

441.341

27 SET. 1973

P.- 61.300

1/515-We/mv

Int. Cl. <sup>2</sup> C 07 D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

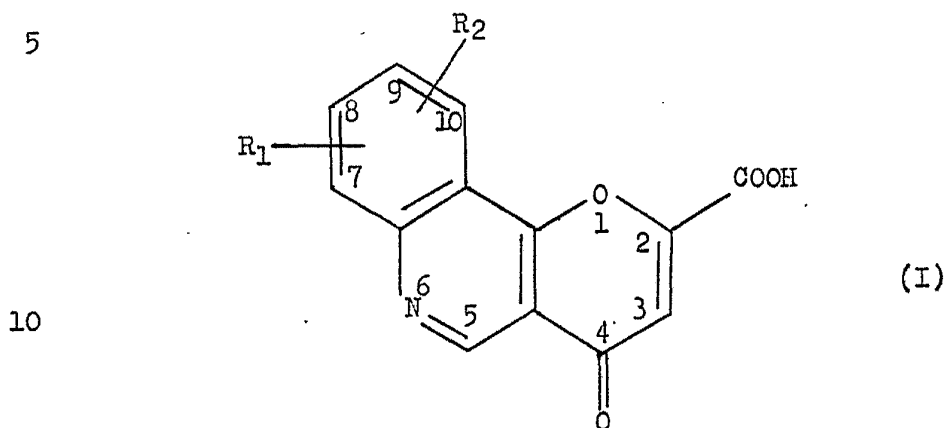
A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana.

establecida en D-6507 Ingelheim am Rhein, República  
Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
4-OXO-4H-PIRANO-[3,2-c]-QUINOLEIN-2-CARBOXILICOS".

La invención se refiere a nuevos ácidos  
 4-oxo-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílicos de  
 la fórmula general

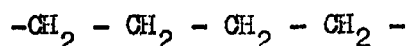


y a sus sales.

En esta fórmula

15  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, signifi-  
 can un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un gru-  
 po alcohol con 1-4 átomos de carbono, el grupo  
 fenilo, el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi o al-  
 cohilmercapto con 1-3 átomos de carbono, el gru-  
 20 po hidroxicarbonilo, el radical  $-N \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , signifi-  
 ficando  $R_3$  y  $R_4$  radicales alcohol con 1-4 átomos  
 de carbono, o formando conjuntamente con el áto-  
 mo de nitrógeno, un anillo de piperidina o un ani-  
 25 llo de morfolina, eventualmente sustituido con

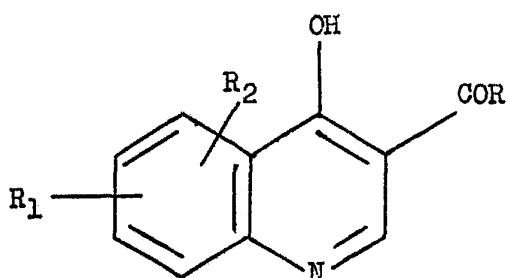
un grupo metilo o con un grupo fenilo, o  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan conjuntamente uno de los grupos



5 con fijación de las valencias libres en posición  
orto una con respecto a la otra, o el grupo me-  
tilendioxi.

La invención se refiere además a un procedi-  
miento para la preparación de los nuevos compuestos  
10 de la fórmula general I, por condensación de una 3-acil-  
-4-hidroxi-quinoleína adecuadamente sustituida, de la  
fórmula general

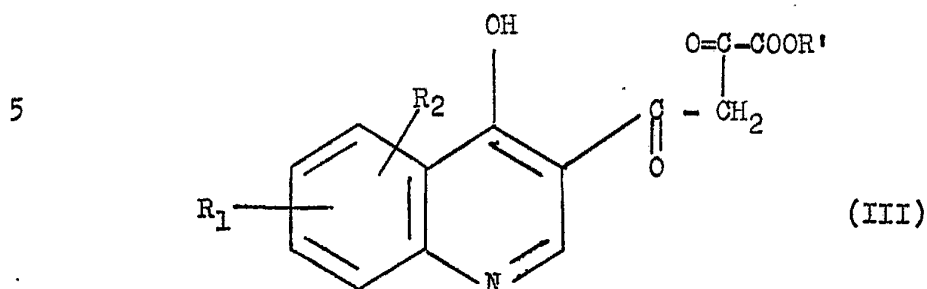
15



20

(R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indicados y R  
representa un radical alcohilo inferior) con un éster  
de ácido oxálico, por subsiguiente cierre de anillo y  
25 eventualmente por saponificación simultánea del compues

to intermedio formado de la fórmula



10

(R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indicados, y R' significa un grupo alcohol inferior).

Esta reacción transcurre en presencia de sodio o potasio metálicos, y también en presencia de amida de sodio, hidruro de sodio o butilato terciario de potasio, en un disolvente orgánico indiferente, tal como un alcohol, tolueno, tetrahidrofurano o dioxano, formándose primero la sal de sodio de la quinoleína de la fórmula II, y transformándose ésta con el éster de ácido oxálico, con calentamiento, en el compuesto de la fórmula III. El cierre de anillo de un compuesto de la fórmula III se realiza por medio de ácidos minerales, de preferencia por medio de ácido acético glacial/ácido clorhídrico concentrado, con calentamiento.

25

No es indispensablemente necesario aislar el

compuesto de la fórmula III; con igual éxito se puede utilizar directamente para el cierre de anillo la solución de reacción que contiene el compuesto de la fórmula III.

5                   Eventualmente, los productos finales de la fórmula general I así obtenidos, pueden ser transformados en sus sales. Para ello el ácido es disuelto o suspendido en agua y se añade la base deseada hasta que se haya alcanzado un valor del pH de 7. La solución re  
10                   sultante de la sal es preferentemente liofilizada, puesto que en el caso de la concentración por evaporación el producto final se descompone en ciertos casos.

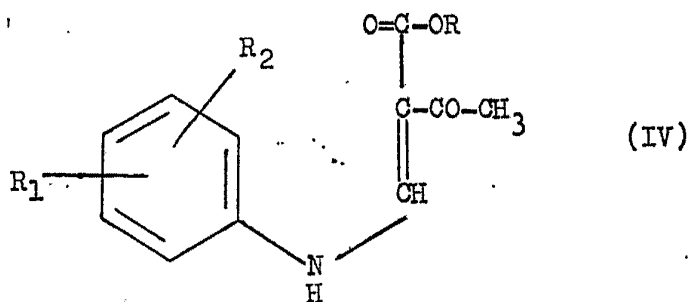
15                   Las sustancias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de una anilina adecuadamente sustituida con un éster  
20                   2-etoxi-metilenacetoacético, con calentamiento, eventualmente bajo presión reducida, y por posterior cierre de anillo del compuesto formado de la fórmula general

20

25

9-9-75

5



10 (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R tienen los significados antes mencionados) en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como difeniléter, tetralina, difenilo o un hidrocarburo aromático clorado.

15 De acuerdo con el procedimiento indicado se pueden obtener, por ejemplo, los siguientes productos finales, eventualmente en forma de sus sales:

ácido 4-oxo-7-metoxi-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílico,

20 ácido 4-oxo-7-metil-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-7-metilmercapto-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-7-fenil-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílico,

25 ácido 4-oxo-7-piperidino-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-

- 2-carboxílico,  
ácido 4-oxo-7-morfolino-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,  
5 ácido 4-oxo-8-hidroxi-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-  
-carboxílico,  
ácido 4-oxo-8-metoxi-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-  
-carboxílico,  
ácido 4-oxo-8-metilmercapto-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quino-  
leín-2-carboxílico,  
10 ácido 4-oxo-8-cloro-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-  
-carboxílico,  
ácido 4-oxo-8-metil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-  
-carboxílico,  
15 ácido 4-oxo-8-etil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-car  
boxílico,  
ácido 4-oxo-8-fenil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-car  
boxílico,  
ácido 4-oxo-8-dimetilamino-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,  
20 ácido 4-oxo-9-metoxi-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-  
-carboxílico,  
ácido 4-oxo-9-metil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-car  
boxílico,  
25 ácido 4-oxo-8,9-dimetil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-8-cloro-9-metil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quino-  
leín-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-9-etil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-car-  
boxílico,

5 ácido 4-oxo-9-isopropil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-9-n-butil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-  
-carboxílico,

10 ácido 4-oxo-9-metilmercapto-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-9-flúor-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-car-  
boxílico,

ácido 4-oxo-9-cloro-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-car-  
boxílico,

15 ácido 4-oxo-9-fenil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-car-  
boxílico,

ácido 4-oxo-9-hidroxicarbonil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quino-  
leín-2-carboxílico,

20 ácido 4-oxo-9-di(n-butil)-amino-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -qui-  
noleín-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-9-(4-metilpiperidino)-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -  
-quinoleín-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-9-morfolino-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,

25

ácido 4-oxo-9-(4-fenilpiperidino)-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -  
-quinoleín-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-8,10-dimetoxi-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quino-  
leín-2-carboxílico,

5 ácido 4-oxo-8,10-dimetil-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-carboxíli-  
co,

10 ácido 4-oxo-4H-benzo- $\overline{[f]}$ -pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico,

ácido 7,8,9,10-tetrahidro-1-oxo-1H-benzo- $\overline{[h]}$ -pirano-  
- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-3-carboxílico,

ácido 1-oxo-1H-benzo- $\overline{[h]}$ -pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-3-  
-carboxílico,

15 ácido 4-oxo-8,9-dioximetilen-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quino-  
leín-2-carboxílico,

Los nuevos compuestos, en especial el ácido  
4-oxo-7-metoxi-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-carboxíli-  
lico y el ácido 4-oxo-8-metil-mercapto-4H-pirano-  
20 - $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-carboxílico, así como sus sales  
por adición de ácido poseen sobresalientes propieda-  
des antialérgicas. En especial pudo ser comprobado pa-  
ra el ácido 4-oxo-7-metoxi-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-  
-2-carboxílico que, en el modelo de asma de monos, in-  
25 hibe la elevación de la resistencia de las vías respi

ratorias de 50% a 6%. A ello se añade la toxicidad ex-  
traordinariamente pequeña de los compuestos según la  
invención. Por ejemplo, para el ácido 4-oxo-7-metoxi-  
-4H-pirano-[3,2-g]-quinoleín-2-carboxílico, tanto por  
5 vía oral como por vía intravenosa, ésta es superior  
a 2000 mg/kg (en ratones). Por consiguiente los com-  
puestos según la invención pueden ser utilizados para  
el tratamiento de asma alérgica, de fiebre de heno,  
de urticaria, de eczemas, de dermatitis atópicas y de  
10 otras enfermedades alérgicas.

Para la utilización en la terapia, las sus-  
tancias activas según la invención son mezcladas con  
los materiales de carga o excipientes, agentes exten-  
dedores, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, es-  
15 pesantes, o diluyentes farmacéuticos habituales, con  
disolventes o agentes inductores de la disolución o  
con agentes para la consecución de un efecto de libe-  
ración retardada, que permiten una administración por  
vía enteral o parenteral. Como formas de preparados  
20 farmacéuticos entran en consideración, por ejemplo,  
tabletas, grageas, píldoras, cápsulas, soluciones, sus-  
pensiones, pomadas, polvos, tinturas, soluciones pa-  
ra inyección o aerosoles, pudiendo ser añadidos, ade-  
más de las nuevas sustancias activas, también agentes  
25 de conservación o de estabilización, emulsionantes,

sustancias tampón, etc. Los preparados farmacéuticos deben contener por lo general 5-50 mg por dosis para la administración parenteral y para la inhalación, o 50-500 mg por dosis para la administración oral.

5 Los siguientes ejemplos sirven para explicar con más detalle la invención:

Ejemplo 1

10 Sal de etanolamina de ácido 4-oxo-7-metoxi-4H-pirano-3,2-c7-quinoleína-2-carboxílico.

15 18 g de sodio son calentados con agitación y a reflujo en 330 ml de etanol. Después del enfriamiento, se añaden 15 g de 3-acetil-4-hidroxi-8-metoxiquinoleína y 27 g de oxalato de dietilo en 430 ml de etanol, y la mezcla se calienta durante 30 minutos a reflujo.

El producto obtenido después del enfriamiento y de la filtración se seca a 70°C bajo vacío durante la noche.

20 El producto de condensación de la fórmula III así obtenido ( $R_1 = OCH_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $R' = C_2H_5$ ) se calienta durante 3 horas a reflujo en una mezcla de 190 ml de ácido acético glacial y 85 ml de ácido clorhídrico al 37 por ciento. Después del enfriamiento y de la separación de las sales inorgánicas, el producto filtrado se vierte sobre hielo/agua; el precipitado obtenido se lava

25

con agua, se seca sobre pentóxido de fósforo, se recristaliza en dimetilformamida caliente y se lava con acetona. Se obtienen 6,2 g (33% de la teoría) de ácido 4-oxo-7-metoxi-4H-pirano- $\overline{[3,2-c]}$ -quinoleín-2-carboxílico, que se transforma de modo habitual en su sal de etanolamina.

Punto de fusión: 257°C.


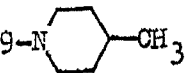


El material de partida puede ser obtenido como sigue:

- 10 a) 93 g de éster 2-etoxi-metilenacetoacético se añaden lentamente, a una temperatura entre 40 y 50°C, a 61,5 g de orto-metoxianilina. A continuación la mezcla se calienta a presión reducida durante 45 minutos a 130°C. Después del enfriamiento se ob-
- 15 tiene el compuesto de la fórmula IV ( $R_1 = H$ ,  $R_2 = o-OCH_3$ ) con un rendimiento de 121 g (91 % de la teoría) de punto de fusión 107-108°C (en hexano/cloroformo).
- 20 b) 300 ml de difeniléter se calientan a aproximadamente 230°C, y a esta temperatura se añaden con agitación 40 g del compuesto anterior. A continuación se eleva la temperatura a 260°C y se la mantiene hasta el término de la reacción. Después del
- 25 enfriamiento, el precipitado se separa por filtra

ción y se lava con éter etílico. Después de cris-  
talización en dimetilformamida caliente, el pro-  
ducto final se filtra de nuevo y se lava con éter.  
Se obtienen 20,4 g (60,6 % de la teoría) de punto  
de fusión 293-294°C.

5

Ejemplo nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
2	H	H	304 - 305
3	H	7-CH <sub>3</sub>	295 - 296
4	H	8-CH <sub>3</sub>	280 - 281
5	H	9-CH <sub>3</sub>	284
6	8-CH <sub>3</sub>	9-CH <sub>3</sub>	279
7	8-CH <sub>3</sub>	10-CH <sub>3</sub>	299,5 - 300,5
8	H	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	288
9	H	9-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	273 - 274
10	H	9-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	279
11	H	9-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	268
12	H	8-OCH <sub>3</sub>	283
13	H	9-OCH <sub>3</sub>	200 - 202
14	8-OCH <sub>3</sub>	10-OCH <sub>3</sub>	308 - 309
15	H	7-SCH <sub>3</sub>	292
16	H	8-SCH <sub>3</sub>	281
17	H	9-SCH <sub>3</sub>	277 - 278

Ejemplo nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
18	H	8-OH	~ 310
19	H	9-F	284 - 285
20	H	8-Cl	289 - 290
21	H	9-Cl	286 - 287
22	8-Cl	9-CH <sub>3</sub>	274
23	H	9-CO <sub>2</sub> H	297 - 300
24	H	8-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	288
25	H	9-N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	276 - 277
26	H	7-N 	~ 190 (x 1/4 H <sub>2</sub> O)
27	H	9-N 	282 - 284
28	H	7-N 	256 - 257
29	H	9-N 	289
30	H	7-fenil	274 - 276
31	H	8-fenil	285
32	H	9-fenil	283

Ejemplo nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión °C
	R <sub>1</sub> y R <sub>2</sub>		
33	8,9-metilendioxi		293 - 295
34	7,8-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		279 - 280
35	7,8-CH=CH-CH=CH-		298
36	9,10-CH=CH-CH=CH-		~ 203

A continuación se dan ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas según la invención:

Tabletas

Composición:

a) ácido 4-oxo-7-metoxi-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílico, como sal de etanolamina	0,100 g
ácido esteárico	0,010 g
glucosa	1,890 g
	2,000 g

b) ácido 4-oxo-9-morfolino-4H-pirano-	
-[3,2-g]-quinoleín-2-carboxílico	0,200 g
ácido esteárico	0,020 g
glucosa	1,780 g
	<hr/>
	2,000 g

5

Los componentes son transformados de modo habitual en tabletas con la composición anteriormente indicada.

Pomadas

10

Composición:	g/100 g de pomada
ácido 4-oxo-7-metoxi-4H-pirano-	
-[3,2-g]-quinoleín-2-carboxílico,	
como sal de etanolamina	2,000
ácido clorhídrico fumante	0,011
pirosulfito de sodio	0,050
mezcla de partes iguales de alcohol	
cetílico y de alcohol estearílico	20,000
vaselina blanca	5,000
aceite de bergamota artificial	0,075
agua destilada hasta	100,000

15

20

Los componentes son transformados en una pomada de modo habitual.

25

9-9-75

### Aerosol para inhalaciones

#### Composición:

5	ácido 4-oxo-7-metoxi-4H-pirano- - <u>3</u> ,2- <u>g</u> -quinoleín-2-carboxílico	1,00 partes
	lecitina de soja	0,20 partes
	mezcla de gases propulsores (Frigen 11, 12 y 114) hasta	100,00 partes

10 El preparado se envasa de preferencia en recipientes de aerosoles con válvula de dosificación, cuya pulsación está dosificada de modo que se entrega una dosis de 5 a 20 mg de sustancia activa. Para las dosis más elevadas del intervalo indicado se utilizan preparados con un contenido mayor de sustancia activa.

15

### Ampollas (soluciones para inyección)

#### Composición:

20	ácido 4-oxo-8-metilmercapto-4H-pirano- - <u>3</u> ,2- <u>g</u> -quinoleín-2-carboxílico, como sal de etanolamina	50,0 partes en peso
	pirosulfito de sodio	1,0 partes en peso
	sal disódica de ácido etilendiamino tetraacético	0,5 partes en peso
25	cloruro de sodio	8,5 partes en peso
	agua bidestilada hasta	1000,0 partes en peso

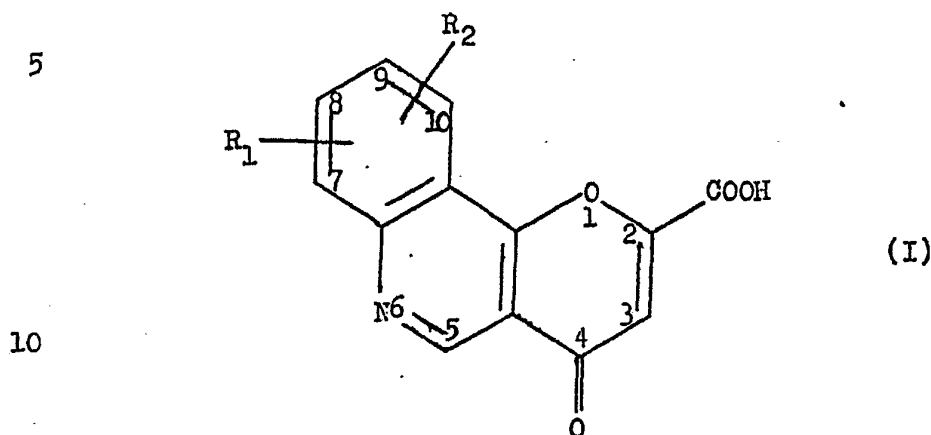
La sustancia activa y las sustancias auxiliares se disuelven en una cantidad suficiente de agua y se llevan a la concentración deseada con la cantidad necesaria de agua. La solución se filtra y se envasa, en condiciones asépticas, en ampollas de 1 ml. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 50 mg de sustancia activa.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 28 de Septiembre de 1974, bajo el Nº P 24 46 497.9, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

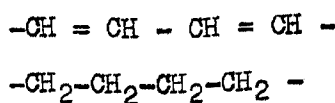
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-oxo-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílicos de la fórmula general



15 en la que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un grupo alcoholo con 1-4 átomos de carbono, el grupo fenilo, el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi o alcoholmercapto con 1 - 3 átomos de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, el radical  $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ , significando  $R_3$  y  $R_4$  radicales alcoholo con 1-4 átomos de carbono, o formando conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo de piperidina o un anillo de morfolina, eventualmente sustituido con un grupo metilo o con un grupo fenilo; o  $R_1$  y  $R_2$  conjuntamente significan uno de los grupos

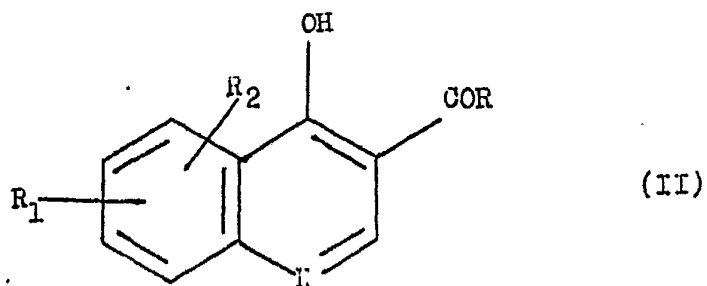
20

25



con fijación de las valencias libres en posición orto una con respecto a la otra, o el grupo metilendioxi, y de sus sales, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general

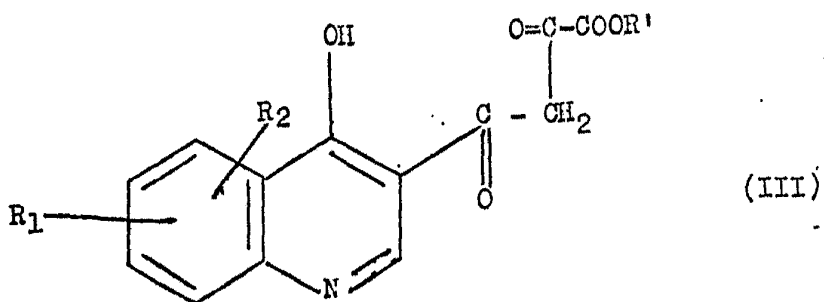
5



10

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes indicados, y R significa un radical alcoholo inferior, se condensa con un éster de ácido oxálico, y el compuesto así obtenido de la fórmula

15



20

25

10-5-76

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes indicados y  $R'$  significa un grupo alcohol inferior, se somete a cierre de anillo de modo habitual, eventualmente con saponificación simultánea, y caso de que se  
5      desea, el compuesto así obtenido de la fórmula general I se transforma de modo conocido en una sal por adición de ácido.

2ª.- Procedimiento para la preparación de  
nuevos ácidos 4-oxo-4H-pirano-[3,2-c]-quinoleín-2-carboxílicos.  
10

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintidós hojas escritas a máquina por una sola cara.  
15

Madrid,, 19. MAY 1976

P.A.

Alberio de  
For R&D

