_G$  (III), donde  $X_G$  significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado esterizado. La descarboxilación se puede efectuar, por ejemplo, como  
15 la descarboxilación de arriba, a temperatura más elevada y preferentemente, en presencia de un disolvente.

Según una ulterior variante del procedimiento los compuestos de la presente fórmula se pueden obtener también si un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de  
20 fórmula  $-O(-O)-C(N_2)-R_3$  (IIk) se hace reaccionar con agua, un alcohol, amoniaco o una amina.

La reacción de arriba se efectua según el método de Arndt-Eistert y Wolff, preferentemente en presencia de un metal noble o de una sal de metal noble, como catalizador, por  
25 ejemplo, de cobre o de platino, o preferentemente de una sal de plata, tal como el nitrato de plata, u óxido de plata, o de un complejo de los mismos con tiosulfato sódico. Se trabaja preferentemente en presencia de un disolvente, ventajosamente en un exceso del agua, alcohol o amina necesaria para la sol-  
30 vólisis, además, de un diluyente inerte, tal como un disolven-

5 te esteroso, por ejemplo, dioxano, de una cetona, tal como de una alquilo inferior-cetona, por ejemplo, acetona, de un ácido carboxílico, tal como de un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, ácido acético o de una amida, tal como de una dialquilo inferior-amida, de un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura normal o más elevada, por ejemplo, entre unos 20° y 120°C.

10 Según una forma de realización especialmente ventajosa se agrega una solución de la diazocetona empleada como producto de partida lentamente a una solución acuosa de nitrato de plata y tiosulfato de sodio o a una suspensión de óxido de plata en una solución acuosa de sulfato de sodio, ascendiendo la temperatura de la solución o bien suspensión acuosa a unos 60 - 70°C. Además, una solución de la diazocetona en un alcohol, por ejemplo, en un alcohol inferior, se puede mezclar a su temperatura de ebullición, en porciones, con óxido de plata recién preparado, hasta que ya no se aprecie ningún ulterior desarrollo de nitrógeno.

20 Los compuestos obtenidos se pueden transformar entre si en forma en si conocida.

25 Así, por ejemplo, los ácidos libres obtenidos se pueden esterizar empleando alcoholes, en presencia de agentes de esterización, tales como ácidos fuertes, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, oxidácidos, tales como ácido sulfúrico, ácidos bencenosulfónicos en caso dado sustituidos, tales como ácido bencenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, así como agentes disociadores de agua, tales como dialquilo inferior ó dicalcolalquilocarbo-  
30 diimidas, tal como dicalohexilcarbodiimida, o de compuestos



5 diazónicos, tales como diazoalcanos inferiores, por ejemplo, diazometano, además, mediante tratamiento con medios de halogenización adecuados, tal como haluros tionílicos, por ejemplo, cloruro tionílico, o haluros del fósforo u oxihaluros del fósforo, por ejemplo, el cloruro u oxiclорuro, transformar en haluros de ácido.

10 Los ésteres obtenidos se pueden hidrolizar a los ácidos libres, por ejemplo, por tratamiento con medios básicos adecuados, tales como hidróxidos de metal alcalino, o reesterizar a otros ésteres con alcoholes en presencia de medios ácidos o alcalinos, tales como ácidos minerales ó ácidos complejos de metal pesado, tales como carbonatos o alcoholatos de metal alcalino. Mediante tratamiento con amoníaco o aminas correspondientes se pueden transformar los ésteres en

15 amidas.

Los haluros de ácido obtenidos se pueden transformar por tratamiento con alcoholes, así como amoníaco o aminas, y las sales metálicas o amónicas obtenidas con alcoholes o haluros correspondientes, por ejemplo, cloruros o bromuros, o con haluros tionílicos, por ejemplo, cloruro tionílico, pentóxido de fósforo, haluros de fósforo, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, u oxihaluros de fósforo, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo, según la selección de los productos de partida y empleo de los agentes de reacción, en los

20 ésteres, haluros o amidas.

Las amidas obtenidas se pueden hidrolizar, así como alcoholizar o transaminar bajo condiciones ácidas o alcalinas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos minerales y/o carboxílicos acuosos, ó hidróxidos de metal alcalino.

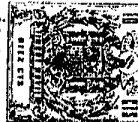
30 Las sales ó ésteres obtenidas, donde  $R_3$  significa



hidrógeno, se pueden alquilar en la posición  $\alpha$  con relación al grupo carboxilo funcionalmente modificado con un éster capaz de reacción de un alcohol inferior. Esteres capaces de reacción de alcoholes inferiores son, por ejemplo, aquellos con ácidos fuertes, tales como los hidrácidos halogenados, tal como el ácido iodhídrico o bromhídrico, los oxiácidos, tales como el ácido sulfúrico, ó con ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, por ejemplo, ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como los ácidos alcano inferior-sulfónicos, en caso dado sustituidos por halógeno, por ejemplo, el ácido metanosulfónico ó el ácido trifluor- ó triclorometanosulfónico, ó con ácidos bencenosulfónicos, en caso dado sustituidos por ejemplo, por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, fenilo, nitro o halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, por ejemplo, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido p-bifenilsulfónico, el ácido p-nitrobencenosulfónico ó el ácido p-bromobencenosulfónico.

La alquilación se efectúa ventajosamente en presencia de una base, tal como de un alcoholato, por ejemplo, de un alcoholato inferior de metal alcalino, por ejemplo, estilato de sodio o terc.butilato de potasio, de una amida o hidruro de metal alcalino, tal como amida sódica o hidruro sódico, de una amida de metal alcalino derivada de una amina secundaria, por ejemplo, de una dialquilo inferior-amida de metal alcalino, tal como diisopropilamida de litio, ó de un compuesto orgánico de metal alcalino, por ejemplo, sodio trifenilmetílico, además de una base de nitrógeno orgánica fuerte, tal como de un alcoholato inferior tetra-alquilo inferior-amónico, tal como metilato tetra-n-butilamónico.

Ventajosamente se trabaja en presencia de un disol-

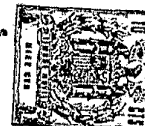


5      vente orgánico, con alcanolatos inferiores preferentemente  
en los alcanoles inferiores correspondientes, con las otras  
bases mencionadas, por ejemplo, en líquidos eterosos, tal como  
en dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dietiléter, en  
10      etilenglicoldialquilo inferior-ésteres, tal como etilenglicol-  
-dimetiléter, ésteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o  
dioxano, hidrocarburos, tales como benceno o tolueno, dialqui-  
lo inferioramidas de ácidos alcano inferior, tales como dime-  
tilformamida ó dimetilacetamida, y sulfóxidos, por ejemplo,  
15      dialquilo inferior-sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetí-  
lico. La alquilación directa se efectúa ventajosamente a  
temperaturas entre 0 y 120°C.

Los compuestos obtenidos se pueden halogenar en el  
resto aromático Ar, por ejemplo, empleando halógeno, preferen-  
15      temente en presencia de un ácido Lewis, por ejemplo, de un ha-  
luro de hierro-III, aluminio, antimonio-III ó estaño-IV, ó en  
un agente de halogenación, por ejemplo, ácido clorhídrico en  
presencia de agua oxigenada, ó de un cloruro de metal alcalino,  
por ejemplo, clorato de sodio, de un haluro nitrosílico, por  
20      ejemplo, cloruro o bromuro nitrosílico, de un halógeno-, por  
ejemplo, bromo-succinimida ó -ftalimida.

Además, un grupo nitro se puede introducir en el res-  
to aromático Ar, por ejemplo, por tratamiento con ácido nítri-  
co o con sales de nitrato bajo condiciones ácidas, por ejemplo,  
25      en presencia de ácido sulfúrico, o bien ácido trifluoroacético.  
En un compuesto nitro obtenido, el grupo nitro se puede redu-  
cir al grupo amino, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno  
catalíticamente activado o con agentes de reducción químicos  
(hidrógeno nascente).

30      Los compuestos obtenidos con un grupo amino primario



se pueden hacer reaccionar con ésteres reactivos de alcoholes o glicoles, así como con derivados funcionales, reactivos, tales como haluros, por ejemplo, cloruros, ó anhídridos de ácidos y así transformar en compuestos con grupos amino secundarios o terciarios ó con grupos amonio cuaternario, así como grupos amino acilados. Tratados con ácido nitroso, los compuestos obtenidos con grupo amino libre dan las sales diazónicas que, según la reacción de Sandmeyer, por ejemplo, por hidrólisis a temperaturas más elevadas, tratamiento con haluros de cobre-00 o bien un alcohol inferior, preferentemente bajo condiciones neutras o debilmente ácidas o alcalinas, se pueden transformar en los correspondientes compuestos de hidroxilo, halógeno o bien alcoxi inferior.

En los productos fenólicos obtenidos se pueden eterar los grupos hidroxilo fenólicos, por ejemplo, empleando los correspondientes fenolatos de metal, tal como de metal alcalino, mediante tratamiento con ésteres reactivos de alcoholes inferiores, tales como haluros, sulfatos o sulfonatos de alquilo inferior, así como de compuestos diazónicos, tales como diazoalcanos inferiores. Los fenoléteres obtenidos se pueden disociar, por ejemplo, por tratamiento con ácidos fuertes o sales ácidas, tales como ácido bromhídrico y ácido acético, así como hidrocloreuro de piridina.

Un ácido libre obtenido se puede transformar en una sal, en forma en sí conocida, por ejemplo, por reacción con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un agente formador de sal, tal como amoníaco, una amina o un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo. Las sales amónicas o de metal, así obtenibles, se pueden transformar en el ácido libre mediante trata



miento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, hasta alcanzar el pH necesario.

5 Un compuesto básico obtenido se puede transformar en una sal de adición de ácido, por ejemplo, por reacción con un ácido inorgánico u orgánico o un intercambiador de aniones correspondiente y aislamiento de la sal formada. Una sal de adición de ácido obtenida se puede transformar en el compuesto libre mediante tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, amoníaco o un  
10 intercambiador de iones hidróxi.

Las sales se pueden emplear también para la purificación, así como identificación de los compuestos libres; así se pueden transformar los compuestos libres en sus sales, separar éstas de la mezcla en bruto y de las sales  
15 aisladas, obtener entonces los compuestos libres. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán, en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres ó las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las  
20 correspondientes sales o bien los compuestos libres.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en forma en si conocida en los distintos isómeros, por ejemplo, por destilación fraccionada o cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar  
25 en los antípodas ópticos, por ejemplo, por separación, tal como cristalización fraccionada, de las mezclas de las sales diastereoisómeras, por ejemplo, con ácido d- ó l-tartárico, ó con d- $\alpha$ -feniletilamina, d- $\alpha$ -(1-naftil)-etilamina ó l-cinconidina y, si se desea liberación de los antípodas  
30 libres de las sales.



Las reacciones de arriba se efectúan según métodos en sí conocidos, por ejemplo, bajo ausencia o en presencia de diluyentes, preferentemente de aquellos que son inertes con relación a los participantes en la reacción y son capaces de disolverlos, si es necesario, en presencia de catalizadores, agentes de condensación ó de neutralización, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno, bajo enfriamiento o calentamiento y/o bajo presión más elevada.

La invención se refiere también a aquellas modificaciones del procedimiento de arriba según las cuales un compuesto obtenido en cualquier etapa del procedimiento, como producto intermedio, se emplea como producto de partida y se realiza(n) la(s) etapa(s) del procedimiento que falta(n) con éste, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según las cuales los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sales o derivados reactivos.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden administrar peroral, rectal o parenteralmente. Formas de unidad de dosificación adecuadas, tales como gránulos, tabletas, supositorios o ampollas contienen como sustancia activa preferentemente 10 - 500 mg de un compuesto de fórmula I o de una sal de un ácido comprendido bajo esta fórmula con una base inorgánica u orgánica aceptable farmacéuticamente. En las formas de unidad de dosificación para la aplicación peroral se encuentra el contenido en sustancia activa ventajosamente entre un 10 % y un 90 %. Para la preparación de tales formas de unidad de dosificación se combina la sustancia activa, por ejemplo, con ma-



5 teriales de carga sólidos, pulverulentos, tales como lacto-  
sa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula  
de patata, fécula de maíz o amilopectina, además, polvo de  
laminaria o polvo de pulpa de cítricos; derivados de ce-  
lulosa ó gelatina, en caso dado bajo adición de lubrican-  
tes, tales como estearato de magnesio o de calcio ó poli-  
etilenglicoles y se forman tabletas o núcleos de gráneas.  
Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones  
concentradas de azúcar que, por ejemplo, pueden contener  
10 además goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con  
una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volá-  
tiles o mezclas de disolventes. A estos revestimientos  
se les pueden agregar colorantes, por ejemplo, para carac-  
terizar las distintas dosis de sustancia activa. Como ul-  
teriores formas de unidad de dosificación orales son ade-  
cuadas las cápsulas duras de gelatina así como las cápsu-  
las cerradas, blandas, de gelatina y un reblandecedor, tal  
como glicerina. Las primeras contienen la sustancia acti-  
va preferentemente como granulado en mezcla con lubrican-  
tes, tal como talco o estearato de magnesio y, en caso  
20 dado, estabilizadores, tales como metabisulfito sódico  
( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) ó ácido ascórbico. En las cápsulas blandas  
se encuentra la sustancia activa preferentemente disuelta  
o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilen-  
glicoles líquidos, pudiéndose haber agregado asimismo esta-  
25 bilizadores. Como formas de unidad de dosificación para  
la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo,  
los supositorios, que se componen de una combinación de  
una sustancia activa con una masa básica para supositorios  
30 a base de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo,



5 manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos  
superiores adecuados, y las cápsulas rectales de gelatina  
que contienen una combinación de la sustancia activa con  
polietilenglicoles. Las soluciones en ampollas para admi-  
nistración parenteral, especialmente intramuscular ó intra-  
venosa, contienen, por ejemplo, un compuesto de fórmula  
10 general I en una concentración de, preferentemente, 0,5 -  
5 % como dispersión acuosa preparada con ayuda de los  
facilitadores de la solución usuales y/o emulsionantes,  
así como, en caso dado, agentes de dispersión, ó una so-  
lución acuosa de una sal hidrosoluble, farmacéuticamente  
aceptable, de un ácido libre comprendido bajo la fórmula  
general I.

15 Como ulteriores formas de aplicación entran en  
consideración, por ejemplo, las lociones, tinturas y unguen-  
tos para aplicación percutánea, preparados con los adyuvan-  
tes usuales.

Las siguientes instrucciones explican con más de-





talie la preparación de tabletas y de grageas:

5 a) 1.000 g de sustancia activa, por ejemplo, ácido 2-fenil-6-quinolinacético, se mezclan con 550 g de lactosa y 292 g de fécula de patata, la mezcla se humecta con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 60 g de fécula de patata, 60 g de talco y 10 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio altamente disperso y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas, cada una con 200 mg de peso y 100 mg de contenido en sustancia activa que, en caso dado se pueden dotar de muescas de rotura para adaptar más finamente la dosificación.

15 b) 200 g de sustancia activa, por ejemplo, ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético se mezclan bien con 16 g de fécula de maíz y 6 g de dióxido de silicio altamente disperso. La mezcla se humecta con una solución de 2 g de ácido estearínico, 6 g de celulosa etílica y 6 g de estearina en unos 70 cc de alcohol isopropílico y se granula a través de un tamiz III (Ph.Helv.V). El granulado se seca durante unas 14 horas y después se pasa a través del tamiz IIIa. Se mezcla a continuación con 16 g de talco y 18 g de estearato de magnesio y se prensa a 1.000 núcleos de grageas. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 g de laca, 7,5 g de goma arábica, 0,15 g de colorante, 2 g de dióxido de silicio altamente disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azúcar y se seca. Las grageas obtenidas pesan, cada una 360 mg y contienen, cada una, 200 mg de sustancia activa.

25 c) 50,0 g de ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético se disuelven en una mezcla de 180 cc de lejía sódica 1-n y 500 cc de agua hervida, libre de pirógenos, y la solución se completa con un agua igual a 2.000 cc. La solución se

30



412441

filtra, se llena en 1.000 ampollas de 2 cc y se esteriliza.

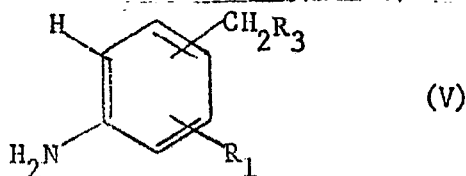
Una ampolla de 2 cc contiene 50 mg de sustancia activa en forma de la sal sódica.

5 d) 50 g de  $\alpha$ -metil-2-(p-clorófenil)-6-quinolinacetato de metilo y 1950 g de masa básica de supositorios finamente raspada (por ejemplo, manteca de cacao) se mezclan íntimamente y después se funde. De la fusión mantenida homogénea por agitación se cuelean 1.000 supositorios de 2,0 g; estos contienen 50 mg cada uno de sustancia activa.

10 e) 60,0 g de monoestearato de polioxietilensorbitano, 30,0 g de estearato de sorbitano, 150,0 g de aceite de parafina y 120,0 g de alcohol estearílico se funden entre sí, se agregan 50,0 g de ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético (finamente pulverizado) y se emulsiona con 590 cc de agua, previamente calentada a 40°. La emulsión se agita hasta enfriar a temperatura ambiente y se llena en tubos.

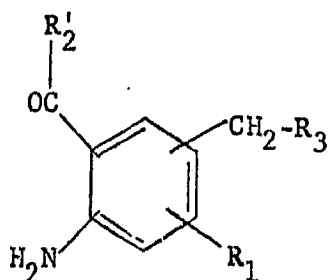
15 Los productos de partida de fórmula II son nuevos y se pueden obtener, en forma en sí conocida, por ejemplo, como sigue:

20 Un derivado de anilina de fórmula



se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula  $Ar-CH=C(R'_2)-C(R''_2)=O$  (IVa), según el método de Doebner-Milles, bajo las condiciones de reacción descritas más arriba. Pero 25 también se puede condensar un compuesto de fórmula

412441



(VI)

5 con una cetona de fórmula  $\text{Ar}-\text{C}(\text{-O})-\text{CH}_2-\text{R}_2''$  (IVb) según Friedländer bajo las condiciones de reacción descritas más arriba. En ambos casos se obtienen productos de partida de fórmula II, donde X significa un resto de fórmula  $-\text{CH}_2\text{R}_3$ .

En los compuestos de fórmula II, donde X significa el resto de fórmula  $-\text{CH}_2-\text{R}_3$ , éste se puede halogenar en la posición  $\alpha$  en forma en sí conocida, preferentemente bromar o clorar, obteniéndose compuestos de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{Hal}$ , donde Hal significa halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de bromo. Se halogena, por ejemplo, con halógeno elemental, tal como cloro o bromo, o con derivados de halógeno que son capaces de ceder radicales halógeno, tal como con N-halógeno-amidas, por ejemplo, N-bromo- ó N-clorosuccinimida, ó N-bromoacetamida. La reacción se inicia ventajosamente por la formación de radicales, formándose los radicales por radiación de la mezcla de reacción con luz, ventajosamente en la zona ultravioleta, o por la adición de formadores de radicales, ventajosamente de peróxidos orgánicos, tales como peróxidos benzofílicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, peróxido benzofílico o un ácido perbenzoico, en caso dado sustituido, por ejemplo, el ácido perbenzoico ó el ácido  $\beta$ -cloroperbenzoico. Los formadores de radicales se emplean preferentemente en cantidades catalíticas.



412441

La halogenación se puede realizar bajo ausencia de un disolvente; ventajosamente se emplea, sin embargo, un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, tal como tetraclorocarbano, cloroformo o cloruro de metileno, además, un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético. La halogenación se efectúa ventajosamente a temperatura normal o más elevada, por ejemplo, entre 20 y 120°C.

Los derivados de halógeno así obtenidos se pueden transformar, por tratamiento con ácido cianhídrico o una sal del mismo, por ejemplo, con un cianuro de metal alcalino, tal como cianuro de sodio o potasio, en los nitrilos a emplear como productos de partida de fórmula II. La introducción del grupo nitrilo se efectúa ventajosamente en un disolvente polar, inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, en agua, en un alcohol inferior, tal como etanol, ó, ventajosamente en una amida líquida, tal como dimetilformamida ó dimetilacetamida, o en un sulfóxido, tal como sulfóxido dimetílico. La reacción se efectúa a temperatura normal o a temperatura más elevada, por ejemplo, entre unos 20 y 120°C.

Los nitrilos de fórmula II, donde R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, se puede alquilar en la posición α y esto por alquilación directa o, ventajosamente, por alquilación indirecta con un éster reactivo de un alcohol inferior. La alquilación directa se realiza ventajosamente bajo las condiciones que anteriormente se describieron para la α-alquilación de los compuestos de fórmula I.

Para la alquilación indirecta se hace reaccionar un nitrilo de fórmula II, donde R<sub>2</sub> significa hidrógeno, primeramente con un carbonato, por ejemplo, con un carbonato de dialquilo inferior, tal como carbonato de dietilo, en presencia



de una base y el nitrilo acilado en la posición  $\alpha$  se alquiliza según el procedimiento de alquilización arriba descrito más arriba por tratamiento con un éster reactivo de un alcohol inferior. El éster carboxílico formado se saponifica entonces, por ejemplo, por tratamiento con lejía acuosa, por ejemplo, con un hidróxido acuoso de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, después de lo cual el compuesto ácido  $\alpha$ -cincocarboxílico formado se descarboxiliza a un nitrilo correspondiente a la fórmula II. La descarboxilización se efectúa en la mayoría de los casos ya bajo las condiciones de la saponificación, con seguridad, sin embargo, mediante ulterior calentamiento, por ejemplo, en la misma solución. El nitrilo formado no necesita ser aislado sino que, in situ, se puede transformar en los compuestos de la presente invención.

Los imido- ó tioimidoésteres comprendidos bajo la fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, de los nitrilos comprendidos bajo la fórmula II por reacción consecutiva de un ácido fuerte, preferentemente de un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, y de un alcohol o mercaptano, preferentemente de un alcohol inferior. La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de uno de los disolventes eterosos arriba descritos, a temperatura normal o más elevada, aproximadamente entre 20 y 120°C.

Los compuestos de fórmula II, donde  $X_1$  significa un grupo trihalogenometilo, preferentemente un grupo triclorometilo, se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal diazónica, obtenida de una amina de fórmula II, donde X significa el grupo amino, con un compuesto de fórmula  $R_3-CH-C(Hal)_2$  (VII), donde Hal significa halógeno, preferen-



412441

temente cloro, ventajosamente en presencia de una sal de cobre, por ejemplo, de un haluro de cobre, tal como cloruro de cobre en agua, o, preferentemente en una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua, inerte, tal como una alquilo inferior-cetona, por ejemplo, con acetona, un alcano inferior-nitrilo, tal como acetnitrilo, un alcanol inferior, tal como etanol, o uno de los disolventes eteroscos, solubles en agua arriba descritos, por ejemplo, dioxano. La reacción se efectua a temperatura más baja o más elevada, por ejemplo, entre unos 0 y 100°. Según una forma ventajosa de realización del procedimiento se prepara la sal diazónica en la forma usual del compuesto amino con nitrito sódico en ácido clorhídrico acuoso, se agrega la sal cúprica, la solución se mezcla lentamente a unos 0° con una solución del compuesto de fórmula VII en acetona y la temperatura de 0° se aumenta lentamente a 50°C.

Los compuestos de fórmula II, donde X<sub>1</sub> significa un grupo trialcoxi inferior-metilo, se obtienen, por ejemplo, por alcoholísis de los compuestos trihalogenometilo y alcali-alcanolatos inferiores, tal como metilato de sodio, preferentemente en el correspondiente alcanol inferior como disolvente.

Las aminas de fórmula II, donde X significa el grupo amino, se obtienen, por ejemplo, por reducción de los correspondientes compuestos nitro, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, con paladio-sobre-carbón. Los compuestos nitro, a su vez, se pueden obtener, por ejemplo, según los métodos de síntesis de quinolina indicados más arriba, de los correspondientes compuestos nitranilo.

Las tioamidas comprendidas bajo la fórmula II

412441



se pueden obtener de los nitrilos correspondientes por reacción de sulfuro de hidrógeno o bien pentasulfuro de fósforo, además, de los compuestos de fórmula II, donde X significa un grupo acetilo, según los métodos de Willgerodt o Willgerodt-  
5 Kindler, por calentamiento con polisulfuro amónico o bien con amoniaco o con una amina primaria o secundaria y azufre. La reacción con polisulfuro amónico se efectúa por ejemplo, en un medio donde uno, o preferentemente ambos componentes de  
10 reacción, son como mínimo parcialmente solubles, por ejemplo, dioxano, en un recipiente cerrado a temperaturas alrededor de 160 - 220°. Según la modificación de Kindler se puede efectuar la reacción, por ejemplo, con amoniaco acuoso o anhidro o con una mono- o di-alquilo inferior-amina, tal como dietilamina o una alquilenamina, tal como piperidina, y con azufre  
15 asimismo en recipiente cerrado y, en caso dado, en presencia de piridina a temperaturas de unos 140° a unos 180°C. Según la forma de realización más usual de la modificación de Kindler se emplea como amina la morfolina, cuyo punto de ebullición de 138° hace innecesario el empleo de recipiente de presión. Por ejemplo, una mezcla de un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo acetilo y azufre se hierve en morfolina en exceso bajo reflujo, con lo que se forma un morfolido de ácido tioacético de fórmula II correspondiente.

Las cetonas de fórmula II, donde X significa un  
25 grupo acetilo, empleadas como productos intermedios, se obtienen, por ejemplo, por oxidación de un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo etilo. La oxidación se puede realizar, por ejemplo, por tratamiento con dióxido de selenio en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo en un disolvente eteroso, tal como dioxano, a temperatura más elevada,  
30



per ejemplo, a la temperatura de reflujo.

5 Para la obtención de los compuestos organo-metá-  
licos de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  
-CH(R<sub>3</sub>)-X<sub>2</sub> (IIc), empleados como productos de partida, don  
de X<sub>2</sub> significa un resto metálico, se parte ventajosamente de  
compuestos de halógeno de fórmula II, donde X significa un gru  
po de fórmula -CH(R<sub>3</sub>)-Hal, y éste se hace reaccionar con  
uno de los metales arriba mencionados, preferentemente con  
litio o magnesio. Pero también se puede reaccionar un compues  
10 to de halógeno correspondiente con un compuesto organo-metá-  
lico, preferentemente con un alquilo inferior-litio ó alqui-  
lo inferior-magnesio-haluro, por ejemplo, butil-litio o con  
un aril-litio o haluro de aril-magnesio, tal como fenil-litio.  
La obtención de los compuestos organo-metálicos de arriba, que  
15 ventajosamente no se aislan, se efectúa preferentemente en  
los disolventes descritos para la ulterior reacción y a las  
mismas temperaturas.

El producto de partida de fórmula II, donde X  
significa un grupo de fórmula -CH(R<sub>3</sub>)-X<sub>3</sub> (IIId) empleado  
20 mas arriba, donde X<sub>3</sub> significa un grupo hidroxil, en caso dado  
sterado, se puede obtener, por ejemplo, de un compuesto de  
fórmula II, donde X significa un resto de fórmula -CH(R<sub>3</sub>)-  
Hal, por hidrólisis o alcoholisis, preferentemente bajo condi-  
ciones alcalinas, por ejemplo, por tratamiento con los reac-  
25 tivos básicos arriba mencionados, tal como en una solución  
acuoso-alcohólica de un hidróxido de metal alcalino, tal  
como hidróxido sódico, o con un metal alcalino-alcanolato in-  
ferior en un alcohol inferior, trabajando, por ejemplo, entre  
unos 20 y 100°C.

30 Para la obtención de los aldehidos de arriba, em-

412441



pleados como productos de partida, de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{CHO}$  (IIe), se parte por ejemplo, de un compuesto organo-metálico de fórmula II, donde X es el grupo de fórmula IIc, y éste se deja reaccionar con un derivado funcional, reactivo, del ácido fórmico, preferentemente con un un éster del ácido fórmico, tal como un formiato de alquilo inferior arriba mencionado, o con una sal de 2-oxazolina sustituida adecuada, tal como con ioduro de N,4,4-trimetil-2-oxazolina.

Los productos de partida de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula IIg, se pueden obtener, por ejemplo, por condensación de un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula IIb, donde  $\text{R}_3$  significa hidrógeno y  $\text{X}_1$  significa el grupo ciano, con un aldehído o cetona de fórmula  $\text{R}_2^{\text{O}}-\text{O}$  (VIII). La condensación se efectúa, por ejemplo, bajo las condiciones de reacción descritas para la alquilización de los nitrilos correspondientes. Los nitrilos  $\alpha$ -alquiliden-inferior-sustituidos formados se pueden transformar como arriba descrito, en los ácidos correspondientes o en sus ésteres o amidas.

Los productos de partida de arriba, de fórmula II, donde X significa el grupo de fórmula IIh ó de fórmula IIi se pueden obtener, por ejemplo, de los derivados funcionales correspondientes con respecto al grupo carboxi libre, preferentemente de los ésteres, especialmente del éster de alquilo inferior ó éster de bencilo, por ejemplo, por hidrólisis o hidrogenólisis, pudiéndose obtener los ácidos empleados como productos de partida, también in situ.

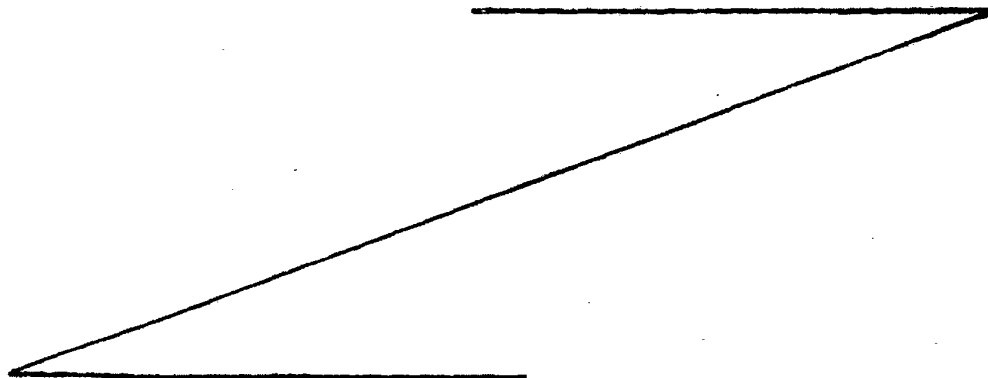
Los derivados funcionales de los compuestos de fórmula II, donde X significa el grupo de fórmula IIh ó IIi,



5 se pueden obtener, por ejemplo, por acilación de los compues-  
tos de fórmula II, donde X significa un resto de fórmula IIb,  
donde X<sub>1</sub> es un grupo ciano, con un derivado de ácido carbóni-  
co o con un derivados de ácido oxálico, preferentemente con  
un éster, tal como el éster de alquilo inferior o de ben-  
cilo, por ejemplo, con dietilcarbonato, dibencilcarbonato,  
oxalato de dietilo u oxalato de dibencilo, en presencia de  
una base con ulterior saponificación del grupo ciano.

10 Los productos de partida de fórmula II, donde X  
significa un grupo de fórmula  $-C(=O)-C(N_2)-R_3$  (IIk), se  
puede obtener por tratamiento de un compuesto de fórmula  
II, donde X significa un grupo halógeno-carbonilo, por ejem-  
plo, un grupo clorocarbonilo, con un diazoalcano de fórmu-  
la  $R_3-OH=N=N$ , preferentemente en presencia de un disolvente,  
15 por ejemplo, uno de los disolventes eteroscos arriba descri-  
tos o de un hidrocarburo, a una temperatura de unos  $-10^{\circ}$  a  
unos  $140^{\circ}C$ .

20 Los haluros de ácido empleados en la obtención  
de los productos de partida de arriba se pueden obtener,  
por ejemplo, de los ácidos correspondientes, por ejemplo,  
por tratamiento con un haluro tionílico, tal como cloruro  
tionílico.





Los ejemplos siguientes explican con más detalle la obtención de los nuevos compuestos según la presente invención, sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5

Ejemplo 1

Una mezcla de 10 g de 2-fenil-6-quinolinacetonitrilo, 10 cc de agua, 19 cc de ácido sulfúrico concentrado y 19 cc de ácido acético glacial se mantienen durante 2 horas bajo reflujo. Después se agrega hielo y agua y con bicarbonato sódico sólido se ajusta el pH a 5 - 6. Los cristales así precipitados se separan por succión y se lavan posteriormente con agua. Mediante recristalización en metanol-éter-éter de petróleo se obtiene el ácido 2-fenil-6-quinolinacético del p.f. 176-179°.

10

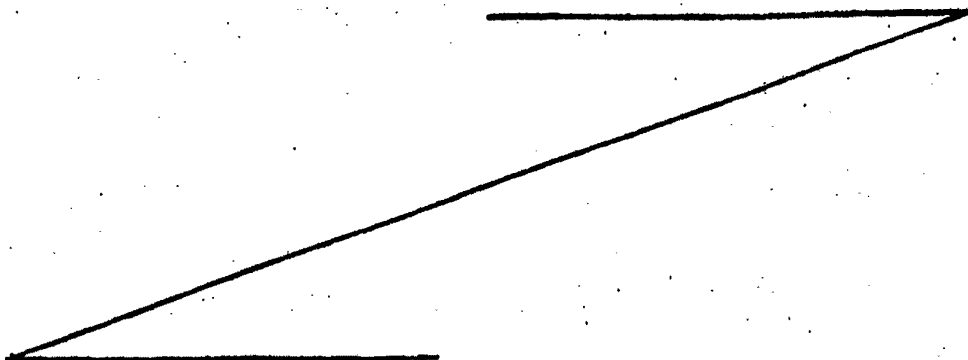
15

En forma análoga se obtiene el ácido 2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético y el ácido 2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacético.

El 2-fenil-6-quinolinacetonitrilo, empleado como producto de partida, se obtiene como sigue:

20

a) Una mezcla de 400 g de p-toluidina, 171 g de ácido fórmico y 253 g de cloruro de zinc se agitan bajo reflujo du



412441



rante 4 horas a una temperatura del baño de 150 - 160°. Se enfría a 100°, rápidamente se gotean 224 g de acetofenona y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a una temperatura del baño de 180 - 190°, con lo que una parte del ácido fórmico se separa por destilación a través de un arco de destilación. Después se enfría la mezcla de reacción a 100°, se agregan 600 cc de una mezcla de cloroformo y acetato de etilo 1:1 y la mezcla se hierve al reflujo hasta que se pueda volver a agitar bien. La suspensión se enfría, los cristales precipitados se separan por succión y se lava a fondo con cloroformo-acetato de etilo 1:1, hasta que el residuo de filtración se vuelva blanco. El filtrado se evapora y el residuo se disuelve en acetato de etilo. Esta solución se lava tres veces con amoníaco concentrado, después se evapora en el evaporador rotativo y el residuo se destila con vapor de agua. El residuo de la destilación de vapor de agua se extrae con acetato de etilo, después se separan las fases orgánicas y se extrae 4 veces con 400 cc de ácido clorhídrico 5-n. Los extractos ácido clorhídricos se ajustan a un pH de 8 - 9 y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se reúnen y se concentra por evaporación. Cristaliza así la 2-fenil-6-metil-quinolina. P.f. 64 - 65° (en metanol).

En forma análoga se obtiene de toluidina con p-fluoracetofenona la 2-(p-fluorfenil)-6-metil-quinolina. P. f. 106 - 107° (en etanol-agua); de toluidina y p-cloroacetofenona la 2-(p-clorofenil)-6-metil-quinolina, p.f. 154 - 155° (en etanol-éter).

b) Una solución de 54 g de 2-fenil-6-metil-quinolina, 68 g de N-bromosuccinimida y 1,5 g de peróxido de dibenzilo en 700 cc de tetraclorocarbono se mantiene durante 18 horas

412441



bajo reflujo. Después se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el precipitado se separa por succión. El producto separado por succión se lava ulteriormente con tetracloro-  
5      rocarbono. El filtrado se evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo. Esta solución se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se recoge en  
10     1,8 litros de éter y los componentes insolubles se separan por filtración. Mediante concentración de la solución por evaporación se obtiene la 2-fenil-6-bromometil-quinolina del p.f.  
126 - 127°.

En forma análoga se obtiene de:

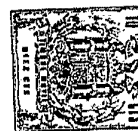
2-(p-cloro-fenil)-6-metilquinolina la 2-(p-cloro-fenil)-6-bromo-  
15     metil-quinolina del p.f. 123 - 126° (en tetraclorocarbono);  
2-(p-fluor-fenil)-6-metilquinolina la 2-(p-fluorfenil)-6-bromo-  
15     metil-quinolina del p.f. 117 - 118° (en tetraclorearbono).

Una solución de 6 g de 2-fenil-6-bromometil-quinolina y 3 g de cianuro sódico en 60 cc de sulfóxido dimetílico se agita durante 4 horas a 40°. Después se agregan 500 cc de  
20     agua de hielo y el producto, así precipitado, se separa por succión. Recristalizando el producto succionado en 200 cc de etanol se obtiene el 2-fenil-6-quinolinacetonitrilo del p.f. 159 -  
161°.

En forma análoga se obtienen los siguientes productos, precediendo en algunos casos una cromatografía a la cristalización:  
25

2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetonitrilo, p.f. 159 - 160° (en cloroformo/éter de petróleo).

2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacetonitrilo, p.f. 139 - 140° (en cloroformo/éter de petróleo).



412441

Ejemplo 2

Una mezcla de 11 g de  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolin-  
acetonitrilo, 23 cc de agua, 23 cc de ácido acético glacial y  
23 cc de ácido sulfúrico concentrado se hierve durante 8 horas  
5 bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría, se mezcla con  
agua de hielo y con solución 2-n de sosa se ajusta un pH de 8.  
Esta solución se mezcla con carbón activo y en el baño María se  
calienta durante una hora, después se separa por succión. El  
filtrado se ajusta con ácido clorhídrico concentrado a un pH  
10 de 5 y el precipitado así obtenido se separa por succión y se  
lava ulteriormente con agua. Después de recrystalizar en eta-  
nol-agua se obtiene el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacéti-  
co del p.f. 161 - 162°.

En forma análoga se obtiene:

15 el ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético del p.f.  
189 - 190° (en acetato de etilo/éter de petróleo),  
el ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacético del p.f.  
179 - 180° (en acetato de etilo/éter de petróleo),  
el ácido  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacético del p.f. 171  
20 - 173° (en cloroformo).

El  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacetonitrilo empleado  
como producto de partida se obtiene como sigue:

a) A una dispersión, obtenida de 2,6 g de dispersión  
de hidruro sódico (al 50 %) en 50 cc de tolueno, se le agregan  
25 a 60°, bajo agitación, 12 g de 2-fenil-6-quinolinacetonitrilo.  
Se agregan entonces 90 cc de dimetilcarbonato y a una tempera-  
tura del baño de calentamiento de 160 - 170° se separa gota a  
gota por destilación, hasta que el punto de ebullición sube a  
93°. Se agregan otros 90 cc de dimetilcarbonato y nuevamente  
30 se separa por destilación hasta que se haya retirado el dime-



tiloarbonato en exceso (el p.f. sube a más de 92°). Después de enfriar se mezcla el residuo sólido con 40 cc de tolueno y 60 cc de dimetilformamida. Seguidamente se agregan aún 9 cc de yoduro metílico y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre 800 cc de hielo, la suspensión se agita bien y se mezcla con poco éter. Cristaliza así el  $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacetato de metilo que, después de secar, funde a 133 - 134°. De la fase acuosa se puede obtener más producto mediante extracción con acetato de etilo y evaporación de la solución orgánica.

En forma análoga se obtiene:

- el  $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetato de metilo,
- el  $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -metil-2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacetato de metilo y
- el  $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacetato de metilo, que se siguen elaborando en bruto.

b) A una solución de 10,4 g de  $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacetato de metilo en 580 cc de etanol se gotean a temperatura ambiente 36,4 cc de lejía sódica 1-n. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se evapora hasta sequedad, se mezcla con agua y la suspensión que así se forma se separa por succión. Después de secar en vacío a 40° se obtiene el  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacetonitrilo en bruto, que se sigue elaborando directamente.

En forma análoga se obtiene:

- el  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetonitrilo del p.f. 126° (en etanol),
- el  $\alpha$ -metil-2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacetonitrilo del p.f.



126 - 128° (en etanol) y **412441**  
el  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacetonitrilo en bruto.

Ejemplo 3

Una mezcla de 3 g de 2-(2-tienil)-6-quinolinaceto-  
5 nitrilo, 8,6 cc de agua, 8,6 cc de ácido acético glacial y 8,6  
cc de ácido sulfúrico concentrado se hierve durante 3 horas ba-  
jo reflujo. Después se enfría la mezcla de reacción, se mezcla  
con agua de hielo y con bicarbonato sódico sólido se ajusta un  
pH de 5 - 6. La suspensión formada se extrae con acetato de etil  
10 lo, las fases orgánicas se lavan con agua, se seca sobre sul-  
fato sódico y se evapora. Como residuo se obtiene el ácido 2-  
(2-tienil)-6-quinolinacético, cuyo punto de fusión, después de  
recristalizar en acetona-éter de petróleo, es de 172°.

El 2-(2-tienil)-6-quinolinacetonitrilo empleado co-  
15 mo producto de partida se obtiene como sigue:

a) A una mezcla de 53,6 g de p-toluidina y 24 g de  
ácido fórmico se le agregan 34 g de cloruro de zinc. La mez-  
cla se agita durante 3 horas bajo reflujo. Después se sustitu-  
ye el enfriador de reflujo por un arco de destilación, se agre-  
20 gan 31,5 g de 2-acetiltiofeno a la mezcla de reacción y se agi-  
ta durante 30 horas a una temperatura del baño de calentamiento  
de 180-200°, con lo que ácido fórmico se separa por destilación.  
A continuación se enfría a 100°, se mezcla con una mezcla de  
100 cc de cloroformo y 100 cc de acetato de etilo y se agita  
25 durante 30 minutos bajo reflujo, formándose así una suspensión.  
Esta se separa por succión y se lava ulteriormente con acetato  
de etilo-cloroformo. El filtrado se lava ulteriormente tres  
veces con solución concentrada de amoníaco y con agua, se seca  
sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía

412441



sobre gel de sílice. Con una mezcla de éter de petróleo-cloruro metilénico en la proporción 1 : 1 se eluye la 2-(2-tienil)-6-metilquinolina que, después de recrystalizar en éter/éter de petróleo/pentano, funde a 116°.

5

b) 11,9 g de 2-(2-tienil)-6-metil-quinolina se hierven junto con 360 cc de tetraclorocarbano, 10,4 g de N-bromosuccinimida y 0,3 g de dienzoilperóxido durante 15 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría y se separa por succión. Mediante concentración por evaporación del filtrado se obtiene la 2-(2-tienil)-6-bromometil-quinolina, que funde a 95°.

10

c) Una solución de 14 g de 2-(2-tienil)-6-bromometil-quinolina en 150 cc de sulfóxido dimetílico se mezcla con 3,6 g de cianuro sódico. La mezcla de reacción se agita durante 40 minutos a 30 - 40° y a continuación aún durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se vierte sobre 500 g de hielo. Después de intensa agitación se separa el producto como precipitado. Este se separa y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con tolueno se eluye el 2-(2-tienil)-6-quinolinacetonitrilo que, después de recrystalizar en cloroformo-éter-pentano, funde a 157°.

15

20

#### Ejemplo 4

Una mezcla, compuesta de 1,9 g de ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético, 28 cc de metanol y 28 gotas de ácido sulfúrico concentrado, se mantiene durante 2 horas bajo reflujo. Después se evapora la mezcla de reacción en el evaporador rotativo. El residuo se mezcla con éter, hielo y 50 cc de solución salina 0,5-n. Después

25

30



de agitar intensamente se separa la fase acuosa, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se disuelve en 25 cc de acetato de etilo y se mezcla con éter de petróleo hasta cristalizar.

5

Se obtiene:

el  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetato de metilo del p.f. 114-115°.

Análogamente se obtiene:

el  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacetato de metilo,

10

el  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacetato de metilo del p.f. 87 - 89° (en éter).

#### Ejemplo 5

15

Acido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolínico (2,77 g) se disuelve en 10 cc de lejía sódica 1-n. La solución se evapora hasta sequedad, el residuo se disuelve en isopropanol. Al enfriar la solución cristaliza la sal sódica del ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético del p.f. 275 - 276°.

20

#### Ejemplo 6

25

Una solución de 1,9 g de ácido 2-fenil-quinolin-carboxílico (v.Braun, Ber. 60, 1255) en 20 cc de cloruro metilénico se mezcla con 1 g de piridina. Después se agregan 0,7 g de cloruro tionílico y la mezcla se hierve durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad en el evaporador rotativo, el residuo se mezcla con benceno absoluto, se vuelve a evaporar y este proceder se repite hasta haber retirado totalmente el cloruro tionílico. El residuo se mezcla con 20 cc de tetrahidrofurano absoluto y la sus-

30



pensión así obtenida se gotea, en el plazo de 1 hora, a 0 - 10°, bajo agitación, a 70 cc de una solución 0,34 molar de diazometano etérico a la que se han agregado aún 15 cc de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se sigue agitando aún durante 10 horas a temperatura ambiente, después se evapora en el evaporador rotativo a una temperatura del baño de 30°.

El residuo se disuelve en 36 cc de metanol, se calienta hasta reflujo y con óxido de plata, obtenido por reacción de 1 g de nitrato de plata con lejía sódica 1-n, lavado con agua y con metanol, hasta terminar el desarrollo de gas, se mezcla, lo que dura unas 4 horas. Después se separa por filtración del precipitado de plata y el filtrado se evapora. El 2-fenil-6-quinolinacetato de metilo así obtenido se mantiene junto con 1,7 g de hidróxido potásico, 10 cc de etanol y 1 cc de agua durante 3 horas bajo reflujo y a continuación se deja reposar aún durante 10 horas a temperatura ambiente. Se filtra a través de algodón de vidrio, se lava ulteriormente con etanol y se evapora. El residuo se disuelve en 30 cc de agua y esta solución se lava dos veces, cada una con 40 cc de éter, para retirar el éter se calienta aún al baño María y se trata con 0,5 g de carbón. La solución acuosa se ajusta con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 1, y se lava dos veces con 50 cc de éter. Después se ajusta con bicarbonato de sodio sólido a un pH de 5,6, y se extrae con acetato de etilo. Mediante lavado, secado y evaporación de las capas de acetato de etilo se obtiene el ácido 2-fenil-6-quinolinacético que, después de recristalizar en metanol-éter-éter de petróleo, funde a 176-179°.



En forma análoga se obtiene el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético del p.f. 161 - 162°.

Ejemplo 7

5 Una solución de 2,5 g de 2-fenil-6-quinolinacetaldehído en 3 cc de etanol se gotea lentamente, a temperatura ambiente, a una suspensión de 3,4 g de nitrato de plata y 1,6 g de hidróxido sódico en 12 cc de agua. Terminada la adición se sigue agitando aún durante 3 horas. Después la  
10 suspensión se filtra para aclarar, el filtrado se lava con éter y se ajusta a un pH de 6. La emulsión así formada se extrae con acetato de etilo. De los extractos de acetato de etilo se obtiene, después de secar, evaporar y recristalizar el residuo en metanol pentano, el ácido 2-fenil-6-quinolinacético del p.f. 176 - 179°.

15 Análogo al ejemplo 9 se obtiene de 2-(2-tienil)-6-quinolinacetaldehído el ácido 2-(2-tienil)-6-quinolinacético del p.f. 172°.

20 El 2-fenil-6-quinolinacetaldehído empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

a) De 6,2 g de 6-bromometil-2-fenil-quinolina y magnesio se prepara en 30 cc de tetrahidrofurano, en la forma usual, el correspondiente compuesto de Grignard. Esta solución se mezcla con 7,9 g de hexametilfosforoamida y la  
25 mezcla se agrega, gota a gota, a la suspensión agitada de 4,8 g de ioduro de N,4,4-trimetil-2-oxazolidina en 60 cc de tetrahidrofurano, bajo agitación y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sigue agitando aún durante 16 horas, se mezcla entonces con agua de hielo y con ácido clorhídrico 2-n se acidifica. La solución ácida se lava  
30



5 con hexano, se pone aliculina con lejía sódica y se extrae con éter. Los extractos etéricos se evaporan. El residuo se mezcla con una solución de 8 g de ácido oxálico en 50 cc de agua y se hierve durante 15 minutos bajo reflujo. La solución se enfría y de esta se extrae con éter el 2-fenil-6-quinolinacetaldehído en bruto, que se emplea en su estado en bruto.

10 En forma análoga se obtiene de 6-bromometil-2-(2-tienil)-quinolina el 2-(2-tienil)-6-quinolinacetaldehído en bruto.

#### Ejemplo 8

15 En una solución de 25 g de 2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetonitrilo en 80 cc de metanol absoluto se introduce bajo enfriamiento con hielo gas clorhídrico secado hasta saturación. Después se deja reposar la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se evapora entonces en el evaporador rotativo y el residuo se mezcla con 200 cc de agua, 400 cc de dioxano y poco hielo. Con acetato sódico sólido se ajusta a un pH de 7. A continuación se mantiene la solución durante 10 minutos a 40-50°, se evapora, el residuo se mezcla con agua. Esta suspensión se extrae dos veces, cada una con 300 cc de éter, las soluciones etéricas reunidas se lavan con solución 1-n de sosa y con solución saturada de cloruro sódico se seca y se concentra por evaporación a 40 cc. Cristaliza así el 2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetato de metilo del p.f. 119 - 121°.

#### Ejemplo 9

30 Durante 20 minutos se calientan 10 g de ácido 2-



5 --(p-clorofenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolin-malónico a 190°. La fusión se enfría, se disuelve en acetato de etilo y la solución se extrae con solución 0,5-n de carbonato sódico. Los extractos carbonato sódicos se ajustan a un pH de 5 y se extrae con acetato de etilo. De los extractos de acetato de etilo se obtiene por evaporación y recristalización del residuo en acetato de etilo-éter de petróleo el ácido 2-(p-clorofenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolinacético del p.f. 188 - 189°.

10 En forma análoga se obtiene el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético del p.f. 161 - 162°, el ácido 2-(p-fluorfenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolinacético del p.f. 179 - 180° y el ácido  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacético del p.f. 156 - 167°.

15 El ácido 2-(p-clorofenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolinmalónico empleado como producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

20 a) A una mezcla de 2,3 g de dispersión de hidruro de sodio y 90 cc de dimetilcarbonato se le agregan 13,9 g de 2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetato de metilo. Se separan entonces 70 cc de dimetilcarbonato por destilación, nuevamente se agregan 30 cc de dimetilcarbonato y éste se vuelve a separar por destilación de la mezcla de reacción. La suspensión residual se enfría a 0° y se mezcla con 3,2 cc de yoduro metílico. Se agita durante media hora a 0°, se agregan aún 3,2 cc de yoduro metílico y se sigue agitando durante 2 horas a 60 - 70°. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en una mezcla de 400 cc de agua de hielo y 9 cc de ácido clorhídrico 5-n. La suspensión así formada se extrae con éter, las fases etéricas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca, se reúnen y se

25

30



evapora. Como residuo se obtiene el 2-(p-clorofenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolinmalonato de dimetilo como aceite amarillento.

5 b) Una mezcla de 16,2 g de 2-(p-clorofenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolinmalonato de dimetilo, 160 cc de butanol, 50 cc de agua y 5,6 g de hidróxido potásico se hierve durante 4 horas bajo reflujo. Después se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad, el residuo se reparte entre éter y agua, la fase acuosa se separa, se ajusta con ácido clorhídrico 5-n a un pH de 5 - 6 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavan neutro con agua, se seca y se evapora. Como residuo se obtiene el ácido 2-(p-clorofenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolinmalónico en bruto.

En forma análoga se obtienen los siguientes productos en bruto:

15 el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinmalónico,  
el ácido  $\alpha$ -2-(p-fluorfenil)- $\alpha$ -metil-6-quinolinmalónico y  
el ácido  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinmalónico.

#### Ejemplo 10

20 De 5 g de 6-bromometil-2-fenil-quinolina y magnesio se prepara en 30 cc de dietiléter en la forma usual el compuesto de Grignard. Este se agrega a una solución de nieve de ácido carbónico en 100 cc de dietiléter. Simultáneamente se agrega en porciones una cantidad adicional de  
25 nieve de ácido carbónico a la solución de reacción. Después se mezcla la mezcla de reacción con solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se extraen con solución 2-n de carbonato sódico. Los extractos de carbonato sódico se ajustan a un pH de 6



y se extrae con acetato de etilo. Estas capas de acetato de etilo se secan y se evapora. Del residuo se obtiene por recristalización en metanol-pentano el ácido 2-fenil-6-quinolinacético del p.f. 176 - 179°.

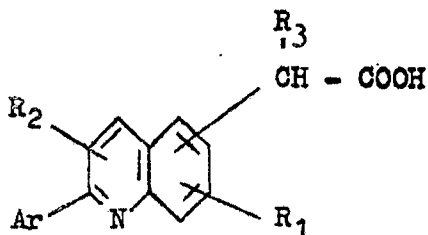
5 Análogo al ejemplo 12 se obtiene de la 2-(2-tienil)-6-bromometilquinolina el ácido 2-(2-tienil)-6-quinolin-acético del p.f. 172°.

- N O T A -

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las Solicitudes de Patente presentadas en Suiza bajo los números y fechas siguientes: 3549/72 de 10 de marzo de 1972; 1230/72 de 29 de enero de 1973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In-  
15 vención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDO QUINOLINACETICO; caracterizándose por lo siguiente:

19.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido quinolinacético de fórmula

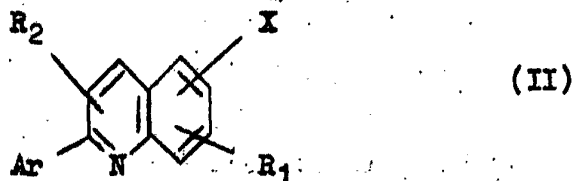
25



30



en la que Ar significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido o grupos heteroaromáticos con 5 a 6 miembros de anillo, donde el átomo enlazado directamente con el anillo quinoliníco es un átomo de carbono, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o trifluorometilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientes entre si significan hidrógeno o un grupo alquilo inferior, los ésteres y amidas de estos ácidos carboxílicos o las sales de estos compuestos, caracterizado porque en un compuesto de fórmula



15 en la que X significa un resto transformable en un grupo, en caso dado esterizado o amidado de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{C}(=\text{C})-\text{OH}$ , X se transforma en un grupo, en caso dado esterizado e amidado de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$  y, si se desea, un compuesto obtenido, dentro del margen definido, se transforma en otro

20 compuesto de la invención, y/o, si se desea un compuesto libre obtenido se transforma en una sal, o una sal obtenida en el compuesto libre, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

25 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde X significa un resto de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{X}_1$ , donde X<sub>1</sub> significa un grupo ciano, un grupo tiocarbamilo, en caso dado sustituido, un grupo hidroxí eterado o mercaptoformimidoilo, un grupo trihalogenometilo ó tri-alcoxi inferior-metilo, X<sub>1</sub> se hidroliza a un grupo carboxi, en caso dado amidado o esterizado.

30



3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{X}_2$ , donde  $\text{X}_2$  significa un resto metálico, se trata con un derivado funcional del ácido carbónico.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{X}_3$ , donde  $\text{X}_3$  significa un grupo hidroxil, en caso dado esterado, se trata con monóxido de carbono o con ácido fórmico o un derivado funcional reactivo de los mismos.

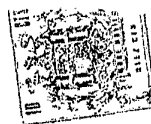
5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{CHO}$ .

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo, en caso dado esterizado o amidado, de fórmula  $-\text{C}(=\text{R}_3^{\circ})-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ , donde  $\text{R}_3^{\circ}$  significa un grupo alquideno inferior,  $\text{R}_3^{\circ}$  se reduce a un grupo alquilo inferior.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se descarboxila un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo, en caso dado esterizado o amidado, de fórmula  $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{X}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ , donde  $\text{X}_5$  significa un grupo carboxil.

8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se descarboxila un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{X}_6$ , donde  $\text{X}_6$  significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado esterizado.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-



racterizado porque un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo de fórmula  $-C(=O)-C(N_2)-R_3$ , se hace reaccionar con agua, un alcohol, amoníaco o una amina.

5 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque los ésteres o amidas obtenidos se hidrolizan a los ácidos libres.

10 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque en un compuesto obtenido con grupo carboxi libre éste se transforma en un grupo carboxi esterizado.

12<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque un ácido carboxílico o un éster del mismo obtenido se transforma en una amida.

15 13<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque los ésteres obtenidos, o las sales, con un átomo de hidrógeno en la posición  $\alpha$ , se metalizan y se alquilan con un éster reactivo de un alcohol inferior.

20 14<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque un compuesto formado en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y la(s) restante(s) etapa(s) que falta(n) se realiza(n) con éste, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

25 15<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado porque productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sales o de derivados reactivos.

30 16<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque se preparan compuestos



de fórmula I donde Ar significa grupos fenilo, tienilo o piridilo, en caso dado sustituidos por uno o varios grupos, iguales o diferentes, de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro, amino, dialquilo inferior-amino, alcanilo inferior-amino, ó halógeno, y  $R_1$ ,  $R_2$  así como  $R_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1, sus ésteres de alquilo inferior, sus amidas insustituidas, mono- ó dialquilo inferior-amidas, ácidos hidroxámicos o las sales de estos compuestos.

17<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 16, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I donde Ar significa un grupo fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior con máximo 4 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo o trifluormetilo, un grupo tienilo o piridilo,  $R_1$  significa hidrógeno o cloro,  $R_2$  y  $R_3$  independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo inferior con máximo 4 átomos de carbono, y donde uno de los grupos  $-\text{CH}(\text{R}_3)\text{COOH}$  y  $\text{R}_2$  asumen la posición 6 y el otro la posición 8 y el grupo  $\text{R}_2$  la posición 4, los ésteres de alquilo inferior con 4 átomos de carbono como máximo, las amidas insustituidas y las amidas N-hidroxi-sustituidas de los mismos, así como las sales de estos compuestos.

18<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde Ar significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido por fluor, cloro, metilo, metoxi o trifluormetilo, ó un grupo tienilo,  $R_1$  significa hidrógeno,  $R_2$  significa hidrógeno o metilo en la posición 4 y  $R_3$  significa hidrógeno o metilo, y donde el grupo  $-\text{CH}(\text{R}_3)\text{COOH}$  se encuentra en la posición 6 los ésteres de metilo de estos áci-



dos y sus sales con bases.

19<sup>a</sup>.-- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido 2-fenil-6-quinolinacético, o las sales del mismo.

5  
20<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.

10  
21<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.

15  
22<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.

20  
23<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.

24<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético o las sales del mismo.

25  
25<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacético o las sales del mismo.

26<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(2-tienil)-6-quinolinacético o las sales del mismo.

30  
27<sup>a</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y

*RM*

412441 - 54 -



16 - 18, caracterizado porque se prepara el ácido 4,  $\alpha$ -dimetil-2-(2-tienil)-6-quinolinacético.

28\*.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido quinolinacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 54 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid JUL 1975

CIBA-GEIGY, A.G.

CONFIDENTIAL Y SECRETO  
No se divulgue ni copie sin autorización