



PATENTE DE INVENCION

Ref: 9254/41.

417353

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar derivados de quinoleina.

Int. Cl.: C07D

Solicitante: SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1 avenue de Villars, Paris, Francia.

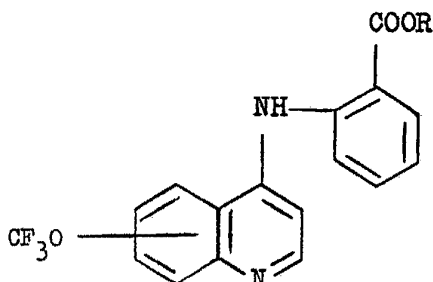
=====
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de la 4-amino-quinoleina y sus sales de adición de ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

5. Los compuestos obtenidos según la invención



responden a la fórmula

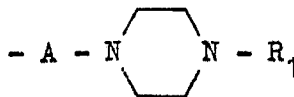
5.



(I)

10.

en la que: el radical CF_3O está en posición 5, 6, 7 u 8 sobre el núcleo de quinoleína, R representa un radical



15.

en la que A es una cadena alifática recta o ramificada, saturada o no, que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, R_1 representa:

20.

- o bien un radical fenilo que puede o no llevar de 1 a 3 sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales halógeno-metilo, halógeno-metoxi y halógeno-metiltio y los radicales alifáticos saturados o no, de cadena recta o ramificada, que contienen de 1 a 5 átomos de carbono,

25.

- o bien un resto ArA_1 en el que Ar es un radical fenilo que puede o no llevar de 1 a 3 sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales halógeno-metilo, halógeno-metoxi y halógeno-metiltio y los radicales alifáticos saturados o no, de cadena recta o ramificada, que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, y A_1 es

30.

una cadena alifática recta o ramificada, saturada o no, que



- contiene de 1 a 7 átomos de carbono,
5. - o bien un resto R_2CO en el que R_2 es o bien un radical fenilo que puede o no llevar de 1 a 3 sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales halógeno-metilo, halógeno-metoxi y halógeno-metil-tio y los radicales alifáticos saturados o no, de cadena recta o ramificada, que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, o bien un radical ArA_2 en el que Ar tiene el significado dado anteriormente y A_2 es una cadena alifática recta o ramificada, saturada o no, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y que puede ser interrumpida por un heteroátomo tal como un átomo de oxígeno o azufre,
10. - o incluso un radical $\begin{matrix} Ar \\ \diagup \\ CH-A_3 \\ \diagdown \\ Ar \end{matrix}$ - en el que Ar tiene el significado dado anteriormente y A_3 es o bien un enlace simple o bien una cadena alifática, recta o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.
- 15.

La invención tiene mas particularmente por objeto los compuestos en los que:

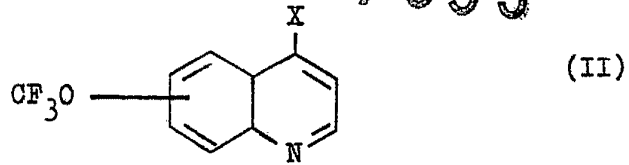
20. R_1 es el radical fenilo, m-clorofenilo, m-trifluormetil-fenilo o m-trifluormetoxi-fenilo,

A es el radical etileno y el radical CF_3O está en posición 7 sobre el nucleo de quinoleina.

25. Los compuestos obtenidos según la invención son medicamentos utilizables en terapéutica humana o veterinaria y en especial como analgésicos, anti-inflamatorios y anti-piréticos.

30. Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) por reacción de un derivado de quinoleina de fórmula (II)

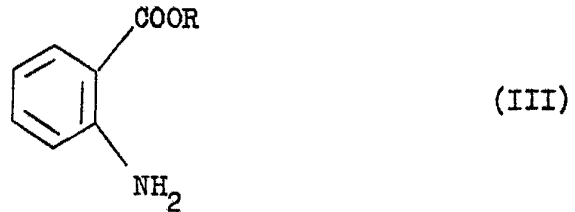
417353



5.

donde X es un átomo de halógeno, en particular cloro, con un éster antranílico que responde a la fórmula

10.



en la que R tiene el significado dado mas arriba.

15.


La reacción de condensación es efectuada preferentemente a la temperatura del reflujo de un disolvente polar de carácter ácido, tal como el ácido clorhídrico diluido.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención (CCD = cromatografía en capa delgada).

20.

EJEMPLO 1 :

[(Trifluormetoxi-7" quinolil-4") amino]-2' benzoato de β-(fenil-4 piperazino)etilo

[(I); R₁ = (CH₂)₂-N  N-C₆H₅; OCF₃ en posición 7; nº de código: SL 72247]

25.

A una solución de 39,7 g (0,1 moles) de diclorhidrato de antranilato de β-(fenil-4 piperazino)-etilo en 1 litro de metanol se añade 24,74 g (0,1 moles) de cloro-4 trifluormetoxi-7 quinoleina. Se lleva el pH a 2 por adición de ácido clorhídrico y se calienta 4 horas a reflujo. Se añaden de nuevo 24,75 g (0,1 moles) de cloro-4 trifluormetoxi-7

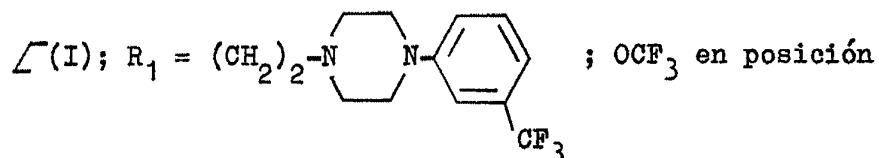
30.



- quinoleina y se continúa el calentamiento hasta la desaparición del éster de partida lo que requiere 3 horas aproximadamente. (Examen en C.C.D. sobre sílice, eluyente CH_2Cl_2 -acetona 9/1). Se filtra, se evapora el metanol y se recupera el producto restante por una solución saturada de bicarbonato de sodio para liberar la base que se extrae por cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en seco. Se recristaliza la base en alcohol isopropílico. Se obtienen 28,9 g (rendimiento = 54 %) de Δ (trifluormetoxi-7" quinolil-4")-amino-7-2' benzoato de β -(fenil-4 piperazino) etilo que funde a 130°C .

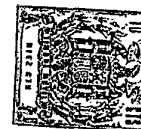
EJEMPLO 2 :

15. Δ (Trifluormetoxi-7" quinolil-4")-amino-7-2' benzoato de β -(m-trifluormetil-fenil-4 piperazino)-etilo



7; nº de código : SL. 73068]

20. A una suspensión de 8,05 g (0,0325 moles) de cloro-4 trifluormetoxi-7 quinoleina y de 9,85 g (0,025 moles) de antranilato de β -(m-trifluormetildenil-4 piperazino)-etilo en 75 ml de agua, se añaden 12,5 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. Se calienta la mezcla a reflujo. Después de 2 horas un examen en CCD sobre sílice (eluyente: cloruro de metileno-acetona; 80-20) muestra que no queda ya amino-éster de partida. Se deja enfriar y se trata la mezcla reaccional por una solución saturada de bicarbonato de sodio para liberar la base que se extrae con cloruro de metileno. Se decanta la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de
- 25.
- 30.



5. magnesio. Se expulsa el disolvente. Se tritura el sólido residual en éter de petróleo y se filtra la suspensión obtenida. Se recristaliza la base en alcohol isopropílico y se recogen 11,5 g (rendimiento = 76 %) de $\left[\text{(trifluorometoxi-7'' quinolil-4'')-amino-7-2' benzoato de } \beta\text{-(m-trifluorometilfenil-4 piperazino)-etilo que funde a } 72^{\circ}\text{C.} \right.$

10. Los compuestos de la invención han sido sometidos a una serie de experiencias farmacológicas que han revelado sus propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y anti-piréticas.

La sustancia de referencia utilizada ha sido la glafenina.

Actividad anti-inflamatoria

15. Ha sido investigada en la rata Sherman por dos métodos diferentes:

- a) Técnica del edema a la carragenina, según Winter Risley y Nuss (Proc. Soc. Exp. Biol. New-York, 1962, III, 544).
 b) Efecto sobre el eritema provocado en el cobayo por los rayos U. V. según Adams (J. Pharm. Pharmacol., 1960, 12, 251).

20.

Actividad anti-pirética

25. Se ha estudiado, en la rata Sherman, los efectos de los compuestos sobre la pirexia provocada por la inyección subcutánea de una suspensión de levadura de cerveza, según el protocolo experimental de Brownlee (Quart. J. Pharmacy, 1937, 10, 609).

Actividad analgésica

30. Se ha utilizado el método de las contorsiones provocadas por la inyección intraperitoneal de una solución de ácido acético, según Koster y coll. (Fed. Proc., 1959, 18, 412).



Los resultados obtenidos en estas cuatro series de experiencias se recogen en el cuadro I que indica el poder relativo de los diversos efectos con respecto a los de la glafenina, tomados cada vez como iguales a 1.

5.

CUADRO I

Compuestos	Actividad anti-inflamatoria		Actividad anti-pirética	Actividad analgésica
	edema	U.V.		
SL. 72-247	1	1	1	1
SL. 73-064	0,5	0,3	0,2	0,5
SL. 73-065	2,5	2	1,5	2
SL. 73-068	2	2	1,7	3
Glafenina				

10.

15.

Poder ulcerógeno

Se ha investigado el poder ulcerógeno de los compuestos de la invención y de la sustancia de referencia y se han calculado las dosis eficaces 50 % según el índice de Lwoff (J. Pharmacol, Paris, 1971, 2, 81). Los resultados están presentes en el cuadro II.

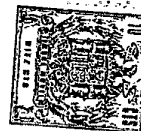
20.

CUADRO II

Compuestos	DE 50 mg/kg vía oral
SL. 72-247	425
SL. 73-064	700
SL. 73-065	475
SL. 73-068	450
Glafenina	300

25.

30.



- En conclusión, los compuestos de la invención poseen un poder ulcerógeno constantemente inferior al de la glafenina, para actividades anti-inflamatorias, anti-piréticas y analgésicas al menos iguales a las de esta última (salvo en lo que concierne al compuesto SL. 73-064). El compuesto SL. 73-068 se revela ser el mejor de la serie, ya que se caracteriza por un aumento de los efectos terapéuticos y por una mejora de la tolerancia gástrica con respecto a lo que se observa con la glafenina.
- 5.
10. Los estudios farmacológicos que anteceden muestran que los compuestos de la invención son utilizables en medicina humana y veterinaria, y en especial en el tratamiento de las algias diversas, sobre todo si se acompañan de afecciones inflamatorias o están complicadas por estados febriles.
15. La invención comprende por consiguiente todas las composiciones farmacéuticas que contienen uno de los compuestos (I) como principio activo, en asociación con cualesquiera excipientes apropiados a su administración, preferentemente por vía oral o rectal.
20. Las composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos (I) son farmacéutica y terapéuticamente compatibles.
25. Para la administración por vías orales y rectales, se utilizan las formas farmacéuticas apropiadas a estas vías, es decir las cápsulas, los elixires, las suspensiones, las píldoras y los comprimidos por una parte, y los supositorios por otra.
30. Para la administración por vía oral, la dosis por unidad de toma es de 50 a 400 mg, siendo la posología cotidiana máxima de 1200 mg.

417353

- 9 -

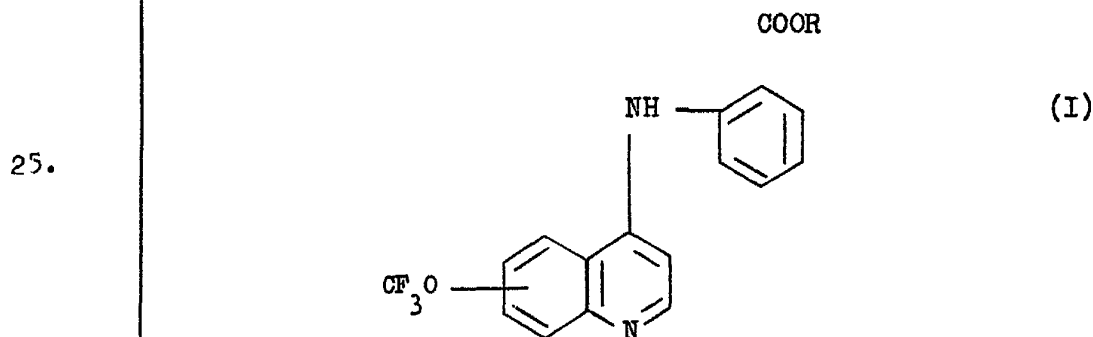


Para la administración por vía rectal, estas cantidades son respectivamente de 100 a 800 mg y de 2000 mg.

- N O T A -

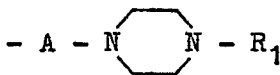
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres solicitudes de Patente, presentadas en Francia con fechas y bajo los números siguientes: 28 de julio de 1972, nº 72 27259; 4 de abril de 1973, nº 73 12118 y 9 de mayo de 1973, nº 73 16635, y una Adición francesa de fecha 18 de julio de 1973, nº 73 26 316, acogiendo 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 Invencción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE QUINOLEINA; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1ª.- Procedimiento para preparar derivados de quinoleína, que responden a la fórmula I:



30. en la que el radical CF_3O está en posición 5, 6, 7 u 8 sobre el núcleo de quinoleína; R representa un radical

Ry

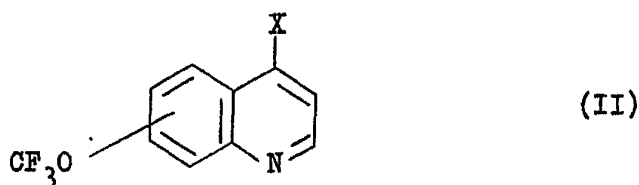


5. en la que A es una cadena alifática recta o ramificada, saturada o no, que contiene de 2 a 7 átomos de carbono; R_1 representa: o bien un radical fenilo que puede o no llevar de 1 a 3 sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales halógeno-metilo, halógeno-metoxi y halógeno-metiltio y los radicales alifáticos saturados o no, de cadena recta o ramificada, que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, o bien un resto ArA_1 en el que Ar es un radical fenilo que puede o no llevar de 1 a 3 sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales halógeno-metilo, halógeno-metoxi y halógeno-metiltio y los radicales alifáticos saturados o no, de cadena recta o ramificada, que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, y A_1 es una cadena alifática recta o ramificada, saturada o no, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, o bien un resto R_2CO en el que R_2 es o bien un radical fenilo que puede o no llevar de 1 a 3 sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales halógeno-metilo, halógeno-metoxi y halógeno-metiltio y los radicales alifáticos saturados o no, de cadena recta o ramificada, que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, o bien un radical ArA_2 en el que Ar tiene el significado dado anteriormente y A_2 es una cadena alifática recta o ramificada, saturada o no, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y que puede ser interrumpida por un heteroátomo tal como un átomo de oxígeno o azufre, o incluso un radical $\begin{array}{l} Ar \\ Ar \end{array} \text{CH} - A_3$ - en el que Ar tiene el significado dado anteriormente y A_3 es o
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

Handwritten signature or initials.



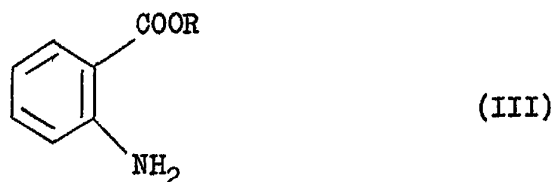
5. bién un enlace simple o bién una cadena alifática, recta o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales de adición de ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de quinoleina de fórmula (II)



10.

donde X es un átomo de halógeno, en particular cloro, con un éster antranílico que responde a la fórmula

15.



en la que R tiene el significado dado mas arriba.

20. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de condensación se efectúa preferentemente a la temperatura del reflujo de un disolvente polar de carácter ácido, tal como ácido clorhídrico diluido.

25. 3ª.- Procedimiento para preparar derivados de quinoleina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid
SYNTHELABO.

21 DIC. 1973

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET

Firmado: L. Gaeta Fernández