



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	-		
		22	446 234		
			FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	11644/75		20 de marzo de 1.975		Inglaterra
	42043/75		14 de octubre de 1.975		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D;A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para preparar derivados de ácidos quinolonacéticos

71	SOLICITANTE (S)
	IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.

72	INVENTOR (ES)
	David Robert Brittain, Edward Douglas Brown, Walter Hepworth y Gilbert Joseph Stacey.

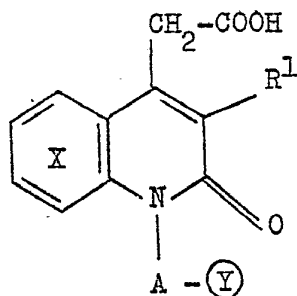
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

BAD ORIGINAL

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ácidos quinolonacéticos que tienen propiedades farmacéuticas útiles.

5 Conforme al invento, se proporciona un procedimiento para preparar ácido quinolonacéticos de fórmula:

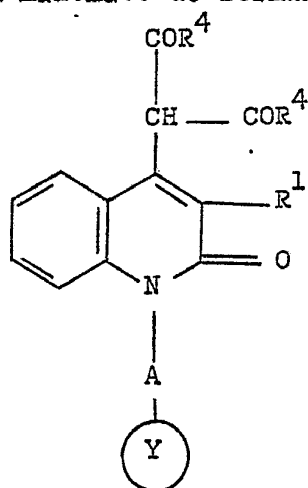


en donde A es un enlace directo, o un radical alquilenos con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono; R<sup>1</sup> es hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; y en donde el anillo bencénico X puede llevar hasta dos sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, radicales alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, alquilendioxi con 1 a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino y alcancilamino con 2 a 4 átomos de carbono, así como también radicales aralcoxilo con 7 a 10 átomos de carbono que pueden llevar un sustituyente constituido por un átomo de halógeno; y en donde el anillo

Y es un radical fenilo que puede llevar entre 1 y 3 sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, y los radicales alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, di-(C<sub>1-4</sub>-alquilo)amino, nitró, ciano, trifluormetilo y alcoxialquilo con 2 a 8 átomos de carbono, así como también radicales arilo con 6 a 10 átomos de carbono, así como también radicales arilo con 6 a 10 átomos de carbono que pueden llevar hasta dos átomos de halógeno como sustituyentes, o en donde el anillo Y es un radical naftilo o aromático heterocíclico monocíclico que puede llevar hasta dos sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, y los radicales alquilo y alcoxilo cada uno con 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El procedimiento de la invención se caracteriza porque un malonato de fórmula:

20



II

en donde  $R^1$ , A, X e Y se definen como anteriormente y  $R^4$  es un radical alcoxi  $C_{1-4}$ , se hidroliza y descarboxila, bien conjuntamente, por reacción con un ácido inorgánico en presencia de agua, a 50-150°C, o bien por separado, haciendo reaccionar primero con una base inorgánica, en presencia de agua, a 50-150°C y ulterior acidificación de la sal resultante del correspondiente ácido malónico sustituido con un ácido inorgánico y descarboxilación del ácido malónico sustituido así obtenido por calentamiento a 50-150°C.

Un valor particularmente apropiado para A cuando se trata de un radical alquileno con 1 a 4 átomos de carbono, es por ejemplo uno de los radicales metileno o etileno ( $-CH_2 \cdot CH_2-$ ).

Un valor particularmente apropiado para A cuando se trata de un radical alquencileno con 1 a 4 átomos de carbono es por ejemplo un radical propencileno ( $-CH_2 \cdot CH=CH-$ ) y preferiblemente un radical propencileno que tiene la ligadura insaturada en forma conjugada con el anillo Y.

Un valor particularmente apropiado para  $R^1$  cuando se trata de un átomo de halógeno es por ejemplo un átomo de flúor, cloro o bromo, y cuando es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un valor particularmente apropiado está constituido, por ejemplo, por uno de los radicales metilo o etilo.

Un valor particularmente apropiado para un átomo de halógeno cuando constituye un sustituyente en los anillos X ó Y es, por ejemplo un átomo de fluor, cloro, bromo o yodo.

Un valor particularmente apropiado para un radical alcoxilo con 1 a 6 átomos de carbono en el anillo X ó Y, es por ejemplo uno de los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o t-butilo.

5

Un valor particularmente apropiado para un radical alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo X o Y es, por ejemplo, uno de los radicales metoxilo y etoxilo.

10

Un valor particularmente apropiado para un radical alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en los anillos X e Y es, por ejemplo, el radical metiltio.

15

Un valor particularmente apropiado para un radical alquilsulfinilo con 1 a 4 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo Y es, por ejemplo, el radical metilsulfinilo.

20

Un valor particularmente apropiado para un radical alquilsulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo Y es, por ejemplo, el radical metilsulfonilo.

25

Un valor particularmente apropiado para un radical alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en uno de los anillos X ó Y es, por ejemplo, el radical metilamino.

Un valor particularmente apropiado para un radical di-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-amino cuando constituye un sustituyente en el anillo X o Y es, por ejemplo, el radical dimetilamino.

Un valor particularmente apropiado para un radi-

cal alquilenodioxo con 1 a 3 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo X es, por ejemplo, uno de los radicales metilenodioxo, etilenodioxo y 2,2-propilenodioxo.

5                   Un valor particularmente apropiado para un radical alcencilamino con 2 a 4 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo X es, por ejemplo, un radical acetamido.

10                   Un valor particularmente apropiado para un radical aralcoxilo con 7 a 10 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo X es, por ejemplo, el radical benciloxo.

15                   Un valor particularmente apropiado para un radical aralcoxilo con 7 a 10 átomos de carbono que puede llevar un sustituyente constituido por un átomo de halógeno, cuando ese radical es a su vez un sustituyente en el anillo X es, por ejemplo, un radical clorobenciloxo, tal como el radical 4-clorobenciloxo.

20                   Un valor particularmente apropiado para un radical alcoxilalquilo con 2 a 8 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo Y es, por ejemplo, un radical n-propoximetilo.

25                   Un valor particularmente apropiado para un radical arilo con 6 a 10 átomos de carbono cuando constituye un sustituyente en el anillo Y es, por ejemplo, un radical fe-

nilo.

Un valor particularmente apropiado para un radical arilo con 6 a 10 átomos de carbono y que puede llevar hasta 2 sustituyentes constituidos por átomos de halógeno cuando ese radical es a su vez un sustituyente en el anillo Y es, por ejemplo, un radical clorofenilo, tal como el radical 4-clorofenilo.

Debe quedar entendido que en toda esta descripción la numeración dada a los sustituyentes en el anillo X se refiere a la posición real de vinculación respecto al núcleo quinolona. De tal manera, por ejemplo, un sustituyente 6-cloro en el anillo X debe ser interpretado como significando un derivado 6-cloro-quinolina. De tal manera, las disposiciones específicas particularmente apropiadas para los sustituyentes en el anillo X son, por ejemplo, sin sustituyentes o un sustituyente 6-cloro, 6-bromo, 6-fluoro, 6-fluoro-7-etoxi, 7-cloro, 7-fluoro, 6,7-difluoro, 6-metilo, 7-metilo, 6-n-butilo, 6,7-dimetilo, 6-metoxilo, 7-metoxilo, 8-metoxilo, 7-etoxilo, 6,7-metilenodioxo, 6-benciloxi, 6-(4-clorobenciloxi), 6-metiltilio, 6-nitro, 6-amino, 6-acetamido, 6-dimetilamino y 6-metilamino.

Un valor particularmente apropiado para el anillo Y cuando se trata de un radical naftilo es, por ejemplo, el radical 2-naftilo.

Un valor particularmente apropiado para el anillo

Y cuando se trata de un radical monocíclico heterocíclico aromático es, por ejemplo, un radical que tiene un anillo con 5 ó 6 miembros, tal como el radical furilo, tiazilo o piridilo, por ejemplo, un radical fur-2-ilo, tiaz-2-ilo o pirid-2-ilo.

Un valor particularmente apropiado para un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono que puede hallarse presente como un sustituyente en el radical monocíclico heterocíclico aromático cuando éste último constituye un valor para el anillo Y es, por ejemplo, uno de los radicales metoxilo, metilo respectivamente.

Un valor particularmente apropiado para un átomo de halógeno que puede hallarse presente como un sustituyente en un radical monocíclico heterocíclico aromático, cuando este último constituye un valor para el anillo Y es, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro o bromo.

Los valores específicos particularmente apropiados para el anillo Y son, por ejemplo, los radicales fenilo, 2-cloro-, 3-cloro-, 4-cloro-, 4-fluoro-, 4-bromo-, 4-iodo-, 2,4-dicloro-, 3,4-dicloro-, 3,4-difluoro-, 3,4-dibromo-, 3-cloro-4-bromo-, 4-cloro-2-metilo-, 4-cloro-3-trifluorometilo-, 4-cloro-2-fluoro-, 2-cloro-4-fluoro-, 4-bromo-3-metilo-, 3,4,5-tricloro-, 3,4,5-tribromo-, 3,5-dicloro-4-bromo-, 2-metilo-, 4-metilo-, 4-etilo-, 4-i-propilo-, 4-n-propilo-,

4-t-butilo-, 4-n-butilo-, 3,4-dimetilo-, 3,4,5-trimetilo-,  
4-metoxi-, 4-n-propoximetoxi-, 4-metilamino-, 4-dimetilami-  
no-, 4-metiltio-, 4-metilsulfinilo-, 4-metilsulfonilo-, 4-ni-  
tro-, 4-ciano-, 4-p-clorofenilo-, 3-trifluorometilo-, o 4-  
5 trifluorometil-fenilo-; o un radical bifenilo, naft-2-ilo,  
pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, 4,6-dimetilpirid-2-ilo, fur-2-ilo,  
5-metil-fur-2-ilo, 4,5-dibromo-fur-2-ilo, tien-2-ilo, 4,5-  
dimetiltien-2-ilo o un 4,5-diclorotien-2-ilo.

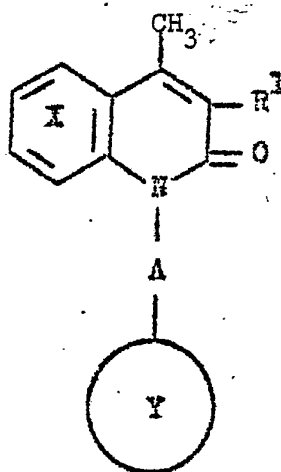
Las sales particularmente apropiadas de un com-  
10 puesto de la fórmula I que es suficientemente básico, por  
ejemplo, un compuesto de dicha fórmula en donde el anillo X  
y/o el anillo Y llevan al menos un radical alquilamino con  
1 a 4 átomos de carbono o un radical di-(C<sub>1-4</sub>-alquilo-)ami-  
no, o en donde el anillo Y es un radical piridilo, son sales  
15 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables derivadas  
de un ácido orgánico apropiado o ácido inorgánico apropiado,  
por ejemplo el ácido clorhídrico. Las sales particularmente  
apropiadas de un compuesto de fórmula I, son sales de adi-  
ción básica farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sa-  
20 les de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo,  
sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, sales de alu-  
minio, o sales de bases orgánicas que proporcionan un ca-  
tión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo trietanol-  
amina.

Debe quedar entendido que en la anterior reacción las etapas de hidrólisis y descarboxilación pueden realizarse conjuntamente, en el mismo recipiente, por ejemplo, en la presencia de un ácido, o separadamente, mediante hidrólisis alcalina seguida por descarboxilación en la presencia de ácido. De tal manera, la hidrólisis y descarboxilación pueden realizarse conjuntamente haciendo reaccionar al malonato de fórmula II con un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido sulfúrico, en la presencia de agua a temperatura elevada, por ejemplo, entre 50°C y 150°C, y más particularmente 80°C a 120°C, por ejemplo bajo reflujo. Alternativamente, la hidrólisis y descarboxilación pueden realizarse de manera separada haciendo reaccionar al malonato con una base inorgánica, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio en la presencia de agua y a una temperatura elevada, tal como se indicara anteriormente, y luego acidificar la sal resultante de un ácido malónico sustituido de manera de proporcionar el ácido malónico sustituido en sí mismo, y luego descarboxilar este último compuesto. La acidificación puede realizarse utilizando un ácido inorgánico, por ejemplo ácido sulfúrico, y la descarboxilación puede realizarse calentando a la mezcla de reacción que comprende al ácido malónico sustituido a una temperatura elevada tal como la indica

da anteriormente.

La anterior hidrólisis y descarboxilación pueden  
opcionalmente ser realizadas en la presencia de un solven-  
te orgánico, por ejemplo un alcohol con 1 a 4 átomos de car-  
5 bono, tal como etanol. En el caso donde la hidrólisis y  
descarboxilación se realizan por medio de un ácido inorgáni-  
co, el solvente orgánico puede ser, por ejemplo, el ácido  
acético.

Los malonatos de la fórmula II que se utilizan  
10 como materiales de partida en el anterior proceso pueden  
ser obtenidos haciendo reaccionar un compuesto de la fórmu-  
la:



15 con un carbonato de la fórmula  $R^4COR^4$ , en donde  $R^4$  tiene el  
significado anteriormente expresado, en hidruro de sodio o

hidruro de potasio. La reacción puede realizarse en un ex-  
ceso del reactivo carbonato, y/o puede llevarse a cabo en  
dimetilformamida. La reacción es también convenientemente  
realizada bajo reflujo. Los compuestos de la fórmula III  
5 en sí mismos pueden ser obtenidos de manera análoga a los  
procesos convencionales para preparar 4-metil-1-fenilcarbostirilo y 1-bencil-4-metilcarbostirilo. Debe señalarse que  
en algunos casos un sustituyente en el anillo X puede ser  
tan reactivo como para reaccionar con el reactivo carbonato  
10  $R^4COR^4$ , o un producto de descomposición del mismo, de mane-  
ra que ocurre el desplazamiento del radical y se obtiene así  
el correspondiente derivado alcoxilo. Esto sucede por ejem-  
plo en el caso de al menos algunos derivados 7-fluoro (ver  
ejemplos 30 y 38), pero los correspondientes productos fi-  
15 nales 7-fluoro pueden ser obtenidos mediante procesos alter-  
nativos (ver ejemplos 86 y 87).

La reacción como se describe anteriormente  
con hidruro de sodio o hidruro de potasio y un carbonato  
de la fórmula  $R^4COR^4$ , resulta en la formación intermedia  
20 de una sal de sodio o de potasio, respectivamente, del  
correspondiente malonato de fórmula II. Esta sal de so-  
dio o potasio puede ser acidificada para rendir el co-  
rrespondiente malonato de fórmula II.

El procedimiento de la invención puede rea-  
25 lizarse de manera que se aisle un ácido quinolonacético de

fórmula I como tal, o bajo la forma de una sal farmacéu-  
ticamente aceptable del mismo. Dicha sal farmacéu-  
ticamente aceptable puede ser obtenida por medios convencionales cuando  
el compuesto de fórmula I es suficientemente ácido o bá-  
sico, tal como definido anteriormente.

Dependiendo de su estructura química, el com-  
puesto obtenido según el invento posee propiedades analgé-  
sicas o antiinflamatorias, o posee la capacidad de inhibir  
a la enzima aldosa reductasa. Debe comprenderse que cualquier  
compuesto en particular del invento puede comprender una o  
más, pero no necesariamente todas, las anteriores propieda-  
des. Además algunos de los compuestos obtenidos según el in-  
vento poseen la propiedad de inhibir la enzima prostaglandin-  
-sintetasa.

En general los compuestos de fórmula I muestran  
una buena inhibición de la enzima aldosa-reductasa.

Los compuestos que poseen propiedades analgé-  
sicas y/o antiinflamatorias han sido utilizados en el tra-  
tamiento clínico del dolor y/o inflamación asociados con  
enfermedades inflamatorias, por ejemplo reumatoideas u os-  
teoartritis o espondilitis anquilosante.

Aquellos compuestos de fórmula I que son  
inhibidores de la aldosa-reductasa son útiles para la re-  
ducción o prevención en el desarrollo de los efectos perifé-  
ricos de la diabetes, por ejemplo los efectos del edema  
macular, catarata, retinopatía o conducción neural desapareja.

Los compuestos preferidos de fórmula I como inhibidores de aldosa-reductasa son:

5            ácido 1-(3,4-diclorobencil)-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, ácido 1-(4-bromobencil)-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 1-(3,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 6-fluoro-1-(4-iodobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 1-(3,4-diclorobencil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 1-(4-bromo-3-clorobencil)-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 1-(3,4-dibromobencil)-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 1-(3,4-diclorobencil)-6-fluoro-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 1-(3,4-diclorobencil)-5,7-difluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; ácido 1-(3-cloro-4-bromobencil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, y ácido 1-(3,5-dicloro-4-bromobencil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La inhibición de la enzima aldosa reductasa puede ser demostrada tanto in vitro como in vivo.

20            De tal manera, en el ensayo in vitro, se aísla la aldosa reductasa purificada de manera conocida desde lentos bovinos. La inhibición porcentual de la habilidad de esta enzima in vitro para reducir aldosas a alcoholes polihídricos y particularmente para reducir glucosa a sorbitol, ocasionado por un compuesto de ensayo se determina entonces utilizando métodos convencionales de espectrofotometría.

En el ensayo in vivo se hacen diabéticas a ratas por dosaje con estreptozotocina y luego se las dosa diariamente con el compuesto bajo ensayo durante 4 días. Los animales son luego sacrificados y se retiran los cristalinos y nervios ciáticos. Luego de procesos convencionales de trabajo, los niveles residuales de sorbitol en cada tejido se determinan mediante cromatografía gas-líquido luego de la conversión a los derivados politrimetilsililo. La inhibición de la reductasa aldosa in vivo se evalúa entonces comparando a los niveles residuales de sorbitol en tejidos pertenecientes al grupo de ratas dosadas diabéticas con aquellos de un grupo de ratas diabéticas sin dosar y un grupo de ratas normales sin dosar. Los compuestos activos en este ensayo reducen los niveles residuales de sorbitol a un nivel que es similar a aquellos de las ratas normales sin dosar.

Los compuestos particularmente preferidos que se mencionan anteriormente muestran actividad en uno o más de los ensayos indicados arriba, en una dosis mínima o concentración molar dentro del orden:

- 20 (inhibición de la reductasa aldosa - ensayo in vitro):  
 $10^{-8}$  a  $10^{-7}$  M;  
(inhibición de la reductasa aldosa - ensayo in vivo):  
10-100 mg/kilo;

No se han detectado efectos tóxicos manifiestos u otros efectos indeseables con los compuestos del invento a dosis en las cuales se detecta actividad en uno o más de los ensayos anteriormente mencionados.

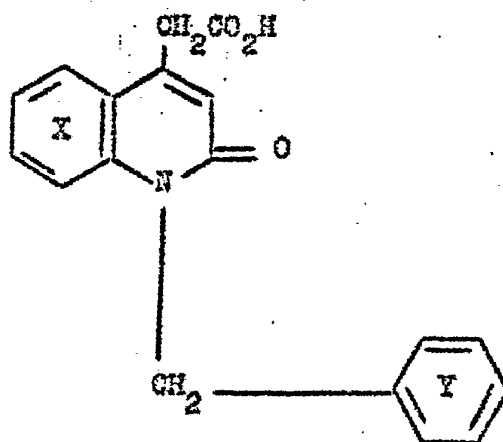
La invención queda ilustrada pero no limitada por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Una solución de 18 g de 1-(4-clorobencil)-  
1,2-dihidro-4-metil-2-oxiquinolina en 80 ml de carbonato  
5 dietílico se agregó a una suspensión agitada de 15,4 g de  
hidruro de sodio, pasado bajo la forma de una dispersión al  
60% ponderal en aceite, pero subsiguientemente lavada por  
decentación con éter de petróleo de punto de ebullición de  
40-60°C a efectos de eliminar el aceite) en 20 ml de carbo  
10 nato dietílico. La mezcla fue agitada bajo reflujo duran-  
ta 1-1/2 horas, y formó una suspensión espesa. Esta fue en-  
friada y tratada con una pequeña cantidad de metanol, para  
destruir cualquier resto de hidruro de sodio. La dilución  
con 400 ml de éter proporcionó una suspensión de la cual se  
15 filtró el sólido. Este fue suspendido en 180 ml de etanol  
y llevado a pH=3 por adición de ácido clorhídrico. Se a-  
gregaron 600 ml de agua y la suspensión fue agitada durante  
30 minutos antes de recolectarse el sólido por filtración,  
el cual se lavó luego con agua y se dejó escurrir bien. Es-  
20 te sólido, que comprendía dietil 1-(4-clorobencil)-1,2-di-  
hidro-2-oxoquinol-4-ilmalonato, se disolvió en 180 ml de  
etanol, al cual se agregó 20 ml de hidróxido de sodio acuoso  
al 40% p/v, y la mezcla fue calentada bajo reflujo duran-  
te 4 horas. La mezcla enfriada se agregó a 600 ml de agua

para dar una solución que se llevó a pH=3 mediante adición de ácido oxalídrico concentrado. El precipitado resultante recolectóse por filtración, fue lavado con agua, escurrido, y cristalizado desde etanol para dar ácido 1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, p. f. 208-209°C, en un rendimiento global del 51%.

Mediante un procedimiento análogo, pero a partir de las 1,2-dihidro-4-metil-2-oxoquinolinas apropiadas, adecuadamente sustituidas, se prepararon los siguientes compuestos en un rendimiento del 15 al 65%.



XV

Ejemplo	Substituyente (u) en el anillo X	Substituyente (o) en el anillo Y	Solvente de Reorientalización	P. F. (°C) (descomposición)
2	-	-	EtOH	194-5
3	-	4-OMe	MeOH	182-3
4	6-Cl	-	EtOH	221-2
5	6-Cl	4-OMe	EtOH	188-9
6	6-OMe	-	EtOH	196-7
7	6-OMe	4-Cl	EtOH	205-6
8	6-OMe	4-OMe	EtOH	191-2
9	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	MeOH	208
10	-	3-Cl <sub>3</sub>	MeOH	203
11	-	4-Isopr	MeOH	186-7
12	6,7-OCH <sub>2</sub> O	3,4-Cl <sub>2</sub>	dimetil formamida ("DMF")	213
13	6,7-OCH <sub>2</sub> O	4-Cl	DMF-U <sub>2</sub> O (3/1 v/v)	208
14	6-Br	4-Cl	DMF-U <sub>2</sub> O (3/1 v/v)	207
15	-	4-Cl, 3-OP <sub>3</sub>	X	203
16	-	2-Me, 4-Cl	Y	207

(continúa)

Ejemplo	Substituyente (n) en el anillo X	Substituyente (o) en el anillo Y	Solvente de recristalización	p.f. (°C) (descomposición)
17	6-n-Bu	4-Cl	MeOH	199
18	6-F	4-Cl	MeOH	205
19	-	2-Cl	MeOH	201-3
20	6-OMe	2-Cl	DMF-MeOH (1/1 v/v)	219
21	-	4-F	MeOH	193
22	0-OMe	4-Cl	MeOH	192-3
23	7-OMe	4-Cl	x	203
24	6-Me	4-Cl	DMF	330
25	-	3-Cl	x	182-9
26	-	4-DB	x	193
27	6-p-OlbenziloXI	4-Cl	DMF-H <sub>2</sub> O (3/1 v/v)	185
28	6-F	4-n-Pr	MeOH-H <sub>2</sub> O (4/1 v/v)	176-7
29	-	4-n-PrCOCH <sub>2</sub>	MeOH	107-9
30	6-F-7-OS <sup>t</sup> l	3,4-Cl <sub>2</sub>	MeOH	188
31	6-F	4-DB	ICOROH-H <sub>2</sub> O (4/1 v/v)	194-6

(continúa)

Ejemplo	Substituyente (s) en el anillo X	Substituyente (s) en el anillo Y	Solvente de Recristalización	p.f. (°C) (descomposición)
32	0-F	4-Me	EtOH	195
33	-	4-Me <sub>2</sub> H	EtOH	197
34	6-MeOONH	4-Cl	EtOH	210
35	-	4-Me	EtOH	193
36	6-MeS	3,4-Cl <sub>2</sub>	DMP-H <sub>2</sub> O (3/1 v/v)	209
37	6-F	-	MeOH	189-90
38	7-OMe <sup>2</sup>	3,4-Cl <sub>2</sub>	MeO <sub>2</sub> H	195-6
39	6-F	4-I	MeOH	193-4
40	7-Me	3,4-Cl <sub>2</sub>	EtOH	209
41	6-F	3-Cl, 4-OR	CH <sub>3</sub> OH	189-91
42	6-F	3,4-OR <sub>2</sub>	MeOH-H <sub>2</sub> O (4/1 v/v)	188
43	-	2-F, 4-Cl	MeOH	199
44	-	2-Cl, 4-F	EtOH	196-7
45	6,7-CO <sub>2</sub> O	3,4-Cl <sub>2</sub>	EtOH	227
46	6-Cl	4-Cl	EtOH	192

(continúa)

Ejemplo	Substituyente (a) en el anillo X	Substituyente (b) en el anillo Y	Solvente de Recristalización	p.f. (°C) (descomposición)
47	7-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub>	EtOH	222-3
48	6-F	4-F	EtOH	188
49	6-F	4-t-Bu	EtOH-ciclohexano (1/1 v/v)	182
50	6-F	3,4,5-Me <sub>3</sub>	*	187-8
51	6-F	4-OH	*	196
52	6-F	3-Me, 4-Br	EtOH	197
53	6-F	3,4-F <sub>2</sub>	EtOH EtOH-MeOH (1/1 v/v)	189-90
54	6,7-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O		MeOH	199
55	3	3,4-Cl <sub>2</sub>	MeOH	217-8

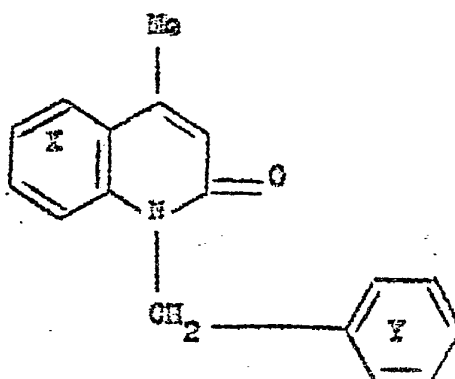
\*

purificado por disolución en amoníaco acuoso 2N y reprecipitación con ácido clorhídrico 2N.

- Este compuesto fue obtenido partiendo del correspondiente compuesto 6,7-difluoro, es decir, bajo las condiciones de reacción descriptas el sustituyente 7-fluoro fue reemplazado por un sustituyente 7-etoxilo. Los productos finales contenían un sustituyente 7-fluoro pueden ser obtenidos mediante procedimientos alternativos, ver ejemplos 86 y 87.
- Esencialmente de la misma manera que con el compuesto mencionado en la nota 1, se obtuvo este compuesto partiendo del correspondiente compuesto 8-fluoro.
- Este compuesto también contenía un sustituyente metilo en la posición 3 del núcleo quinolona.

Los derivados de N-aralquilquinolina utilizados como materiales de partida en estas preparaciones fueron usualmente obtenidos formando los aniones de las quinolinas principales con hidruro de sodio en dimetilformamida, y luego tratándolas con los cloruros de aralquilo apropiados a temperaturas de hasta 100°C. Se encontraron a veces complicaciones originadas de una O-aralquilación, pero pudieron evitarse preparando primeramente las N-aralquilanilinas y luego convirtiéndolas en las quinolinas mediante procesos convencionales. Estos procesos se describen en el ejemplo 74.

Se prepararon por estos métodos los siguientes nuevos intermediarios:



Substituyente en el anillo X	Substituyente (s) en el anillo Y	Solvente de Recristalización	P.f. (°C)
-	4-OL	MeOH	126-7
-	4-OAc	MeOH/H <sub>2</sub> O	160-2
6-OL	-	lavado con agua	102-4
6-OL	4-OL	MeOH	165-0
6-OL	4-OAc	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	157.5-9
6-OAc	-	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	117-0
6-OAc	4-OL	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	170-2
6-OAc	4-OAc	MeOH	159-6
-	2-OL	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	165-7
6-OAc	2-OL	MeOH	177-9
-	3,4-OL <sub>2</sub>	MeOH	130-1
-	4-OF <sub>3</sub>	EtOH	146-7
-	3-Isopr	éter de petróleo p.o. 60-80°0.	88-90
6,7-OH <sub>2</sub> O	3,4-OL <sub>2</sub>	MeOH	199-202
6,7-OH <sub>2</sub> O	4-OL	MeOH	197-200

(continúa)

Substituyente en el anillo X	Substituyente (s) en el anillo Y	Solvente de Recristalización	p.f. (°C)
6-Br	4-Cl	EtOH	169-7
"	4-Cl-3-OP <sub>3</sub>	MeOH	169-7
"	2-Me-4-Cl	EtOH	197-9
6-n-Bu	4-Cl	MeOH	113-4
6-F	4-Cl	MeOH	154-6
"	2-Cl	MeOH	180-3
6-OMe	2-Cl	MeOH	177-9
"	4-F	MeOH-M <sub>2</sub> O (4/1 v/v)	193
8-OMe	4-Cl	MeOH	104
7-OMe	4-Cl	EtOH	193-9
6-Me	4-Cl	MeOH	156-8
"	3-Cl	EtOH	115-6
"	4-Br	EtOH	137-9
6-F	4-Br	éter de petróleo p. e. 60-80°C.	114-6
6-F	4-n-Pr	éter de petróleo p. e. 60-80°C.	110-2

(continúa)

Substituyentes en el anillo X	Substituyentes (s) en el anillo Y	Solvente de Recristalización	p.f. (°C)
6-F	4-Br	ciclohexano	153-4
6-F	-	ciclohexano	144-6
7-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	ciclohexano	175-7
6-F	3,4-Br <sub>2</sub>	tolueno DMF-MeOH (1/1 v/v)	180-1
6-F	3,4,5-Br <sub>3</sub>	tolueno	217-9
6-F	3-Cl, 4-Br	éter de petróleo p.e. 60-80°C.	170-2
6-F	4-t-Bu	p.e. 60-80°C.	78
6-F	4-Me	EtOH	140-1
6-F	3,4-Me <sub>2</sub>	éter de petróleo p.e. 60-80°C.	128-30
-	4-Me	éter de petróleo p.e. 60-100°C.	93-4
6-F	4-I	ciclohexano	161
7-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub>	éter de petróleo p.e. 60-80°C.	166-7
7-Me	3,4-Cl <sub>2</sub>	MeOH	175-6

(continúa)

Substituyente en el anillo X	Substituyente (s) en el anillo X	Solvente de Recristalización	p.f. (°C)
6-F	3-Me, 4-Or	ciclohexano	151
6-F	3,4-F <sub>2</sub>	EtOH	150-2
6-F	4-ON	tolueno	158-60
6,7-F <sub>2</sub>	3,4-OL <sub>2</sub>	EtOAc	206-8
6-F	3,4,5-Me <sub>3</sub>	EtOH	135-6
6-p-OL-benziloxi	4-OL	cloroformo	169-70
v	3,4-OL <sub>2</sub>	éster de petróleo p.e. 80-100°C.	128

v Este compuesto contenía un sustituyente metilo en la posición 3 del núcleo quinolona.

Ejemplo 56

Se disolvieron 2,7 g de dietil 1,2-dihidro-2-oxo-1-fenilquinol-4-ilmalonato en 50 ml de etanol, y se agregó una solución de 2,85 g de hidróxido de sodio en 3 ml de agua. La mezcla fue calentada bajo reflujo durante una hora, y luego enfriada y vertida en 200 ml de agua para proporcionar una solución que fue tratada con carbón decolorante, filtrada y ajustada a pH=3 mediante agregado de ácido clorhídrico. El precipitado fue recolectado por filtración, lavado con agua, escurrido y cristalizado desde metanol para proporcionar ácido 1,2-dihidro-2-oxo-1-fenilquinol-4-ilacético, p. f. 135,5-186°C, con descomposición, rendimiento del 51%.

El malonato utilizado como material de partida fue obtenido de la siguiente manera:

Una mezcla de 1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-1-fenilquinolina (4,7 g), hidruro de sodio (4,8 g, dispersión en aceite al 60% ponderal, lavado como en el ejemplo 1) y 50 ml de carbonato dietílico, se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Cualquier exceso de hidruro de sodio fue entonces destruido por adición de metanol a la suspensión enfriada, y la mezcla se vertió entonces en 1 litro de éter. El precipitado amarillo fue recogido por filtración, lavado con 200 ml de éter. Se suspendió en 50 ml de etanol, se agregó ácido clorhídrico para llevar a un pH=3, y la solución resultante fue vertida en 200 ml de agua. El precipitado se extrajo

en éter y los extractos combinados fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de magnesio y evaporados al vacío.

Una muestra del sólido residual fue recristalizada desde una mezcla de benceno y ciclohexano para proporcionar dietil

5 1,2-dihidro-2-oxo-1-fenilquinol-4-ilmalonato, p.f. 101-103°C.

Ejemplo 57

Se agregaron 7,9 g de 6-cloro-1-(4-clorobencil)-  
1,2-dihidro-4-metil-2-oxoquinolina a una suspensión de 6,0  
g de hidruro de sodio, bajo la forma de una dispersión en a-  
10 ceite al 60% ponderal, lavada como en el ejemplo 1, en 100  
ml de carbonato dietílico. La mezcla fue entonces agitada  
y calentada bajo reflujo durante 3 horas. Una pequeña can-  
tidad de metanol se agregó a la suspensión enfriada a efec-  
tos de destruir cualquier hidruro de sodio remanente, y la  
15 mezcla fue entonces vertida en 1 litro de éter para propor-  
cionar un sólido que se recogió y lavó bien con éter. Se  
suspendieron 16 g de este sólido en 40 ml de dimetil forma-  
mida y se agregaron 30,0 g de ioduro de metilo. La mezcla  
fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego  
20 calentada bajo reflujo en el baño de vapor durante 1 hora.  
Luego se enfrió la mezcla y se vertió en 200 ml de agua pa-  
ra dar un aceite que fue extraído en acetato de etilo, lava-  
do tres veces con agua, y, luego de secar sobre sulfato de  
magnesio, se recuperó por evaporación bajo presión reducida.  
25 El aceite residual, en una cantidad de 4,8 g y que compren-

día dietil alfa-[6-cloro-1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]-alfa-metilnalonato, fue disuelto en una mezcla de 50 ml de etanol y 4 ml de hidróxido de sodio acuoso al 40% p/v, y se calentó bajo reflujo durante 2 horas.

5 La suspensión resultante fue vertida en 200 ml de agua, para dar una solución cuyo pH se ajustó a 3 por adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua, bien escurrido, y recristalizado desde etanol acuoso para proporcionar ácido alfa-[6-cloro-1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propiónico, p. f. 192,5-193,5°C, con descomposición, en un rendimiento del 43%.

10

De manera análoga, pero partiendo de las 1-bencil-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-quinolinas sustituidas apropiadas y utilizando los ioduros de alquilo requeridos, se obtuvieron los siguientes compuestos con rendimientos comprendidos entre el 30 y 31 62%.

15



EVII

Ejemplo	Substituyente	Substituyente(s)	R <sup>2</sup>	Solvente de		P.F. (-°C.)
				en el bulto X	recristalización (descomposición)	
58	-	-	Me	EtOH	179-180	
59	-	4-Cl	Me	MeOH	186-6,5	
60	-	4-OMe	Me	EtOH	166,7	
61	6-Cl	4-OMe	Me	MeOH/H <sub>2</sub> O (4/1 v/v)	203,5-4	
62	6-OMe	4-Cl	Me	MeOH	185-6	
63	-	2-Cl	Me	EtOH	201-2	
64	-	-	Et	MeOH	194-4,5	
65	6-OMe	2-Cl	Me	MeOH	187-8	
66	6-Cl	-	Me	Tolueno-etileno- acetato (1/1 v/v)	172-3	
67	6-OMe	-	Me	EtOH	179-80	
68	6-OMe	4-OMe	Me	EtOH	182-3	
69	-	2,4-Cl <sub>2</sub>	Me	MeOH	167-9	
70	-	4-F	Me	MeOH	193	
71	6,7-OCH <sub>2</sub> O	4-Cl	Me	EtOH	199-200	
72	6-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	Me	DMF-MeOH (1/1 v/v)	195-6	

Se purificó por disolución en éter etílico y reprecipitación con ácido clorhídrico.

Las 1-bencil-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-quinolinas sustituidas apropiadas que se requieren, estén descritas en los ejemplos 1 a 55. Fueron obtenidas de una manera similar a aquella descrita para los materiales de partida en los ejemplos 1 a 55:

1-(2,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-4-metil-2-oxoquinolina, p. f. 137-8°C;

1-(3,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-6-fluoro-4-metil-2-oxoquinolina, p. f. 182-183°C.

10 Ejemplo 73

Se disolvieron 25 g de etil 1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilpiruvato en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a 80°C hasta que una muestra de ensayo no rindió color de reacción positivo con solución acuosa de cloruro férrico (2 a 3 horas). La mezcla fue entonces enfriada, vertida en 1 litro de una mezcla de hielo y agua, la mezcla resultante se filtró y el residuo sólido fue lavado con agua, escurrido y cristalizado desde etanol para proporcionar ácido 1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, p. f. 208-209°C, con un rendimiento del 43%.

El material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

Se agitaron 13 g de hidruro de sodio bajo la forma de una dispersión en aceite al 60% penderal, lavado como

descrito en el ejemplo 1, en 300 ml de dimetilformamida se  
ca, y se agregaron 64,7 g de 1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-  
4-metil-2-oxoquinolina, seguido de 55 g de oxalato dietílico.  
5 La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante  
2,5 horas con un enfriamiento externo ocasional para mante-  
ner la temperatura por debajo de los 25°C. Se agregaron 2  
litros de éter y la mezcla se filtró. El residuo sólido  
fue lavado con 500 ml de éter, y luego suspendido en 200 ml  
de dimetilformamida y acidificado hasta pH=2 mediante adi-  
10 ción de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultan-  
te fue agregada a 3 litros de agua y luego se filtró la me-  
zcla, y el residuo sólido se lavó con dos litros de agua, se  
dejó escurrir bien y se cristalizó desde etanol para propor-  
cionar 1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il-hidruro  
15 de etilo, p. f. 130-132°C.

Ejemplo 7d

Una mezcla de 2,5 g de 1-(4-clorobencil)-4-metil-  
6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina, hidruro de sodio libre  
de aceite, obtenido desde 2,5 g de una suspensión al 50% per-  
20 dural, tal como descrito en el ejemplo 1, y 50 ml de carbona-  
to dietílico, se calentó durante una hora a reflujo y luego  
se mantuvo al reflujo durante 3 horas. La mezcla fue enfria-  
da y tratada con 2 ml de metanol para destruir el exceso de  
hidruro de sodio. Se agregaron 200 ml de éter y el precipi-  
25 tado amarillo fue filtrado, lavado con 50 ml de éter, secado

y luego suspendido en 100 ml de dimetilformamida conteniendo 4 ml de yoduro de metilo. Al cabo de 24 horas de permanecer a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con 200 ml de agua y la mezcla acuosa extraída con 3 x 100 ml de éter. Los extractos etéricos combinados fueron lavados con 2 x 100 ml de agua y secados con sulfato de magnesio, y el éter fue luego evaporado. El residuo, que comprendía dietil alfa-(1-o-clorobencil-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinol-4-il)-alfa-metilmalonato, fue disuelto en una solución de 3,6 g de hidróxido de potasio en 4 ml de agua y 100 ml de etanol. La mezcla fue refluída durante 1 hora, enfriada y diluida con 100 ml de ácido clorhídrico. La mezcla resultante fue filtrada y el residuo sólido lavado con agua y cristalizado desde metanol (100 ml) para proporcionar ácido alfa-(1-o-clorobencil-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinol-4-il)propiónico, p.f. 137-138°C, con un rendimiento del 48%.

El derivado o-clorobencilo utilizado como material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

Una solución de 70 g de 2-clorobenzaldehído y 61,5 g de 4-metoxianilina en 750 ml de tolueno, fue refluído en un separador de Dean y Stark hasta que no se recogió más agua, lo cual ocurrió en aproximadamente una hora. El tolueno fue evaporado al vacío y el residuo se disolvió en 1,5 litros de metanol. La solución metanólica fue tratada a temperatura ambiente con 60 g de borohidruro de sodio y se agre

5  
10  
Se en porciones de manera que, con un enfriamiento suave, la temperatura se mantuvo entre 40-50°C. La solución fue entonces refluida durante 15 minutos, diluida con 15 litros de agua y la mezcla acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de éter. Los extractos etéricos combinados se lavaron con 2 x 100 ml de agua, se secaron sobre carbonato de potasio y evaporaron para dar N-(4-metoxifenil)-2-clorobencilamina bajo la forma de un aceite marrón, el análisis infrarrojo rindió  $\checkmark$  máximo 3400, 1618  $\text{cm}^{-1}$ , que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

15  
20  
25  
Se disolvieron 42,6 g del anterior derivado de bencilamina en 400 ml de ácido acético glacial conteniendo 5,5 g de acetato mercurico, y a la solución se agregaron 17,4 g de diketen a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada y calentada a 40°C y, cuando descendió el exotérmico, la mezcla se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla fue entonces enfriada y diluida con 700 ml de agua, y la mezcla acuosa se extrajo con 1 x 300 ml de éter y 2 x 200 ml de éter nuevamente. Los extractos etéricos combinados fueron lavados sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, y luego secados sobre carbonato de potasio y evaporados para proporcionar un aceite marrón,  $\checkmark$  máximo 1710, 1650  $\text{cm}^{-1}$ . El aceite fue agregado por gotas a 100 ml de ácido sulfúrico concentrado y en agitación a 70°C. La mezcla agitada se mantuvo a 20°C durante 10 mi-

nutos luego de haberse completado el agregado, y luego se  
virtió en 500 g de hielo-agua. La mezcla acuosa fue extra-  
ída con 1 x 500 ml primero y luego 2 x 200 ml de cloroformo,  
y los extractos de cloroformo combinados fueron lavados con  
5 agua, secados sobre sulfato de magnesio, y evaporados. El  
residuo fue cristalizado desde 120 ml de metanol para dar  
1-p-clorobencoil-4-metil-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina,  
p. f. 177-179°C.

Ejemplo 75

10 De manera similar a aquella descrita en el ejem-  
plo 74, la 1-p-clorofenil-6-metoxi-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro  
quinolina proporcionó ácido alfa-(1-p-clorofenil-6-metoxi-2-  
oxo-1,2-dihidroquinol-4-il)propiónico, p. f. 177-178°C, con  
un rendimiento del 50%.

15 El derivado p-clorofenilo utilizado como material  
de partida fue obtenido de la siguiente manera:

Una solución de 30 g de 4-metoxiacetanilida y 69  
g de 1-cloro-4-iodobenceno en 25 ml de nitrobenceno que con-  
tenía 14 g de carbonato de potasio y 0,8 g de bronce cobrea-  
do fue refluído durante 32 horas. El nitrobenceno se elimi-  
20 nó por destilación al vapor y el residuo no volátil con el  
vapor se extrajo en 3 x 200 ml de éter. La solución etérea  
fue lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y eva-  
porada. Una solución de 36,2 g del residuo en 250 ml de so-  
25 lución de hidróxido de potasio etanólica 2N fue refluída du-

rante una noche y luego enfriada y diluida con 1200 ml de agua. La mezcla acuosa fue extraída con 2 x 250 ml de cloroformo y los extractos combinados se lavaron con 2 x 250 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron para dar 26,6 g de un sólido rojo oscuro que, luego de cristalización desde éter de petróleo, p. e. 40-60°C, proporcionó 10 g de 4-cloro-4'-metoxidifenilamina, p. f. 52-53°C. Una solución del residuo (derivada de los licores madre evaporados) en una mezcla al 25% volumétrico en éter y éter de petróleo con p. e. 40-60°C, se pasó a través de una columna de gel de sílice de 250 g, y del eluato se obtuvo una cantidad ulterior del producto.

Se agregaron 43,2 g de sulfato mercurico a una solución de 17 g de 4-cloro-4'-metoxidifenilamina en 250 ml de ácido acético glacial a temperatura ambiente. Se agregaron 2 ml de diceteno a la mezcla agitada y luego se calentó ésta a una temperatura de aproximadamente 40°C para iniciar la reacción. Se agregaron por gotas 10 ml de diceteno de manera de mantener una temperatura comprendida entre 40-50°C. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente durante una hora y luego vertida en 1,2 litros de agua. La mezcla acuosa fue extraída con 3 x 200 ml de éter y los extractos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. El extracto etérico libre de ácido fue lavado con 2 x 200 ml de agua, secado sobre sulfato de magne-

sio y evaporado para proporcionar N-acetoacetil-4-cloro-4-metoxidifenilamina bajo la forma de un aceite rojo,  $\nu$  máxi-  
mo 1665, 1720  $\text{cm}^{-1}$ , que fue utilizada directamente en la si-  
guiente etapa.

5 Se agregaron 12 gramos del anterior derivado acetoacetilo y en forma de porciones a 12 ml de ácido sulfúrico concentrado y a temperatura ambiente. La mezcla fue calen-  
tada lentamente y luego se mantuvo a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en 500 ml de agua, y la mez-  
10 cla acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de cloroformo. Los extractos combinados fueron lavados con 100 ml de agua, seca-  
dos sobre sulfato de magnesio y evaporados para proporcionar un aceite anaranjado que cristalizó por tratamiento con ete-  
nol para proporcionar, por filtración, 1-q-clorofenil-4-me-  
15 til-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolins, p. f. 234-235°C.

Ejemplo 76

Se agregaron 33 g de ácido 1-(4-clorobencil)-  
1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético a 210 ml de ácido sulfú-  
rico concentrado, y a una temperatura de 0°C. La mezcla fue  
20 agitada a esta temperatura y se agregaron 11 g de nitrato de  
potasio en pequeñas porciones durante 8 minutos. La mezcla  
fue entonces agitada a 0°C durante 10 minutos más y luego du-  
rante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida  
en 2,5 litros de una mezcla hielo-agua, y el sólido precipi-  
25 tado se filtró. El sólido seco se cristalizó desde una mez-

ela 3:1 volumétrica de dimetilformamida/etanol para proporcionar ácido 1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-6-nitro-2-oxoquinol-4-ilacético, p. f. 217-219°C, con un rendimiento de 85%.

Ejemplo 77

5                   Se agregaron 18 g de polvo de hierro durante 40 minutos a una solución agitada de 13 g de ácido 1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-6-nitro-2-oxoquinol-4-ilacético en 200 ml de ácido acético acuoso al 50% volumétrico, y a una temperatura de 90°C. Cuando el agregado quedó completo, la mezcla se agitó durante 70 minutos a 90°C y luego vertida en 700 ml de una mezcla hielo-agua. La mezcla fue ajustada a un pH=1 con ácido clorhídrico, y luego filtrada. El filtrado fue ajustado a un pH=6 con solución de hidróxido de amonio, y la mezcla resultante se filtró. El residuo sólido en una cantidad de 13 g fue disuelto lo más posible en solución de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se filtró. El filtrado fue ajustado a pH=6 con ácido acético glacial y el sólido precipitado se filtró, agitó en 200 ml de agua calentada a 85°C, y luego se filtró mientras estaba caliente para dar ácido 6-amino-1-(4-clorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, p.f. 196-199°C, con descomposición, y un rendimiento del 52%.

Ejemplos 78 a 85

25                   Se repitió el proceso descrito en el ejemplo 1, pero utilizando el derivado de 1-bencil-1,2-dihidro-4-metil-2-oxoquinolina apropiado como material de partida, y se obtu

ve así los siguientes compuestos de la fórmula XV, con rendimientos comprendidos entre 25% y 60%:

Ejemplo	Sustituyente en el anillo X	Sustituyente en el anillo Y	Solvente de recris- talización	p.f.(°C) (desacompo- sición)	
5	78	6-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	MeOH	196-197
	79	-	4-Et	*	182-183
	80	6-F	4-Et	MeOH	197-198
	81	6-Br	3,4-Cl <sub>2</sub>	EtOH	197
10	82	+	2-NO <sub>2</sub>	*	207
	83	-	4-NO <sub>2</sub>	*	208-210
	84	-	4-n-Bu	MeOH	174-175
	85	-	4-p-ClPh	*	182-184

15 \* Purificación por disolución en amoníaco acuoso 2N y  
reprecipitación con ácido clorhídrico 2N.

Los materiales de partida de la fórmula XVI uti-  
lizados en la preparación de los anteriores compuestos fue-  
ron obtenidos de la manera descrita más arriba y tenían  
los siguientes puntos de fusión:

	Sustituyente en el anillo	Sustituyente en el anillo	Solvente de Recristalización	p.f. (°C)
	X	Y		
	6-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	MeOH	182-183
5	-	4-Et	*	76-77
	6-F	4-Et	MeOH	114-116
	6-Br	3,4-Cl <sub>2</sub>	lavado con EtOH	183-185
	-	2-Me	lavado con EtOH	172-174
	-	4-NO <sub>2</sub>	EtOH	149-150
10	-	4-n-Bu	*	58-60
	-	4- <u>o</u> -ClPh	EtOH	156-158

\* Purificado por cromatografía en una columna de gel de sílice; elución con éter dietílico.

Ejemplo 86

15 Se agregaron 7 g de 1-(3,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-7-fluoro-4-metil-2-cexoquinolina, en porciones y a una solución de 9,3 ml de n-butil-litio obtenida de una solución 2,32 N en hexano, y 1,15 g de trietilamina en 150 ml de tetrahidrofurano seco, mantenido a -40°C. La mezcla  
20 fue agitada a temperaturas comprendidas entre -30°C y -40°C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón seco, y luego se agregó a una solución saturada de anhídrido carbónico seco en 300 ml de tetrahidrofurano seco. Se agitó la mezcla en una temperatura de -30°C durante 2 horas y luego se permitió

que subiera hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se agregaron 400 ml de agua y el ácido clorhídrico concentrado de manera de llevar el pH de la mezcla a 3-4. El ácido en bruto fue filtrado y recristalizado desde metanol para dar ácido 1-(3,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-7-fluoro-2-oxoquinol-4-ilacético, p.f. 205-207°C, con descomposición, y un rendimiento del 56%.

Ejemplo 77

Una solución de 5 g de 1-(3,4-diclorobencil)-6,7-difluoro-1,2-dihidro-4-metil-2-oxoquinolina en 15 ml de benceno fue agregada con agitación a temperatura ambiente a una mezcla de 2,3 g de oxalato dietílico, 2 ml de benceno y una solución 6N de etóxido de potasio en etanol (6 ml). La mezcla se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno seco. El sólido amarillo fue filtrado, lavado con 5 ml de benceno y secado por succión sobre el filtro. El sólido seco, en una cantidad de 5,7 g, fue mezclado con 21 ml de hidróxido de sodio acuoso 2,77 N a una temperatura de 0°C, manteniéndose esta temperatura durante una noche. Se agregaron 11,5 g de hielo y luego 4,04 ml de peróxido de hidrógeno de 100 volúmenes a la mezcla y luego fue nuevamente mantenida a 0°C durante una noche. Una cantidad ulterior de 1,7 ml de peróxido de hidrógeno de 100 volúmenes se agregó a la mezcla y se mantuvo a 0°C durante 72 horas. La mezcla fue entonces tratada con 1 g de dióxido

de manganeso. Cuando cesó la efervescencia la mezcla fue calentada a 50°C y filtrada. La torta de filtro fue lavada con 20 ml de hidróxido de sodio acuoso 2,77 N y el filtrado total se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se recogió y recristalizó primeramente desde una mezcla 1:2 volumétrica de acetato de etilo y ciclohexano, y luego desde etanol para dar ácido 1-(3,4-diclorobencil)-6,7-difluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, p.f. 135-138°C con descomposición, y un rendimiento de 10%.

Ejemplo 88

Se disolvieron 217 mg de ácido alfa-(1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico en una mezcla de 2 ml de hexametilfosforamida y 2 ml de hidróxido de sodio 2N. Una solución de 0,528 ml de bromuro de bencilo en 2 ml de hexametilfosforamida se agregó por gotas a la solución agitada durante 2 horas. La mezcla fue entonces vertida en 10 ml de agua y la mezcla resultante lavada con 2 x 5 ml de cloroformo. La solución acuosa fue acidificada hasta pH=1 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla resultante se filtró en tanto que el residuo sólido blanco se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo. El sólido se cristalizó desde etanol para proporcionar ácido alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico, p. f. 173-130°C, con descomposición, y un rendimiento del 39%.

El derivado de ácido propiónico utilizado como

material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

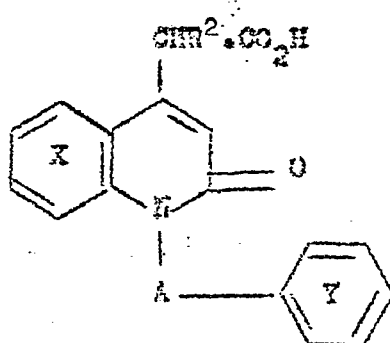
Se disolvieron 79,5 g de 1,2-dihidro-4-metil-2-oxoquinolina en una mezcla de 530 ml de hexametilfosforamida seca y 530 ml de tetrahidrofurano y la solución se enfrió hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 770 ml de una solución en hexano 1,54 M de n-butil-litio a la solución agitada y a un régimen tal como para mantener la temperatura por debajo de  $0^{\circ}\text{C}$ . Una vez completada la adición, la solución rojo profundo fue enfriada hasta  $-50^{\circ}\text{C}$  y se agregaron rápidamente 50 ml de yoduro de metilo. La solución amarillo pálida resultante fue inmediatamente vertida en 2000 ml de agua y acidificada a  $\text{pH}=1$  con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se filtró y el residuo sólido se lavó con agua y luego se secó al vacío sobre pentóxido de sodio. La cristalización desde etanol proporcionó 4-etil-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, p. f.  $197^{\circ}\text{C}$ .

Se disolvieron 50 g de 4-etil-1,2-dihidro-2-oxoquinolina en una mezcla de 280 ml de hexametilfosforamida seca y 280 ml de tetrahidrofurano seco, y la solución se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 435 ml de una solución 1,54 M en hexano de n-butil-litio a un régimen tal como para mantener la temperatura por debajo de  $0^{\circ}\text{C}$ . La solución rojo profundo resultante se agregó a una solución saturada y agitada de anhídrido carbónico en 75 ml de tetrahidrofurano a  $-70^{\circ}\text{C}$  y bajo una atmósfera de

nitrógeno. La suspensión amarillo pálido resultante fue vertida en 300 ml de agua, y la mezcla se lavó con 3 x 300 ml de cloroformo. La solución acuosa fue acidificada a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado, la mezcla resultante se filtró y el residuo sólido se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de sodio. Se obtuvo así ácido alfa-(1,3-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico, p. f. 196-198°C. con descomposición.

Ejemplos 89-91

10 De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 88 se obtuvieron los siguientes compuestos desde los materiales de partida apropiados, y con rendimientos comprendidos entre 32 y 65%:



XVIII

Ejemplo	Substituyentes en el anillo X	Substituyentes en el anillo Y	R <sup>2</sup>	A	Solvente de Recristalización	f.f. (°C)
89	-	-	H	OH <sub>2</sub>	EtOH	194-5
90	-	-	Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH- (trans)	EtOH	170
91	-	4-Me	Me	OH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O (precipitado)	172

\* nota: el anillo Y está vinculado a la doble ligadura.

Los materiales de partida se obtuvieron de manera análoga a aquella descrita en el ejemplo 33.

Ejemplo 92

Una mezcla de 0,5 g de ácido alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico, 5 ml de metanol y 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado se calentó bajo reflujo durante seis horas. La mezcla fue entonces vertida en 10 ml de agua y la mezcla resultante se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio. La mezcla fue extraída con 3 x 5 ml de acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con 5 ml de solución de bicarbonato de sodio y 5 ml de agua y luego se secaron con sulfato de sodio. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo cristalizado desde ciclohexano para dar alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propionato de metilo, p. f. 90-92,5°C, con un rendimiento del 74%.

Ejemplos 93-97

Los siguientes compuestos de fórmula I, en los cuales H<sup>1</sup> es hidrógeno, se prepararon de manera similar a aquella descrita en el ejemplo 57 desde los materiales de partida apropiados, y con rendimientos comprendidos entre el 30 y el 52%.

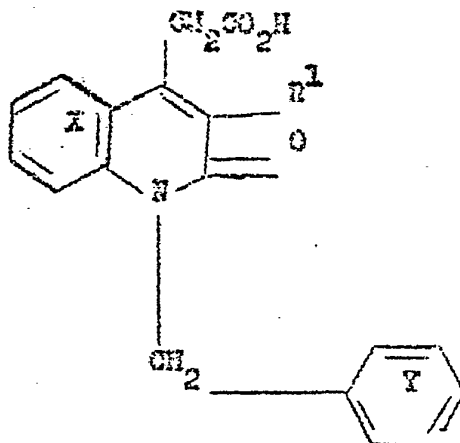
Ejemplo	Substituyente en el anillo X	Substituyente en el anillo Y	R <sup>2</sup>	A	Solvente de resublimación	p.f. (°C)
93	6-Me	4-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	EtOH	206
94	6-Me	4-F	Me	CH <sub>2</sub>	EtOH	192
95	6-Me	-	Me	CH <sub>2</sub>	EtOH	186-7
96	-	-	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Agua	176-8
97	6-Me	4-Me	Me	CH <sub>2</sub>	Etanol	194

Los materiales de partida requeridos de la fórmula III, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno, se obtuvieron de manera similar a aquella descrita en el ejemplo 1, y tenían los siguientes puntos de fusión:

	A	Sustituyente en el anillo X	Sustituyente en el anillo Y	p.f. °C
5	CH <sub>2</sub>	6-Me	4-Cl	156-158
	CH <sub>2</sub>	6-Me	4-F	165-166
	CH <sub>2</sub>	6-Me	-	141-142
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	-	122-124
	CH <sub>2</sub>	6-Me	4-Me	134-136

Ejemplos 98-105

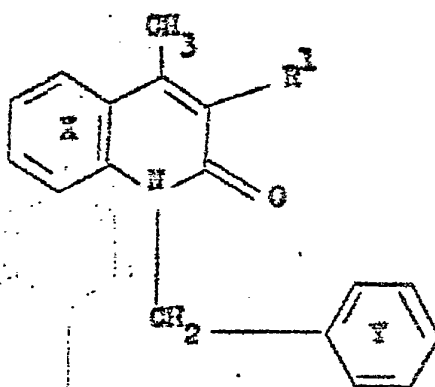
Se prepararon los siguientes compuestos de una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 1 donde los materiales de partida apropiados, y con rendimientos comprendidos entre 11 y 57%.



III

Ejemplo	Substituyente en el anillo X	Substituyente en el anillo Y	N <sup>o</sup>	Solvente de recristalización	p.f. (°C) (decomposición)
98	6-Me	-	II	EtOH	201
99	6-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	III	MeOH	219-222
100	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	IV	MeOH	231-2
101	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	VI	MeOH	197-8
102	6-F	4-OP <sub>3</sub>	II	EtOH	285
103	6,7-Me <sub>2</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	II	dimetil- formamida/ MeOH, 1:1 v/v	197
104	6,7-F <sub>2</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	II	EtOAc/ ciclohexano,	182-5
105	6-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	II	1:1 v/v MeOH	280-2

Los materiales de partida 1-bencil-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-quinolina correspondientes de la fórmula:



se obtuvieron por un método análogo a aquel descrito en el ejemplo 1 y tenían los siguientes puntos de fusión:

	$R^1$	Sustituyente en el anillo X	Sustituyente en el anillo Y	p.f. °C
	H	6-Me	-	141-142
	Me	6-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	148-150
10	Et	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	115-118
	Cl	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	128-129
	H	6-F	4-CF <sub>3</sub>	154-155
	H	6,7-Br <sub>2</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	182-183
	H	6,7-F <sub>2</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	206-208
15	H	6-F	3,4,5-Cl <sub>3</sub>	208-209

Ejemplo 106-107

Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar a aquella descrita en el ejemplo 1 y utilizando los materiales de partida apropiados:

5            ácido 6-fluoro-1-(naft-2-ilmetil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-3-ilacético, p.f. 195°C, rendimiento 19%, cristalizado desde tolueno (ejemplo 106); y

          hidrocloruro del ácido 1-(pirid-2-ilmetil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, p.f. 210-212°C, rendimiento 15%, luego de lavar con etanol (ejemplo 107).

Los materiales de partida fueron obtenidos por un método análogo a aquel descrito en el ejemplo 1 y también los siguientes puntos de fusión:

          6-fluoro-1-(naft-2-ilmetil)-4-metil-1,2-dihidro-2-oxo-quinolina, p. f. 145-147°C.

          1-(pirid-2-ilmetil)-4-metil-1,2-dihidro-2-oxo-quinolina, p. f. 129-130°C.

Ejemplo 108

          Utilizando un proceso análogo a aquel descrito en el ejemplo 86, se obtuvo ácido 3-metil-1-(naft-2-ilmetil)-1,2-dihidro-2-oxo-quinol-4-ilacético, p. f. 135°C, recristalizado desde etanol y con un rendimiento del 13%, a partir de 3,4-dimetil-1-(naft-2-ilmetil)-1,2-dihidro-2-oxo-quinolina, p. f. 124-125°C.

Ejemplo 109

Una solución agitada de 1,8 g de 4-(2-hidroxi-  
etil)-5-fluoro-1-(3,4,5-tribromobencil)-1,2-dihidro-2-oxo-  
quinolina en 700 ml de acetona a 25°C fue tratada con reac-  
5 tivo de Jones (óxido crómico, 267°C) en 2,5 ml de una solu-  
ción de 23 ml de ácido sulfúrico concentrado en 100 ml de  
agua. Al cabo de 30 minutos se agregaron 0,5 ml de isopro-  
panol a la mezcla la cual fue entonces filtrada a través de  
kieselguhr. El filtrado fue diluido hasta 1,8 litros con  
10 agua. Entonces se destiló acetona hasta que la solución que-  
dó ligeramente nebulosa. La solución enfriada vió cristali-  
zarse que fueron filtrados y recristalizados desde acetato de  
etilo. Se obtuvo así ácido 6-fluoro-1-(3,4,5-tribromoben-  
cil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, p. f. 207°C, con  
15 descomposición, rendimiento 71%.

El material de partida requerido, 4-(2-hidroxi-  
etil)-6-fluoro-1-(3,4,5-tribromobencil)-1,2-dihidro-2-oxo-  
quinolina, se obtuvo de la siguiente manera:

Se suspendieron 10 g de 6-fluoro-4-metil-1,2-di-  
20 hidro-2-oxoquinolina en una mezcla de 63 ml de hexametilfox  
formida seca y 63 ml de tetrahidrofureano seco, y la suspen-  
sión se enfrió hasta -20°C bajo una atmósfera de argón. Se  
agregaron 75 ml de una solución de 1,5 M de n-butil-litio en  
n-hexano a un régimen tal que la temperatura se mantuvo por  
25 debajo de 0°C. A la solución rojo profundo resultante se le

agregaron 3,5 g de éter oxarometilbencílico a -20°C y tan rápidamente como fue posible. La mezcla se agitó a -20°C durante una hora y luego se diluyó con 200 ml de agua. La mezcla fue parcialmente evaporada al vacío para eliminar al tetrahidrofurano y luego se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 100 ml de agua, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo fue recristalizado desde isopropanol, obteniéndose así 4-(2-benciloxietil)-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-quinolina, p. f. 135-140°C.

A una suspensión de 0,675 g de hidruro de sodio al 20% ponderal y libre de aceite mineral, como indicada en el ejemplo 1 en 100 ml de dimetilformamida bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 6,0 g de 4-(2-benciloxietil)-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinolina. La mezcla se agitó a 40°C durante una hora y luego se trató a esta temperatura con 9,1 g de 3,4,5-tribromobencilbromuro. La mezcla fue agitada durante una noche a temperatura ambiente y luego diluida con 200 ml y luego diluida con 200 ml de agua y el producto se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 2 x 100 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo constituyó una mezcla de productos O- y N-sustituídos. La cromatografía de este residuo sobre gel de sílice utilizando una mezcla 50:50 volumétrica de éter y éter de

petrólese con p. e. 40-60°C, como aluyente proporción 4-(2-benciloxietil)-6-fluoro-1-(3,4,5-tribromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, bajo la forma de un aceite, el espectro de absorción infrarrojo:  $\lambda$  máxima 1565  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Una solución de 6,0 g de 4-(2-benciloxietil)-6-fluoro-1-(3,4,5-tribromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina en una mezcla de 50 ml de dioxano, 50 ml de etanol y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, fue hidrogenada a presión atmosférica sobre 1 g de paladio sobre carbón al 5%. La capacidad teórica de hidrógeno (390 ml a P.T.N.) fue absorbida  
10 en cuatro minutos. La hidrogenación se detuvo y la mezcla fue filtrada. La evaporación del filtrado proporcionó al producto en bruto que fue recristalizado dos veces desde etanol para proporcionar 4-(2-hidroxi-etil)-6-fluoro-1-(3,4,5-tribromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, p. f. 199-201°C,  
15 con un rendimiento de 71%.

#### Ejemplos 110-111

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 109, se obtuvieron, partiendo de 4-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, p. f. 142-143°C, el ácido 3-metil-1-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético (ejemplo 110), p. f. 219-221°C, con descomposición, recristalizado desde acetato de etilo y un rendimiento del 73%, y partiendo de 4-(2-hidroxi-etil)-3-metil-(3,5-dicloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-2-

20

25

oxoquinolina, p.f. 132-135°C, se obtuvo ácido 3-metil-1-(3,5-dicloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il-acético (ejemplo 111), p. f. 230-252°C, con descomposición, recristalizado desde 2-etoxietanol, con un rendimiento del 60%.

Las siguientes nuevos intermediarios que fueron necesarios para la preparación del ejemplo 110 y el ejemplo 111, se obtuvieron utilizando procesos similares a aquellos descritos en el ejemplo 109 y tenían las siguientes propiedades características:

4-(2-benciloxietil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, p.f. 157-158°C; 4-(2-benciloxietil)-3-metil-1-(3-cloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, aceite, espectro de absorción infrarroja,  $\nu$  máximo 1660  $\text{cm}^{-1}$ ; 4-(2-benciloxietil)-3-metil-1-(3,5-dicloro-4-bromobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, 143-144°C.

#### Ejemplo 112

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 109, se obtuvo con un rendimiento del 51%, el ácido 6-fluoro-1-(3,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il-acético, p. f. 198-199°C, con descomposición, partiendo de 4-(2-hidroxi-etil)-6-fluoro-1-(3,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, p. f. 191-192°C, cuyo material de partida fue a su vez obtenido de manera similar a aquella descrita en el ejemplo 109 partiendo de 4-(2-benciloxietil)-6-fluoro-

1-(3,4-diclorobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, p. f.  
122-124°C.

Ejemplos 113-115

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 88 se obtuvieron con rendimientos de 32-58% los siguientes compuestos de la fórmula XVII pero a partir del correspondiente ácido alfa-(1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico y el bencil haluro apropiado:

Ejemplo	R <sup>2</sup>	Sustituyente en el anillo X	Sustituyente en el anillo Y	Solvente de reacción (descomposición)	p. f. °C
113	Me	6-NO <sub>2</sub>	-	EtOH	204-205
114	Me	-	4-Et	EtOAc	201-203
115	Me	-	4-CF <sub>3</sub>	EtOAc	190-192

El material de partida para el anterior ejemplo 113, o sea el ácido alfa-(6-nitro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico, fue obtenido de la siguiente manera:

Se agregó 15 g de ácido alfa-(1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico en porciones a ácido nítrico fumante agitado y enfriado a 5°C. El régimen de agregado fue tal que la temperatura de reacción se mantuvo entre 5°C y 10°C. Al cabo de completar la adición la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego vertida en 1,2 litros de agua. El sólido resultante fue separado por fil-

tración, lavado con agua y secado al vacío para proporcionar ácido alfa-(6-nitro-1,2-dihidro-2-oxo-quinol-4-il)-propiónico, bajo la forma de un sólido blanco con rendimiento del 50% y p. f. 276-278°C, con descomposición.

5 Ejemplo 116

Se disolvieron 352 mg de ácido alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-6-nitro-2-oxo-quinol-4-il)propiónico en una mezcla de 0,5 ml de solución de hidróxido de sodio 2N y 4,5 ml de agua. Se agregaron 0,2 g de catalizador de paladio sobre carbón (33% Pd) y la mezcla resultante se hidrogenó bajo agitación y presión atmosférica y una temperatura de 20°C durante 3 horas. El catalizador fue separado por filtración y la mezcla a través de kieselguhr y el filtrado fue acidificado a pH=4 utilizando ácido acético glacial. El precipitado resultante fue recogido por filtración y reextrahido desde acetato de etilo. Se obtuvo así ácido alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-6-amino-2-oxo-quinol-4-il)propiónico, con un rendimiento del 50%, p. f. 140-142°C, con descomposición.

20 Ejemplo 117

Una solución de 250 mg de alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-quinol-4-il)propionato de metilo en 3 ml de metanol fue mezclada con una solución conteniendo un exceso de 9 equivalentes molares de hidroxilamina en metanol (3 ml) y la mezcla fue dejada a 20°C durante 18 horas. La mezcla

25

fue entonces vertida en 5 ml de agua y el material neutro, que consiste principalmente en éster metílico sin reaccionar, fue eliminado por extracción con 2 x 5 ml de acetato de etilo. La fase acuosa fue separada y acidificada hasta pH=1 por adición de ácido clorhídrico. El precipitado resultante fue recristalizado desde etanol para dar ácido N- $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-quinol-4-il)propionil-hidroxámico, con un rendimiento del 40%, p. f. 211-213°C, con descomposición.

10 Ejemplos 118-122

Los siguientes compuestos de fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es un radical hidroxilo, se prepararon con rendimientos comprendidos entre 27 y 65%, de una manera similar a aquella utilizada en el ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados:

Ejemplo	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Substituyente en anillo X	Anillo Y	p.f.°C (descomposición)	Solvente de recristalización
118	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	-	Ph	196-197	MeOH
119	- ligadura directa	H	H	7-MeO	Ph	205-207	EtOH
120	CH <sub>2</sub>	Me	H	6-Me	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	2 61-262	MeOH/EtOH (2:1 v/v)
121	CH <sub>2</sub>	Me	H	-	3,4-Me <sub>2</sub> -Ph	204-205	EtOH
122	CH <sub>2</sub>	Me	H	6-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	229-231	EtOH

Las 1-bencil-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-quinolinas de la fórmula III, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, requeridas como materiales de partida para los anteriores ejemplos, fueron obtenidas de la manera descrita también anteriormente y presentaban los siguientes puntos de fusión:

5

A	R <sup>1</sup>	Sustituyente en el anillo Z	Sustituyente en el anillo Y	p.f.°C
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	-	-	127-128
Ligadura directa	H	7-MeO	-	122
CH <sub>2</sub>	Me	6-Me	3,4-Cl <sub>2</sub>	138-139
CH <sub>2</sub>	Me	-	3,4-Me <sub>2</sub>	167-168
CH <sub>2</sub>	Me	6-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub>	154-155

10

Ejemplos 183-187

15

Los siguientes compuestos de la fórmula XVIII fueron obtenidos de una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 57, pero partiendo de yoduro de metilo y la 1-bencil-1,2-dihidro-4-metil-2-oxoquinolina apropiadamente sustituida, y en rendimientos comprendidos entre 20 y 62%:

20

Ejemplo	A	R <sup>2</sup>	Sustituyente en el anillo Z	Sustituyente en el anillo Y	p.f.°C (descomposición)	Solvente de recristalización
123	CH <sub>2</sub>	Me	-	2-Me	248	EtOH
124	CH <sub>2</sub>	Me	7-Me	-	267-268	EtOH

(continúa)

(continuación)

Ejem plo	A	R <sup>2</sup>	Sustitu- yente en el ani- llo X	Sustitu- yente en el ani- llo Y	p.f. <sup>o</sup> C (des- compo- sición)	solvente de recristali- zación
5	125	CH <sub>2</sub>	Me	7-Me 4-Cl	173-177	EtOH
	126	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	6-Me -	135	EtOH
	127	CH <sub>2</sub>	Me	6,7-Me <sub>2</sub> 3,4-Cl <sub>2</sub>	201	EtOH

Las correspondientes 1-bencil-1,2-dihidro-4-mes-  
til-2-oxo-quinolinas de fórmula III sustituidas y no vedadas,  
10 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno, utilizadas como materiales  
de partida en los anteriores ejemplos, fueron obtenidas de  
la manera descrita y presentaban los siguientes puntos de  
fusión:

A	Sustituyente en el anillo X	Sustituyente en el anillo Y	solvente de recris- talización	p.f. <sup>o</sup> C
15	CH <sub>2</sub>	-	Etanol	173-174
	CH <sub>2</sub>	7-Me	Ciclohe- xano	152
	CH <sub>2</sub>	7-Me	"	154
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	6-Me	"	110-112

20 Ejemplo 128

Se agregó 0,5 g de 1-(4-nitrobencil)-1,2-dihidro-  
2-oxoquinol-4-ilbocatonitrilo a una solución de 0,2 g de hidró

zido de sodio en 50 ml de etanol, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. El etanol fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue tratado con ácido clorhídrico 2N (100 ml). El precipitado que así se formó fue separado y recristalizado desde etanol para proporcionar ácido 1-(4-nitrobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético, en una cantidad de 0,42 g, p. f. 203-210°C, con descomposición.

El material de partida fue obtenido de la siguiente manera:

Se agregaron 19 g de etil 1-(4-nitrobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilpiruvato, obtenido por el método descrito para el material de partida en el ejemplo 73 y 13,6 g de hidrocloreuro de hidroxilamina a una mezcla de 150 ml de piridina y 150 ml de etanol. La solución resultante fue calentada bajo reflujo durante 3 horas y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue triturado con 65 ml de agua y el sólido se filtró. La trituración de este sólido con 100 ml de etanol y su posterior filtración proporcionó etil 3-[1-(4-nitrobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]-2-oximino-piruvato, en una cantidad de 13,7 g, p. f. 267°C, con descomposición, que fue suficientemente puro como utilizarlo en la etapa siguiente de la reacción.

Se disolvieron 3,7 g de etil 3-[1-(4-nitrobencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]-2-oximino-piruvato en una so-

lución de 2,6 g de hidróxido de sodio en 100 ml de metanol  
seco (MeOH:H<sub>2</sub>O, 2:1 v/v) y la mezcla fue calentada bajo  
reflujo durante 1,5 horas. La solución enfriada fue acidi-  
ficada hasta pH 3 con ácido acético glacial. El precipita-  
do fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío sobre  
pentóxido de fósforo. Este sólido seco, en cantidad de  
3,8 g fue suspendido en anhídrido acético (50 ml) y la me-  
zcla fue calentada sobre un baño de vapor hasta que cesó el  
desprendimiento de gas y se disolvió todo el sólido. La  
solución fue enfriada hasta 0°C y el sólido se separó por  
filtración. Se obtuvo una cantidad ulterior del producto  
por evaporación del filtrado hasta sequedad y trituración  
del residuo con etanol. Los sólidos combinados se recrís-  
talizaron a partir de metanol para dar 1-(4-nitrobenzil)-  
1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacetónitrilo (2,9 g), p. f.  
190-193°C.

Ejemplo 129

De manera similar a la descrita en el ejemplo  
88 se obtuvo, con un rendimiento del 30%, ácido alfa-(6-  
metil-1-(4-trifluorometilbenzil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-  
4-il)propiónico, p. f. 201-203°C, con descomposición, des-  
pués de recrystalizar desde acetato de etilo, a partir de  
ácido alfa-(6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propióni-  
co, p. f. 197°C, con descomposición, que fue en sí mismo  
obtenido de manera similar a la descrita para el material

de partida en el ejemplo 88, pero a partir de 4,6-dimetil-1,2-dihidro-2-oxoquinolona.

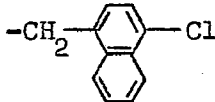
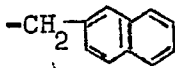
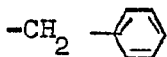
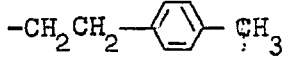
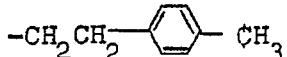
Ejemplo 130

5 Se mezcla completamente 200 g de ácido 1-(3,4-diclorobencil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético con lactosa (400 g) y 9 g de solución de gelatina al 10% p/v. La mezcla es granulada y los gránulos son mezclados con almidón de maíz (35 g) y después con estearato de magnesio (5 g). Luego la mezcla es comprimida en tabletas que  
10 contienen 50, 100 ó 250 mg de ingrediente activo.

El ingrediente activo ácido 1-(3,4-diclorobencil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacético se puede reemplazar por una sal del mismo o por cualquiera de los compuestos de la fórmula I descritos en cualquiera de los  
15 ejemplos 1 a 129.

EJEMPLOS 131-135

Usando el procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 57, se obtienen, en rendimientos de 20-45%, y a partir de las correspondientes 1-sustituído-4-metil-2-oxoquinolinas de fórmula III, los siguientes ácidos quinolina-4-alcanóicos de fórmula I en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es un radical hidroxil:  
20

Ejemplo	Sustituyente(s) en el anillo X	-A-(Y)	R <sup>2</sup>	Disolvente de recristalización	P.f. (°C.) (descomposición)
131	6-F		H	MeOH	205-207
132	-		H	MeOH	190-192
133	6,7-Me <sub>2</sub>		Me	EtOH	191-192
134	6-Me		Me	EtOH	177-179
135	-		Me	EtOH	181-183

Los materiales de partida de fórmula III necesarios, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, se obtienen de forma similar a la descrita para la preparación de 1-o-clorobencil-4-metil-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina del ejemplo 74, y tiene las siguientes propiedades:

5

Sustituyente(s) en el anillo X	-A- $\text{\textcircled{Y}}$	R <sup>2</sup>	Disolvente(s) de recrista- lización	p.f. (°C)
6-F		H	EtoAc-petróleo	182-184
-		H	ciclohexano	108
6,7		Me	EtoAc-petróleo	164-166
6-Me		Me	EtOH	106-108
-		Me	EtOH	104-106

\*El producto de condensación intermedio entre la aralquil-anilina inicial y el diceteno se cicliza utilizando ácido polifosfórico y no ácido sulfúrico.

5

EJEMPLOS 136-140

De forma similar a la descrita en el ejemplo 88, se obtienen en rendimientos de 21-55%, a partir de los ácidos  $\alpha$ -(1,2-dihidro-2-oxo-quinol-4-il)propiónicos adecuados de fórmula VII, en donde M y R<sup>1</sup> son hidrógeno, R<sup>2</sup> es un radical metilo y R<sup>3</sup> es un radical hidroxilo, los siguientes ácidos quinolina-4-propiónicos de fórmula XVIII en donde R<sup>2</sup> es un radical metilo y A es un radical metileno:




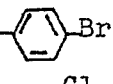
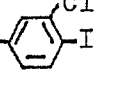
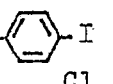
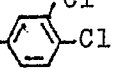
10

Ejemplo	Sustituyente(s) en el anillo X	Sustituyente(s) en el anillo fenílico Y	Disolventes de recristalización	p.f. (°C) (descomposición)
136	6-Me	4-CF <sub>3</sub>	EtOH-EtOAc	201-203
137	-	4-SMe	EtOAc	169-170
138	-	4-Cl	EtOH	180-181
139	7-Me	4-Me	EtOH	185-186
140	7-Me	4-CF <sub>3</sub>	EtOH	191-192

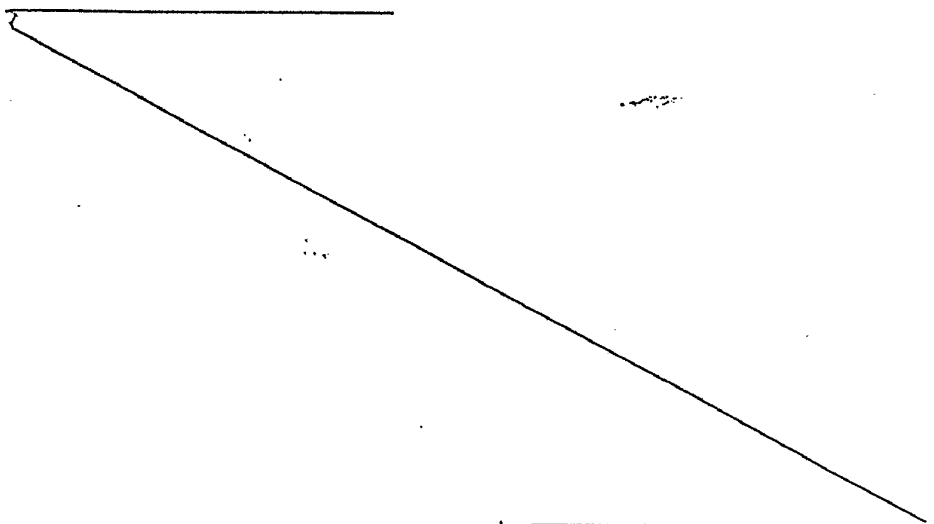
Los ácidos propiónicos de partida de fórmula VII como anteriormente se ha definido, se describen en los ejemplos 88 y 129. El material de partida adicional, ácido  $\alpha$ -(7-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)-propiónico se obtiene, como un sólido, p.f. 209-210°C, de forma similar a la descrita en el ejemplo 88, a partir de 4,7-dimetil-1,2-dihidro-2-oxoquinolina, p.f. 225-226°C.




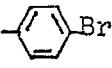
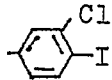
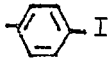
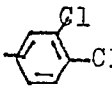
EJEMPLOS 141-147

De forma similar a la descrita en el ejemplo 109, se obtienen, en rendimientos de 45-65%, a partir de los materiales de partida adecuados de fórmula XI, los siguientes ácidos quinolina-4-alcanóicos de fórmula I, en donde en ambas fórmulas XI y I el anillo X está insustituído, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es un radical hidroxilo y A es un radical metileno:

Ejemplo	R <sup>1</sup>	Anillo Y	Disolvente de recristalización	p.f. (°C.) (descomposición)
141	Me		EtoAc	165-167
142	Me		EtOH	198-200
143	Me		MeOH	190
144	Me		i-PrOH:petroleo	208-210
145	Me		EtOH	213
146	Me		EtOH	209
147	i-Pr		DMF : MeOH	251-253

Los materiales de partida de fórmula XI, requeridos, definidos anteriormente, se obtienen de forma análoga a la descrita en el ejemplo 109 y tienen las siguientes propiedades:



R <sup>1</sup>	Anillo Y	Disolvente(s) de recristalización	p.f. (°C) (descomposición)
Me		Tolueno	101-103
Me		EtOH : Et <sub>2</sub> O	191-194 (hidrocloruro)
Me		EtoAc	130
Me		EtoAc	194-196
Me		EtoAc	115
Me		EtOH	228
i-Pr		EtoAc	165

EJEMPLOS 148-149

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 92, se obtienen, a partir del ácido quí-  
 5      lina-4-alcanóico adecuado de fórmula XVIII, los siguientes  
 ésteres, en rendimientos de 68-79%:

$\alpha$ -[1-(4-clorobencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-  
 oxoquinol-4-il]propionato de n-propilo, (Ejemplo 148),  
 p.f. 116-117°C, y  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihi-  
 10      dro-2-oxoquinol-4-il]propionato de etilo, (Ejemplo 149),  
 p.f. 92-93°C.

EJEMPLO 150

Mediante una jeringa se añaden 0,109 ml de cloruro de tionilo a una suspensión de 0,335 g de ácido  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propiónico en 3,5 ml de tolueno (secado sobre alambre de sodio). La mezcla se calienta bajo reflujo hasta que cesa el desprendimiento de gas y se evapora luego in vacuo. El residuo se mezcla con 5 ml más de tolueno seco y se evapora luego in vacuo y se seca a temperatura ambiente bajo un alto vacío, para dar cloruro de  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propionilo, el cual se disuelve sin purificación en 2,5 ml de tolueno seco. La solución así obtenida se añade mediante una jeringa a una solución de 0,052 g de fenol en 0,044 ml de piridina. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego a 80°C durante 30 minutos. Después de permanecer a temperatura ambiente durante la noche, la solución de reacción se mezcla con 20 ml de acetato de etilo. La solución se lava luego sucesivamente con 20 ml de ácido clorhídrico 2N, 20 ml de agua, 2 x 20 ml de solución de hidróxido sódico 2N, 20 ml de agua y luego con 20 ml de solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora in vacuo. El residuo se recrystaliza en ciclohexano para dar  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propionato de fenilo, p.f. 111-113°C, en un rendimiento del 58 %.

EJEMPLOS 151-160

De forma similar a la descrita en el ejemplo 150, se obtienen, a partir de los correspondientes ácidos

quinolina-4-alcanóicos, los siguientes ésteres de fórmula I en donde A es un radical metileno, en rendimientos de 55-80%.

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Sustituyente del anillo X	Sustituyente(s) en el radical fenilo Y	p.f. (°C)
151	Me	H	OPh	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	174-175
152	Me	H	OCHMe <sub>2</sub>	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	139-140
153	Me	H	OMe	-	3,4-Cl <sub>2</sub>	152-153
154	H	H	OEt	6-F	3,4-Cl <sub>2</sub>	154-155
155	H	H	OEt	-	2-Cl, 4-F	167-168
156	H	H	OEt	-	2-F, 4-Cl	156-157
157	H	Me	OEt	6-Me	4-Me	92-93
158	H	Me	OPr-n	6-Me	4-Cl	116-117
159	H	Me	OMe	-	-	90-92

5 El 1-(pirid-2-ilmetil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacetato de metilo (Ejemplo 160), p.f. 156-157°C, se obtiene en un rendimiento del 75% mediante una esterificación similar del correspondiente ácido acético.

EJEMPLO 161

10 Se calienta bajo reflujo, durante 2 horas, una solución de 0,1 g de  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propionato de etilo en 2 ml de etanol, conteniendo 0,07 g de hidróxido potásico y 0,2 ml de agua. El etanol se separa luego in vacuo y el residuo  
15 se disuelve en 10 ml de agua. La solución obtenida se aci-

difica por adición de ácido clorhídrico 5N, para dar un sólido cremoso, el cual se separa por filtración, se lava con agua y se seca al aire para dar 0,08 g de ácido  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propiónico, p.f. 188-190°C. (p.f. 193-194°C, después de la recristalización en etanol).

De forma similar, se obtienen, en rendimientos de 70-85%, los siguientes ácidos quinolina-4-alcanóicos de fórmula I en donde R<sup>3</sup> es un radical hidroxilo y A es un radical metileno, mediante hidrólisis análoga de los correspondientes ésteres:

Acido quinolina-4-alcanóico obtenido						Ester hidrolizado
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sustituyente del anillo Y	Y	Disolvente(s) de recristalización	p.f.* (°C.)	
H	Me	6-Me		EtOH	188-190	Fenilo
H	Me	6-Me		EtOH	204-206	n-propilo
H	Me	-		EtOH	178-180	Metilo
H	H	-		No recristalizado	196-197	Etilo
H	H	-		MeOH	199-200	Etilo
Me	H	-		MeOH	217-218	i-propilo ó metilo
H	H	6-F		MeOH	196-198	Etilo
Me	H	-		EtOH:Et <sub>2</sub> O	191-194 <sup>***</sup>	Metilo

\* descomposición

\*\*\* Aislado como hidrocloreuro.

EJEMPLO 162

De forma similar a la descrita en el ejemplo 117, a partir de 1-(3,4-diclorobencil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacetato de metilo, se obtiene el ácido N-[1-(3,4-diclorobencil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacetil]hidroxámico en un rendimiento del 45 %, p.f. 229-230°C (descomposición), después de la recristalización en metanol.

EJEMPLO 163-164

De forma similar a la descrita en el ejemplo 92, excepto que se utiliza cloruro de hidrógeno seco en lugar de ácido sulfúrico, se obtienen los siguientes ésteres en rendimientos de 70-85 % a partir de los correspondientes ácidos:

(Ejemplo 163): 1-(3,4-diclorobencil)-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacetato de etilo, p.f. 153-154°C., (recristalización en etanol);

(Ejemplo 164): 1-(pirid-2-ilmetil)-3-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-ilacetato de metilo, p.f. 156-157°C., [recristalización en acetato de etilo y petróleo(p.e. 60-80°C)]

EJEMPLO 165

Se añaden 1,63 ml de una solución acuosa de dicarbonato sódico 1M a una suspensión agitada de 0,50 g de ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propionico en polvo en 3,37 ml de agua destilada y la mezcla se

5 agita durante la noche, a temperatura ambiente. El sólido formado se separa y se seca in vacuo sobre pentóxido de fósforo para dar 0,52 g de  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)-propionato de sodio en forma de su monohidrato (p.f.: indefinido;

$C_{19}H_{16}NO_3 \cdot H_2O$  requiere: C, 65,5; H, 4,9; N, 3,8; encontrado: C, 65,7; H, 5,2; N, 4,0).

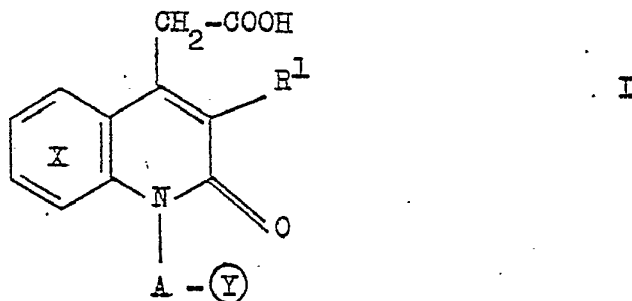
#### EJEMPLO 166

10 Se añaden 0,243 g de trietanolamina a una suspensión agitada de 0,50 g de ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico finamente pulverulento en 5 mm de agua destilada y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El sólido formado se separa y se seca in vacuo sobre pentóxido de fósforo para dar 0,7 g  
15 de  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-2-oxoquinol-4-il)propionato de trietanolamina, p.f. 163-165°C (descomposición).

20 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 de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

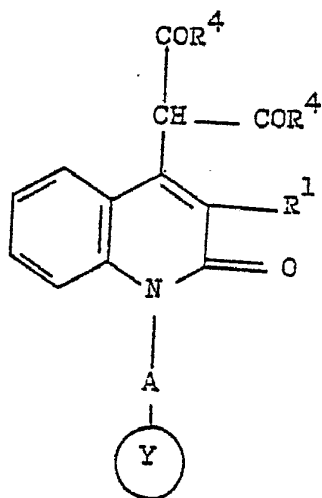
1.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos quinolonacéticos, de fórmula general



en donde A es un enlace directo, o un radical alquileo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono;  $R^1$  es hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; y en donde el anillo bencénico X puede llevar hasta dos sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, radicales alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, alquilendioxi con 1 a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo  $C_{1-4}$ )amino y alcanoilamino con 2 a 4 átomos de carbono, así como también radicales aralcoxilo con 7 a 10 átomos de carbono que pueden llevar un sustituyente constituido por un átomo de halógeno; y en donde el anillo

5 Y es un radical fenilo que puede llevar entre 1 y 3 sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, y los radicales alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, di-(C<sub>1-4</sub>-alquilo)amino, nitro, ciano, trifluormetilo y alcoxialquilo con 2 a 8 átomos de carbono, así como también radicales arilo con 6 a 10 átomos de carbono, así como también radicales arilo con 6 a 10 átomos de carbono que pueden llevar hasta dos átomos de halógeno como sustituyentes, o en donde el anillo Y es un radical naftilo o aromático heterocíclico monocíclico que puede llevar hasta dos sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, y los radicales alquilo y alcoxilo cada uno con 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizado porque un malonato de fórmula:

15



II

*pe*

en donde  $R^1$ , A, X e Y se definen como anteriormente y  $R^4$  es un radical alcoxi  $C_{1-4}$ , se hidroliza y descarboxila, bien conjuntamente, por reacción con un ácido inorgánico en presencia de agua, a 50-150°C, o bien por separado, haciendo reaccionar primero con una base inorgánica, en presencia de agua, a 50-150°C y ulterior acidificación de la sal resultante del correspondiente ácido malónico sustituido con un ácido inorgánico y descarboxilación del ácido malónico sustituido así obtenido por calentamiento a 50-150°C.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el material de partida de fórmula II  $R^1$  es hidrógeno, A es un radical metileno, el anillo benceno X está insustituido o lleva un radical fluor unido a la posición 6 del núcleo quinolona, el anillo Y es un radical fenilo o naftilo que lleva uno o dos átomos de halógeno y  $R^4$  es un radical metoxi o etoxi.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con una base adecuada que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable.

4.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos quinolonacéticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 75 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 JUL 1977

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. M. GONZÁLEZ AGUDO Y C<sup>IA</sup>

por p. Firmado: J. Susaeta

pey