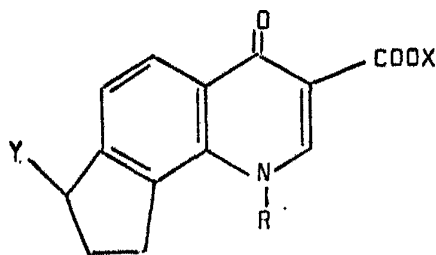


CONCEDIDA
432161
19 MAYO 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM G.m.b.H., de naciona-
lidad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof (Alemania); por : "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CICLO-
PENTENO-QUINOLONA".

INSTRUMENTO COTD//A.61K

Objeto del presente invento es un procedimiento para
la preparación de nuevos derivados de ciclopenteno-quinolona
de la fórmula general I



(I)

en que R representa un radical alcoholo saturado o insaturado;
X representa hidrógeno o un radical alcoholo; e
Y representa un radical halógeno, azido, alcoholmercapto,
alcohilsulfonilo o nitrilo, o una agrupación amino;

y de sus sales farmacológicamente compatibles, para su utilización para la preparación de medicamentos.

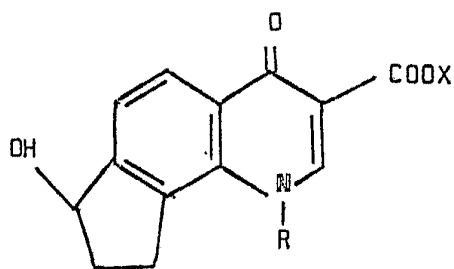
5 Como agrupaciones amino entran en consideración, aparte del grupo amino libre, también grupos monoalcoholamino o dialcoholamino, monoacilamino o diacilamino, monoalcoholaminometilenoamino o dialcoholaminometilenoamino así como radicales pirrolidino o piperidino.

10 Los radicales alcohol de los sustituyentes R, X e Y tienen 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.

De los compuestos estructuralmente similares, que se describen en la memoria de patente alemana 1.770.951, los presentes compuestos se diferencian por tener una sustitución en el anillo ciclopenteno

15 Sorprendentemente, los nuevos compuestos poseen, en comparación con los productos conocidos, además de un efecto antimicrobiano "in vitro" casi igual un efecto "in vivo" esencialmente más intenso, especialmente en el tracto urinario.

20 La preparación de los compuestos reivindicados se efectúa haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general II



(II)

en la que R y X tienen los significados arriba mencionados, con agentes de halogenación usuales y, en el compuesto halogenado obtenido, intercambiando en caso deseado el átomo de halógeno de modo usual por otro radical Y, y/o transformándolos en sales farmacológicamente compatibles.

Los compuestos de partida de la fórmula II son conocidos de la memoria de publicación alemana P 22 22 833 y son preparados de acuerdo con los procedimientos allí descritos.

La halogenación de acuerdo con el invento se efectúa de manera usual, preferiblemente con ayuda de hidrácidos halogenados concentrados, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado en presencia de una sal de zinc, por ejemplo dicloruro de zinc. El compuesto halogenado resultante puede ser transformado luego, de acuerdo con procedimientos en sí conocidos, en el grupo azido (por ejemplo con azida de sodio en disolventes tales como por ejemplo dimetilsulfóxido), en el grupo alcoholmercapto (por ejemplo por reacción con alcoholmercaptidas en dimetilsulfóxido), en el grupo metilsulfonilo (por reacción con sulfinato de sodio en dimetilsulfóxido), en el grupo nitrilo (por ejemplo por reacción con cianuro de sodio o con cianuro de potasio). El grupo azido puede ser transformado de manera conocida (por ejemplo por reducción catalítica) en el grupo amino, que luego, de manera también conocida, puede ser alcoholado, acilado, condensado con aldehidos para formar bases de Schiff, o hecho reaccionar para formar amidinas. Grupos alcoholmercapto pueden ser oxidados de manera usual para formar los sulfóxidos o las sulfonas, por ejemplo con solución acuosa de peróxido de hidrógeno o con ácido meta-cloroperbenzoico.

Aparte de los compuestos especificados en los Ejemplos se consideran como preferidos desde el punto de vista de la solicitud los siguientes compuestos:

- 5 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-metilamino-ciclopenteno/1,2-h7
quinolona(4)
- 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-dimetilamino-ciclopenteno/1,2-h7
quinolona(4)
- 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-piperidino-ciclopenteno/1,2-h7
quinolona(4)
- 10 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-(dimetilaminometilenamino)-ciclo-
penteno/1,2-h7quinolona(4)
- 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-cianociclopenteno/1,2-h7quinolona
(4).

15 Como medicamentos a base de los productos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento entran en considera-
ción todas las formas de administración por vía oral y por vía
parenteral usuales, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas,
jarabes, soluciones, suspensiones, gotas, supositorios, etc.
Para este fin, se mezcla la sustancia activa con sustancias ex-
20 cipientes sólidas o líquidas y se las lleva a continuación a la forma deseada. Ejemplos de sustancias excipientes sólidas son lactosa, mannita, almidón, talco, metilcelulosa, ácido silí-
cico, fosfato de calcio, estearato de magnesio y agar-agar, ge-
25 latinas, a las que en caso deseado se añaden colorantes y sus-
tancias saporíferas. Las sustancias excipientes líquidas para
soluciones de inyección deben ser estériles y son cargadas pre-
feriblemente en ampollas.

La transformación de los compuestos I, en los que X

significa hidrógeno, en sales farmacológicamente inocuas, se efectúa de manera en sí conocida, por ejemplo por neutralización con una base inorgánica inocua o con una amina inocua. Compuestos de fórmula I, en los cuales Y significa una agrupación amino, pueden ser neutralizados de modo correspondiente con un ácido no tóxico.

En los siguientes Ejemplos se explica con mayor detalle el procedimiento de acuerdo con el invento.

Ejemplo 1.

10 1-etil-3-carboxi-7-cloro-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-h/quinolona
(4)

5,2 g de 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-hidroxi-ciclopenteno/1,2-h/quinolona(4) son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas en una mezcla de 10,4 ml de ácido clorhídrico concentrado y 8,2 g de cloruro de zinc anhidro. Luego se vierte en hielo/agua y se filtra con succión el precipitado resultante, y se extrae por agitación tres veces, cada vez con 40 ml de cloruro de metileno. Las fases en cloruro de metileno reunidas son secadas y concentradas por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 3,1 g de 1-etil-3-carboxi-7-cloro-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-h/quinolona(4) de punto de fusión = 244-248°C.

Ejemplo 2.

1-etil-7-azido-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-h/quinolona
(4)

25 2,82 g de azida de sodio son agitados a 200°C durante 20 minutos en 14 ml de dimetilsulfóxido; de este modo se disuelve la mayor parte de la azida de sodio. A continuación se enfría a 65°C y se incorporan inmediatamente (de manera que la azida

de sodio disuelta no precipite de nuevo) 2,82 g de 1-etil-3-carboxi-7-cloro-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-hquinolona(4) por pizcas y se continúa agitando durante 1 hora más a 60-65°C. A
5 continuación se mezcla con 68 ml de agua, se enfría y se filtra con succión. Se obtienen 2,8 g de 1-etil-7-azido-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-hquinolona(4) bruta. Esta es recristalizada en aproximadamente 20 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 2,05 g. Punto de fusión = 221-222°C.

Ejemplo 3.

10 1-etil-7-amino-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-hquinolona(4)

0,54 g de 1-etil-7-azido-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-hquinolona(4) son disueltos en 1,7 ml de agua y 1,09 ml de lejía de sosa 2 N y son hidrogenados con hidrógeno
15 en condiciones normales en presencia de níquel Raney. Luego se purifica dos veces con carbón activo, se acidifica a pH 4-5 con ácido acético glacial y se concentra por evaporación. El residuo es recogido con un poco de agua y el producto finamente
20 cristalino, no disuelto, es separado por centrifugación. Se pone en suspensión tres veces con poca cantidad de agua y se separa por decantación. Finalmente se obtienen 0,12 g de 1-etil-7-amino-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-hquinolona(4) de punto de descomposición 246-250°C.

Ejemplo 4.

25 1-etil-7-acetilamino-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-hquinolona(4)

0,5 g de 1-etil-7-amino-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno/1,2-hquinolona(4) son calentados a ebullición a reflujo

durante 20 horas con 10 ml de anhídrido de ácido acético. Después del enfriamiento se concentra por evaporación y el residuo de concentración por evaporación (0,55 g) se pone en ebullición durante algunos minutos con dimetilformamida. Se obtienen 0,25 g de 1-etil-7-(acetil-amino)-3-carboxi-1,4-dihidro-ciclopenteno-1,2-hquinolona(4) de punto de descomposición 292-303°C. Resulta también el mismo compuesto cuando la solución acidificada con ácido acético glacial en el Ejemplo 3 no es sometida directamente a tratamiento, sino que esta solución es dejada reposar a la temperatura ambiente durante largo tiempo (por ejemplo 3 semanas) y luego se la somete a tratamiento de modo análogo al Ejemplo 3.

Ejemplo 5.

1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-metilsulfonil-ciclopenteno-1,2-hquinolona(4)

1,45 g de 1-etil-3-carboxi-7-cloro-1,4-dihidro-ciclopenteno-1,2-hquinolona(4) son disueltos en 25 ml de dimetilsulfóxido y se añaden en porciones a la temperatura ambiente 2,55 g de metilsulfinato de sodio en el espacio de 30 minutos. Se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente, se vierte a continuación en 300 ml de agua, se deja reposar durante algún tiempo a aproximadamente 5°C y se filtra con succión. Se obtienen 1,4 g de 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-metilsulfonil-ciclopenteno-1,2-hquinolona(4) de punto de descomposición 238-240°C.

Ejemplo 6.

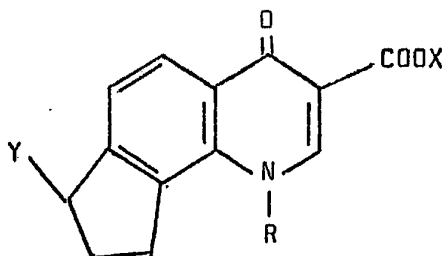
1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-metilmercepto-ciclopenteno-1,2-hquinolona(4)

100 mg de 1-etil-3-carboxi-7-cloro-1,4-dihidro-ciclopenteno
[1,2-h]quinolona(4) son disueltos en 1,5 ml de dimetilsulfóxido
y se incorporan 240 mg de metilmercaptida de sodio, en porcio-
nes, en el espacio de 5 minutos, a la temperatura ambiente. Se
5 continúa agitando durante 2 horas más a la temperatura ambiente
y luego se precipita con ácido clorhídrico semiconcentrado. Se
obtienen 35 mg de 1-etil-3-carboxi-1,4-dihidro-7-metilmercapto-
ciclopenteno[1,2-h]quinolona(4) de punto de fusión 106-112°C.

-- N O T A --

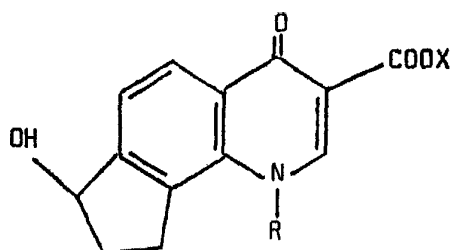
10 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopenteno-quinolona de la fórmula general I



(I)

15 en la que R representa un radical alcohilo saturado o insatu-
rado; X representa hidrógeno o un radical alcohilo; e Y repre-
senta un radical halógeno, azido, alcoholmercapto, alcoholsul-
fonilo o nitrilo o una agrupación amino, caracterizado porque
se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



(II)

en la que R y X tienen los significados arriba mencionados, con agentes de halogenación usuales, y en el compuesto halogenado obtenido se intercambia en caso deseado el átomo de halógeno, de modo usual, por otro radical Y, y/o se transforman en sales farmacológicamente compatibles.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CICLOPENTENO-QUINDLONA.

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

Madrid, 21 NOV. 1974