

439 490



PATENTE DE INVENCION

Case 4-8063/1+2/B.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE  
ACIDO QUINOLINACETICO.-

---

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

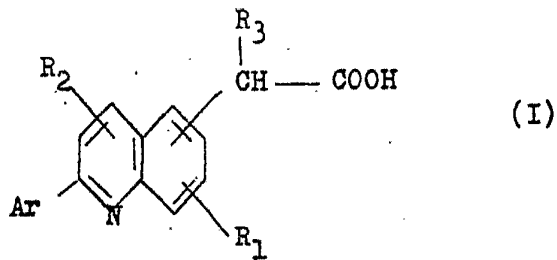
---

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 empleo.

5.



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



10. 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 o trifluormetilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientes entre sí, significan hidrógeno o un grupo alquilo inferior, los ésteres y amidas de estos ácidos carboxílicos o las sales de tales compuestos, así como a procedimientos para su obtención.

15.

20. 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 designados contienen, en primer lugar, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

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

30. 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-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
5. piridilo, por ejemplo, los grupos 2-, 3- o 4-piridilo, o los grupos tienilo, tales como los grupos 2- o 3-tienilo. Un grupo fenilo o un grupo heteroaromático puede contener, en caso
10. 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, o átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor, cloro, bromo o iodo, grupos
15. 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 o di-isobutilamino, o grupos alcancilo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino o pivaloilamino.
- 20.

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

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

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



arriba, además, los ácidos hidroxámicos.

5. 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.

10. 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, dietanolamina, 2-dimetilaminoetano, trimetilamina o 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.

15.

20.

25. 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- o alqueno inferior-mono- o -dicarboxílicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por hidroxilo, oxo o fenilo, por ejemplo, el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico,

30.



5. cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, pirúvico o fe-  
nilacético, los ácidos benzoicos, en caso dado sustituidos,  
por ejemplo, por amino o hidroxí, por ejemplo, el ácido ben-  
zoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, sali-  
cílico, aminosalicílico, además, el ácido embónico o nicoti-  
nico, así como los ácidos alcano inferior- o alqueno inferior-  
sulfónicos sustituidos, tales como el ácido metanosulfónico,  
etanosulfónico, hidroxietanosulfónico y etilensulfónico, o,  
10. los ácidos bencenosulfónicos en caso dado sustituidos, por  
ejemplo, por halógeno, alquilo inferior, tales como el ácido  
bencenosulfónico, el ácido halogenobencenosulfónico y el áci-  
do toluenosulfónico.

15. Los compuestos de la presente invención poseen valio-  
sas propiedades farmacológicas, especialmente una eficacia  
anti-inflamatoria y analgética, así como un índice terapéuti-  
co 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. pharmakol. Acta*  
25, 156 (1967) en el que los compuestos de la presente inven-  
20. ción, en administración peroral de unos 10 a 100 mg/kg, tie-  
nen un efecto demostrable.

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

30. Los compuestos de la presente invención se pueden  
emplear, por lo tanto, como medios analgéticos, especialmente  
de eficacia antiinflamatoria, en primer lugar para el trata-  
miento de fenómenos artríticos. Se pueden emplear, asimismo

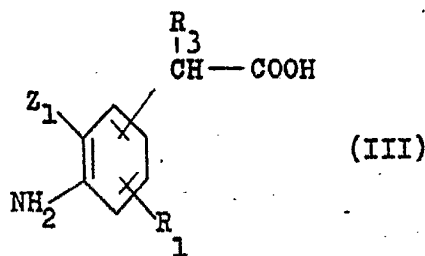


como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos farmacológicamente activos.

5. 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 trifluormetilo, un grupo tienilo o piridilo, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o 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-hidróxi, así como las sales de estos compuestos.

10. 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.

15. Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en si conocidos, dondensando un derivado de anilina de fórmula



25. 30.



- o un éster o amida del mismo respecto al grupo carboxilo, con un compuesto de fórmula  $Ar-Z_2$  (IV) en las que  $Z_1$  y  $Z_2$  significan restos que junto con el resto anilina son capaces de formar el anillo de quinolina deseado, y, si se desea, un compuesto obtenido, dentro del margen definido, se transforma en otro compuesto de la invención.
5. Así, un compuesto de fórmula III, donde  $Z_1$  significa un átomo de hidrógeno, se puede condensar con un compuesto de fórmula IV, donde  $Z_2$  significa un resto de fórmula  $-CH=C(R'_2)-C(R''_2)=O$  (IVa), donde uno de los grupos  $R'_2$  y  $R''_2$  significa hidrógeno, el otro corresponde a la definición de  $R_2$  bajo la fórmula I, según el método de Doebner y Miller. La condensación se efectúa ventajosamente en presencia de ácidos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico, oxiácidos, tales como ácido fosfórico o ácido sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes, tales como ácidos alquilo inferior- o bencenosulfónicos, en caso dado sustituidos, tales como ácido toluenosulfónico o ácido trifluormetanosulfónico, además, de ácidos Lewis, tales como por ejemplo, haluros, por ejemplo, del zinc, además, del boro, aluminio, titanio, estaño, fósforo, antimonio y hierro, tales como cloruro de zinc, además, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, pentacloruro de fósforo o de antimonio o tricloruro de hierro. La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un agente de oxidación, tal como de un compuesto nitro orgánico, por ejemplo, de un nitrobenzoceno, en caso dado sustituido, tal como nitrobenzoceno o ácido o-nitrobenzoico, de una sal de metal de transición con elevado grado de oxidación, por ejemplo, de una sal férrica, tal como ferricloruro, de un ácido oxidante, tal como ácido arsénico,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



o de un halógeno, tal como iodo. Se trabaja preferentemente bajo ausencia de un diluyente o en un agente de condensación líquido como disolvente, y a temperatura más elevada, por ejemplo, entre unos 50° y 250°C.

5. Según otra variante del procedimiento se pueden obtener los compuestos de la presente invención condensando, según el método de Friedländer, un compuesto de fórmula III, donde  $Z_1$  significa un grupo de fórmula  $-COR_2^I$  (IIIb), con un compuesto de fórmula IV, donde  $Z_2$  significa un grupo de fórmula  $-COCH_2R_2''$  (IVb), donde uno de los grupos  $R_2^I$  y  $R_2''$  significa hidrógeno y el otro corresponde a la definición de  $R_2$  bajo la fórmula I. Como agente de condensación se emplean los agentes ácidos mencionados bajo la condensación de Doebner-Miller, ventajosamente bajo ausencia de un diluyente, o en un exceso del agente de condensación líquido como disolvente. Se trabaja preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo, entre unos 50 - 250°.
- 10.
- 15.
20. Según una ulterior variante del procedimiento se pueden obtener los compuestos de la presente invención condensando, según el método de Kulisch un compuesto de fórmula III, donde  $Z_1$  significa un grupo de fórmula  $-CH_2-R_2^I$  (IIIc), con un compuesto de fórmula IV, donde  $Z_2$  significa el resto de fórmula  $-C(=O)-C(R_2'')=O$  (IVc) donde uno de los grupos  $R_2^I$  y  $R_2''$  significa hidrógeno, el otro corresponde a la definición de  $R_2$  bajo la fórmula I. La condensación se puede efectuar en presencia de los agentes ácidos mencionados bajo la condensación de Doebner-Miller, ventajosamente empleando, sin embargo, bases fuertes como catalizadores, por ejemplo, las bases fuertes más arriba mencionadas, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos o los alcoholatos alcalinos, tales como los alcalinalca-
- 25.
- 30.



5. nolatos inferiores, por ejemplo, hidróxido potásico o etanolato potásico. La condensación ácida se efectúa ventajosamente sin disolvente o en un medio de condensación líquido, como disolvente, la condensación básicamente catalizada preferentemente en un disolvente, por ejemplo, en agua o en disolventes orgánicos, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol, además, en disolventes esterosos, tales como etilenglicol-alquilo inferior-ésteres, por ejemplo, etilenglicol-monometil-éter, preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo, entre unos 50 y 250°.

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

15. 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, oxiácidos, tales como ácido sulfúrico, ácidos bencenosulfónicos en caso dado sustituidos, tales como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, así como agentes disociadores de agua,
20. tales como dialquilo inferior o dicitcloalquilocarbondiimidias, tal como dicitclohexilcarbodiimida, o de compuestos diazóticos, tales como diazoalcanos inferiores, por ejemplo, diazometano, además, mediante tratamiento con medios de halogenización adecuados, tal como haluros tienfílicos, por ejemplo, cloruro tienfílico, o haluros del fósforo u oxihaluros del fósforo,
25. por ejemplo, el cloruro u oxiclорuro, transformar en haluros de ácido.

30. 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 re-



5. esterizar a otros ésteres con alcoholes en presencia de medios ácidos o alcalinos, tales como ácidos minerales o ácidos complejos de metal pesado, tales como carbonatos o alcoholatos de metal alcalino. Mediante tratamiento con amoniaco o aminas correspondientes se pueden transformar los ésteres en amidas.

10. Los haluros de ácido obtenidos se pueden transformar por tratamiento con alcoholes, así como amoniaco 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 ésteres, haluros o amidas.

15. 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, o hidróxidos de metal alcalino.

20. Las sales o ésteres obtenidas, donde  $R_3$  significa hidrógeno, se pueden alquilar en la posición 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, o con ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, por ejemplo, ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como los ácidos alcano inferior-sulfónicos,

25.  
30.



5. en caso dado sustituidos por halógeno, por ejemplo, el ácido metanosulfónico o el ácido trifluor- o triclorometanosulfónico, o 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 o el ácido p-bromobencenosulfónico.

10. La alquilación se efectúa ventajosamente en presencia de una base, tal como de un alcoholato, por ejemplo, de un alcanolato inferior de metal alcalino, por ejemplo, etilato 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, 15. por ejemplo, de una dialquilo inferior-amida de metal alcalino, tal como diisopropilamida de litio, o de un compuesto orgánico de metal alcalino, por ejemplo, sodio trifenilmetílico, además de una base de nitrógeno orgánica fuerte, tal como de un alcanolato inferior tetra-alquilo inferior-amónico, tal como 20. metilato tetra-n-butilamónico.

Ventajosamente se trabaja en presencia de un disolvente orgánico, con alcanolatos inferiores preferentemente en los alcoholes inferiores correspondientes, con las otras bases mencionadas, por ejemplo, en líquidos eterosos, tal como 25. en dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dietiléter, en etilenglicoldialquilo inferior-éteres, tal como etilenglicol-dimetiléter, éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos, tales como benceno o tolueno, dialquilo inferioramidas de ácidos alcano inferior, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, y sulfóxidos, por ejemplo, dialquilo 30.



inferior-sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetilico. La alquilación directa se efectúa ventajosamente a temperaturas entre 0 y 120°C.

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

10. Además, un grupo nitro se puede introducir en el resto aromático Ar, por ejemplo, por tratamiento con ácido nítrico o con sales de nitrato bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido sulfúrico o bien ácido trifluoroacético. En un compuesto nitro obtenido, el grupo nitro se puede reducir al grupo amino, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado o con agentes de reducción químicos (hidrógeno nascente).

15. 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, o anhídridos de ácidos y así transformar en compuestos con grupos amino secundarios o terciarios o 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
- 20.
- 25.
- 30.



de cobre-II o bién un alcohol inferior, preferemente bajo condiciones neutras o débilmente ácidas o alcalinas, se pueden transformar en los correspondientes compuestos de hidroxí, halógeno o bién alcoxi inferior.

5. En los productos fenólicos obtenidos se pueden ete-  
rar los grupos hidroxí fenólicos, por ejemplo, empleando los  
correspondientes fenolatos de metal, tal como de metal alcali-  
no, mediante tratamiento con ésteres reactivos de alcoholes  
inferiores, tales como haluros, sulfatos o sulfonatos de alqui-  
lo inferior, así como de compuestos diazóticos, tales como diaze  
10. alcans inferiores. los fenoléteres obtenidos se pueden diso-  
ciar, por ejemplo, por tratamiento con ácidos fuertes o sales  
ácidas, tales como ácido bromhídrico y ácido acético, así como  
hidrocloruro de piridina.
15. Un ácido libre obtenido se puede transformar en  
una sal, en forma en si conocida, por ejemplo, por reacción  
con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un agente  
formador de sal, tal como amoniaco, una amina o un hidróxido,  
carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino o alcalino-  
20. térreo. Las sales amónicas o de metal, así obtenibles, se  
pueden transformar en el ácido libre mediante tratamiento con  
un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o  
ácido acético, hasta alcanzar el pH necesario.
25. 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 compues-  
to libre mediante tratamiento con una base, por ejemplo, un  
30. hidróxido de metal alcalino, amoniaco o un intercambiador de



iones hidroxí.

5. 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 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 o las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

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

15. 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 o de neutralización, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno, bajo enfriamiento o calentamiento y/o bajo presión más elevada.

20. La invención se refiere también a aquellas modificaciones del procedimiento de arriba según las cuales un com-

25. 30.



5. puesto 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.
10. Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden administrar peroral, rectal o parenteralmente. Formas de unidad de dosificación adecuadas, tales como grageas, 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.
15. 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 materiales de carga sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, 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 celulosa o gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles y se forman tabletas o nucleos de grageas.
20. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar que, por ejemplo, pueden contener además goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas de disolventes. A estos revestimientos se les pueden
- 25.
- 30.



- agregar colorantes, por ejemplo; para caracterizar las distintas dosis de sustancia activa. Como ulteriores formas de unidad de dosificación orales son adecuadas las cápsulas duras de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas, de gelatina y un reblandecedor, tal como glicerina. Las primeras contienen la sustancia activa preferentemente como granulado en mezcla con lubricantes, tal como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores, tales como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se encuentra la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose haber agregado asimismo estabilizadores. 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 a base de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo, 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 administración parenteral, especialmente intramuscular o intravenosa, contienen, por ejemplo, un compuesto de fórmula 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, o una solución acuosa de una sal hidrosoluble, farmacéuticamente aceptable, de un ácido libre comprendido bajo la fórmula general I.

30.

Como ulteriores formas de aplicación entran en con-



sideración, por ejemplo, las lociones, tinturas y ungüentos para aplicación percutánea, preparados con los adyuvantes usuales.

Las siguientes instrucciones explican con más detalle 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.
10. 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 arábiga, 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.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. 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 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.

10. d) 50 g de  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetato de metilo y 1950 g de masa básica de supositorios finamente raspada (por ejemplo, manteca de cacao) se mezclan intimamente 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.

15. 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.

20.

Los productos de partida de fórmula III, donde  $Z_1$  significa hidrógeno, son conocidos o se pueden obtener en forma análoga a los compuestos conocidos.

25. Los productos de partida de fórmula IIIb se pueden obtener en forma en sí conocida. Convenientemente se preparan in situ por reacción de una anilina de fórmula III, donde  $Z_1$  significa hidrógeno, con un ácido carboxílico, tal como el ácido fórmico o acético, o un derivado funcional reactivo de los mismos, por ejemplo, un formiato de alquilo inferior, tal como formiato de etilo, o acetoanhidrido, preferentemente en

30.



presencia de uno de los catalizadores ácidos de arriba.

5. En esta variante de la reacción se calienta, por ejemplo, una anilina de fórmula III con ácido fórmico a una temperatura superior a 100°C, se agrega entonces el compuesto de fórmula IV, donde Z<sub>2</sub> significa un grupo de fórmula IVb, tal como el grupo acetilo y, preferentemente, un agente de condensación, tal como, por ejemplo, cloruro de zinc, y se calienta a unos 200° hasta terminar la condensación.

10. 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.

Ejemplo 1

15. A una mezcla de 38 g de ácido p-aminofenilacético, 71 g de ácido arsénico y 300 cc de ácido fosfórico se gotean 45 cc de aldehído cinámico. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 120°, después se agregan 50 cc de ácido polifosfórico y nuevamente se agita durante 16 horas a 110-120°.

20. La mezcla de reacción se enfría a 0°, primeramente con lejía sódica 2-n y después con carbonato sódico sólido se ajusta a un pH de 5 - 6. Esta suspensión se extrae con acetato de etilo, después se extraen las fases orgánicas 6 veces, cada una con 50 cc de ácido clorhídrico 1-n. Los extractos ácido

25. clorhídricos se reúnen y se mezclan con algunas puntas de espátula de nitrato de sodio. La solución se deja reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se ajusta mediante adición de carbonato sódico y empleando un medidor del pH a un pH de 5,6. Esta solución se extrae con acetato

30. de etilo, las capas orgánicas se lavan con agua, se seca



- sobre sulfato sódico y se evapora. Como residuo se obtiene el ácido 2-fenil-6-quinolinacético en bruto del p.f. 176 - 179° (en metanol-pentano). En forma análoga se obtiene el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético del ppf. 161 - 162° (en etanol-agua), 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 - 173° (en cloroformo), y el ácido 2-(2-tienil)-6-quinolinacético, cuyo punto de fusión, después de recristalizar en acetona-éter de petróleo es de 172°.

#### Ejemplo 2

- Una mezcla, compuesta de 1,9 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 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. 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, el  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacetato de metilo del ppf. 87 - 89° (en éter), y el 2-(p-clorofenil)-6-quinolinacetato de metilo del p.f. 119 - 121°.



Ejemplo 3

5. Una mezcla de 30 g de p-aminohidratopato de metilo, 7,7 g de ácido fórmico y 11,4 g de cloruro de zinc se agita durante 2 horas a una temperatura del baño de calentamiento de 160° bajo reflujo. Después se sustituye el refrigerador de reflujo por un codo de destilación. A la mezcla se le agregan 20 g de acetofenona y se agita durante 16 horas a una temperatura del baño de calentamiento de 200°, obteniéndose una reducida cantidad de destilado. Se deja enfriar y el  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacetato de metilo en bruto formado se hidroliza como sigue:

10. A la mezcla de reacción se le agrega una solución de 14 g de hidróxido potásico en 26 cc de agua y 260 cc de etanol y la mezcla se agita, bajo calentamiento hasta que se haya formado una suspensión igualada. El precipitado blanco se separa por succión y el filtrado se hierve durante 3 horas bajo reflujo. Después se evapora la solución hasta sequedad. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se trata con carbón activo, se acidifica a un pH de 6 y se extrae con acetato de etilo. Mediante secado y concentración por evaporación se obtiene el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético en bruto. Después de ulterior limpieza por cromatografía y recristalización en etanol-agua se encuentra el p.f. en 163°.

15. En forma análoga se obtiene de 2-acetiltiofeno, p-aminohidratopato de metilo y ácido fórmico el ácido  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacético del p.f. 171 - 173° (en cloroformo).

Ejemplo 4

20. Acido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolínico (2,77 g) se



disuelve en 10 cc de lejía sódica l-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°.

5.

Ejemplo 5

Una mezcla de 35,8 g de p-aminohidratropato de metilo y 20,5 g de anhídrido acético se mezcla con 12 g de ácido acético glacial y 13,7 g de cloruro de zinc. Esta mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 150°. Después se gottean a 100°, bajo agitación, en el plazo de 10 minutos 25,3 g de 2-acetiltiofeno. El refrigerador de reflujo se sustituye por un codo de destilación y la mezcla de reacción se sigue agitando durante 20 horas a 185°. La mezcla de reacción se mezcla entonces a 150° con cloroformo, se mantiene breve tiempo bajo reflujo y después se separa por succión. El residuo de filtración se extrae aún dos veces en cloroformo y el producto succionado se reparte entonces entre solución concentrada de amoníaco y acetato de etilo. Las soluciones clorofórmicas y la solución de acetato de etilo se reúnen y se evapora. El residuo, el 4,  $\alpha$ -dimetil-2-(2-tienil)-6-quinolinacetato de metilo en bruto se mantiene para completar la saponización con 22,5 g de hidróxido potásico, 600 cc de etanol y 33,3 cc de agua durante 5 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se disuelve en 700 cc de agua, la solución acuosa se lava con éter y se reúne con la solución de amoníaco arriba obtenida. La solución obtenida se ajusta a un pH de 5 y se extrae con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo se extraen varias veces con ácido clorhídrico l-n. Los extractos ácido clorhídricos se ajustan a un pH de 6, se extrae con

10.

15.

20.

25.

30.



5. acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo se extraen varias veces con ácido clorhídrico 1-n. Los extractos ácido clorhídricos se ajustan a un pH de 6, se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se reúne, se seca y se evapora. Del residuo se obtiene, después de recrystalizar en metanol, el ácido 4,  $\alpha$ -dimetil-2-(2-tienil)-quinolinacético del p.f. 228 - 229°.

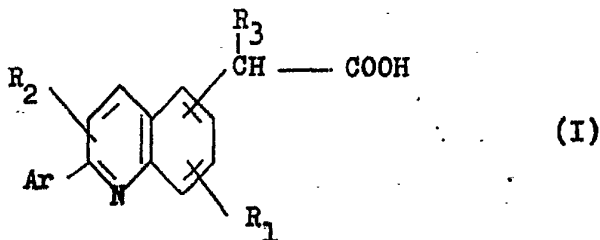
NOTA

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones en detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que

15. 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 y 1230/73 de 29 de enero de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye

20. la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE COMPUESTOS DE ACIDO QUINOLINACETICO; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido quinolinacético de fórmula:



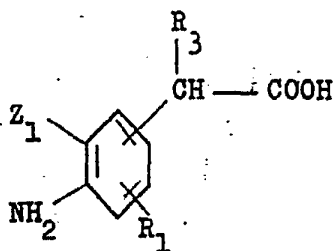
30.  
*[Handwritten signature]*



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 quinolínicco es un átomo de carbono, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o 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 o las sales de estos compuestos, caracterizado porque un derivado de anilina de fórmula

5.

10.



15.

o un éster o una amida del mismo, respecto al grupo carboxilo se condensa con un compuesto de fórmula Ar-Z<sub>2</sub> (IV), donde los restos Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> significan restos que con el resto de anilina son capaces de formar el anillo de quinolina deseado y, si se desea, un compuesto obtenido, dentro del margen definido, se transforma en otro 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.

20.

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula III, donde Z<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, se condensa con un compuesto de fórmula IV, donde Z<sub>2</sub> significa un resto de fórmula -CH=C(R<sub>2</sub>)-C(R<sub>2</sub>')=O, donde uno de los grupos R<sub>2</sub>' y R<sub>2</sub>' significa

30.



hidrógeno, el otro corresponde a la definición de  $R_2$  en la reivindicación 1.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula III, donde  $Z_1$  significa el grupo de fórmula  $-COR_1^I$ , se condensa con un compuesto de fórmula IV, donde  $Z_2$  significa el grupo de fórmula  $-COCH_2R_2^II$ , donde uno de los grupos  $R_1^I$  y  $R_2^II$  significa hidrógeno y el otro corresponde a la definición de  $R_2$  en la reivindicación 1.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula III, donde  $Z_1$  significa el grupo  $CH_2R_1^I$ , se condensa con un compuesto de fórmula IV, donde  $Z_2$  significa el grupo  $-CO-C(R_2^II)=O$ , donde uno de los grupos  $R_1^I$  y  $R_2^II$  significa hidrógeno y el otro corresponde a la definición de  $R_2$  en la reivindicación 1.

15. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque los ésteres o amidas obtenidos se hidrolizan a los ácidos libres.

20. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque en un compuesto obtenido con grupo carboxi libre éste se transforma en un grupo carboxi esterizado.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque un ácido carboxílico o un éster del mismo obtenido se transforma en una amida.

25. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, 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.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 7, 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 éster, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

- 5. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sales o de derivados reactivos.
- 10. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, 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, hidróxi, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro, amino, dialquilo inferior-amino, alcancilo inferior-amino, o 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- o dialquilo inferior-amidas, ácidos hidroxámicos o las sales de estos compuestos.
- 15. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, 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  $-CH(R_3)COOH$  y  $R_2$  asumen la posición 6 y el otro la posición 8 y el grupo  $R_2$  la posición 4, los ésteres de alquilo inferior con 4 átomos de carbono como máximo,
- 20.
- 25.
- 30.

30  
*[Handwritten signature]*



las amidas insustituídas y las amidas N-hidroxi-sustituídas de los mismos, así como las sales de estos compuestos.

5. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde Ar significa un grupo fenilo, en caso de ser sustituido por fluor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo, o un grupo tienilo,  $R_1$  significa hidrógeno,  $R_2$  significa hidrógeno o metilo en la posición 4 y  $R_3$  significa hidrógeno metilo, y donde el grupo  $-CH(R_3)COOH$  se encuentra en la posición 6 los ésteres de metilo de estos ácidos y sus sales con bases.
10. 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido 2-fenil-6-quinolinacético, o las sales del mismo.
15. 15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-fenil-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.
20. 16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.
25. 17.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-(p-fluorfenil)-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.
30. 18.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido  $\alpha$ -metil-2-(2-tienil)-6-quinolinacético, su éster de metilo o las sales del mismo.

*Handwritten signature*



19.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(p-clorofenil)-6-quinolinacético o las sales del mismo.

5. 20.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(p-fluorofenil)-6-quinolinacético o las sales del mismo.

21.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(2-tienil)-6-quinolinacético o las sales del mismo.

10. 22.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11 - 13, caracterizado porque se prepara el ácido 4, $\alpha$ -dimetil-2-(2-tienil)-6-quinolinacético.

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

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

17 NOV. 1975

Madrid,

CIBA-GEIGY A.G.-

J. GOMEZ ACEBO Y COMPAÑIA  
S. de Hechados L. G. G. de Foradades