



ESPAÑA

(18) ES	(11) NÚMERO 446.538	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 31-3-76	

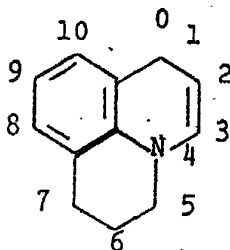
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
567.494	14 de abril de 1.975	EE.UU. de A.
567.510	14 de abril de 1.975	EE.UU. de A.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOQUINOLIZINAS SUSTITUIDAS		
(71) SOLICITANTE (ES) RIKER LABORATORIES, INC., entidad norteamericana.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 19901 Nordhoff Street, Northridge, California 91324, EE.UU. de A.		
(72) INVENTOR (ES) John Franklin Gerster., Charles Martin Leir., Karl Erwin Dietrich Schuppan.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE GOMEZ--ACEBO		

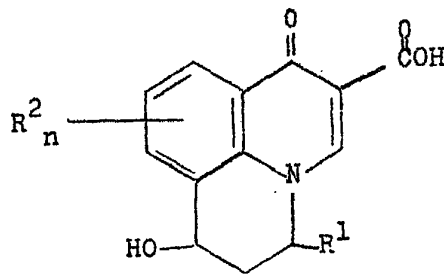
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados del sistema heterocíclico conocido por benzo[*ij*]-quinolizina, útiles como agentes antimicrobiales.

5 El compuesto ácido 6,7-dihidro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]-quinolizina-2-carboxílico y varios derivados del mismo, incluyendo los derivados éster y sal, se describen en la patente USA No. 3.896.131, estableciéndose que los mismos tienen actividad antimicrobial. Dicha descripción incluye
10 otros compuestos que tienen actividad similar, en los cuales la porción del anillo benzo de la molécula está sustituida por diversos sustituyentes en las posiciones 8, 9 y 10, y el anillo alicíclico está sustituido por metilo, etilo o trifluormetilo. Estos compuestos no contienen sustituyentes
15 reactivos en el anillo alicíclico.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar ciertos ácidos 6,7-dihidro-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]-quinolizina-2-carboxílicos y sus derivados éster y sal. Estos compuestos tienen utilidad como agentes antimicrobiales. La estructura y sistema de numeración del sistema
20 heterocíclico de estos compuestos son:

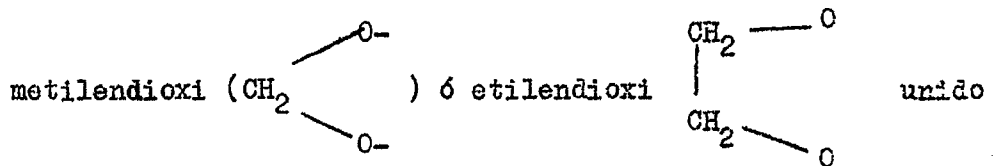


Los compuestos obtenidos por el procedimiento de esta invención, están definidos por la fórmula:



Fórmula 1

5 en la que R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es metilo, etilo, metoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, acetamido o formamido; n es cero, uno o dos y cuando n es 2, R² puede ser



10 a átomos de carbono adyacentes; y cuando R² es etilo, metoxi, nitro, amino, acetamido o formamido y n es 2, cada R² debe ser diferente; y los derivados de éster de alquilo inferior y de sales farmacéuticamente aceptables de dichos ácidos.

15 Los términos "alquilo inferior", "alquilo" o la abreviatura "alq" utilizados quieren dar a entender grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, de configuración de cadena recta o ramificada.

20 Ya se conoce en la técnica que las sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de metales alcalinos, de metales alcalinoterreos, de aluminio, de hierro y de otros metales y de aminas pueden formarse fácilmente a partir de ácidos biológicamente activos.

Estas sales son esencialmente equivalentes a los ácidos con respecto a actividad biológica y, en algunos casos, pueden incluso ofrecer ventajas en cuanto a absorción, formulación y similares debido a su mayor solubilidad en agua.

Las sales de los ácidos libres de la invención se preparan fácilmente por reacción del ácido con una base y evaporación hasta sequedad. La base puede ser orgánica, por ejemplo, metóxido sódico o una amina, o inorgánica. No obstante, se prefieren como sales las de metales alcalinos y alcalinoterreos.

Los ácidos libres de la invención se prefieren debido a que poseen niveles superiores de actividad antimicrobial.

Los ésteres de alquilo inferior y sales de los compuestos ácidos son útiles como intermediarios para la preparación de los correspondientes ácidos y, en muchos casos, estos ésteres y sales son también útiles como agentes antimicrobiales. Los ésteres preferidos son los ésteres de etilo.

Los compuestos de fórmula I en la que R^1 es metilo o etilo, representan una subclase preferida de agentes antimicrobiales. También se prefieren los compuestos en donde n es 1 y R^2 es halógeno, es con preferencia fluor, cloro o bromo. Otra subclase preferida de compuestos es aquella en donde n es 2 y R^2 es metilendioxi o etilendioxi unido a átomos de carbono adyacentes.

Los compuestos de fórmula I en la que R^2 es nitro o amino son particularmente útiles como intermediarios para la preparación de otros compuestos de la invención.

Todos los compuestos de fórmula I tendrán al menos un centro ópticamente activo en la posición 7. Los compuestos en donde R^1 es metilo o etilo tienen un centro ópticamente activo adicional. De este modo, los compuestos de la invención pueden tener hasta cuatro o más isómeros ópticos. Los isómeros ópticos puros de los compuestos pueden sintetizarse,

pero el proceso es tedioso y económicamente impracticable usando las técnicas actualmente disponibles. Aunque se ha encontrado que en ciertos casos, un isómero puede tener más actividad antimicrobial que otro, se obtiene una actividad suficiente con un compuesto que contiene una mezcla de isómeros, de modo que sea innecesario el aislamiento de los isómeros individuales. Puesto que los compuestos ácidos de la invención tienen un grupo hidroxilo reactivo en la posición 7 y un grupo ácido reactivo, los mismos tienen una utilidad potencial como monómeros para la producción de ciertos poliésteres.

La actividad antimicrobial de los compuestos obtenidos por la presente invención, puede demostrarse mediante el método de dilución en placas, standard, conocido, con respecto a la susceptibilidad bacterial a los antibióticos, (véase English Antibiot. Chemoter, Vol 1, 118, 1951). El medio de cultivo empleado permite el ensayo de la susceptibilidad de microorganismos molestos hacia los antibióticos, sulfonamidas y otros agentes quemoterapéuticos. El agar de soja de triptona (oxoide) de la siguiente composición es el medio de cultivo.

Triptona de oxoide	15 g
Peptona de soja de oxoide	5 g
Cloruro sódico	5 g
Agar-agar de oxoide No. 3	15 g
Agua	1 litro

Empleando este ensayo, se ha encontrado que los compuestos de la invención poseen un amplio espectro de actividad contra microorganismos gram-positivos y gram-negativos.

Los compuestos de la invención son activos contra microorganismos tanto en ausencia como en presencia de un 10 %

de suero de caballo.

En el procedimiento de ensayo se determina la cantidad de un compuesto necesaria para dar una inhibición completa, parcial o ninguna inhibición del crecimiento microbio-
5 sobre placas de agar. En los ensayos, se añade el compuesto seleccionado al medio de agar para dar concentraciones de 1, 10 y 100 mg por litro. Se prepara una serie de placas con estas concentraciones incluyendo cada serie placas de control
10 que solo contienen agar. A una de las series de dichas placas se añade un 10 % de suero de caballo. Se inoculan partes alícuotas del caldo de cultivo de cada una de las once especies de microorganismos en las placas. Las placas se incuban a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 10 %, durante 18 a 24 horas. El crecimiento microbio-
15 lal de cada placa se lee visualmente y se registran concentraciones inhibitorias mínimas.

Los microorganismos utilizados para este ensayo fueron:

1. Staphylococcus aureus
2. Bacillus subtilis
- 20 3. Pseudomonas aeruginosa
4. Escherichia coli
5. Streptococcus sp.^{*}
6. Aspergillus niger
- 25 7. Candida albicans
8. Mima polymorpha
9. Herellea vaginicola
10. Klebsiella pneumoniae
11. Streptococcus faecalis

30 * Cepas aisladas de caries dentales en ratas o hamsters en el

Instituto Nacional de Salud Dental de Estados Unidos y desarrolladas en agar PFY ó APT.

Algunos de los compuestos de la invención muestran también actividad hacia bacterias anaeróbicas, por ejemplo, Bacteroides sp. y Clostridium selchii.

Debe comprenderse, por aquellas personas expertas en la técnica, que las especies utilizadas son especies indicativas solamente representativas, ya que sería impracticable proteger todas las bacterias. En la técnica ya se conoce que la actividad de amplio espectro puede predecirse sobre la actividad mostrada contra especies bacteriales representativas seleccionadas.

Los compuestos de la invención son activos contra microorganismos in vitro o localmente. En la actividad in vitro son útiles por sí mismos, puesto que los agentes antimicrobiales pueden utilizarse para desinfectar por ejemplo equipos médicos y dentales, como componentes de soluciones desinfectantes. Los compuestos preferidos de la invención son activos también in vivo en mamíferos.

La mayoría de los compuestos de la invención son activos cuando se administran por vía oral a animales, Los mismos se excretan en la orina y son útiles en el tratamiento de infecciones bacteriales del tracto urinario de mamíferos. Una ventaja de los compuestos consiste en que parecen conjugarse a un grado mínimo por el organismo mamífero. Debido a que los compuestos no son significativamente inactivados por procesos metabólicos normales, se pueden mantener mayores niveles de las formas activas de los compuestos en la sangre y orina.

La toxicidad oral aguda de los compuestos de la in-

vención generalmente es moderada a baja, en comparación con la dosis oral eficaz, y poseen una relación terapéutica que varía desde buena a excelente.

Los compuestos preferidos de la invención poseen un amplio espectro de actividad antimicrobial y una buena relación terapéutica (LD_{50}/ED_{50}). Estos compuestos son:

ácido 9-cloro-6,7-dihidro-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo/[ij]-quinolizina-2-carboxílico;

ácido 6,7-dihidro-9-fluor-7-hidroxi-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo/[ij]-quinolizina-2-carboxílico;

ácido 9-cloro-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo/[ij]-quinolizina-2-carboxílico;

ácido 6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo/[ij]-quinolizina-2-carboxílico;

ácido 6,7-dihidro-5,9-dimetil-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo/[ij]-quinolizina-carboxílico;

ácido 6,7-dihidro-9-metoxi-5-metil-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo/[ij]-quinolizina-carboxílico; y

ácido 6,7-dihidro-5,8-dimetil-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo/[ij]-quinolizina-2-carboxílico.

Los compuestos ácidos de la invención son normalmente materiales blancos o amarillentos hasta de color marrón, cristalinos o amorfos, cuando se purifican. Los compuestos son prácticamente insolubles en agua, alcoholes inferiores o hidrocarburos y son más solubles en disolventes halogenados, dimetilformamida y similares. Los ésteres son en general algo más solubles en los disolventes orgánicos. Las sales de metales alcalinos poseen una solubilidad apreciable en agua y alcoholes inferiores.

Los compuestos de la invención pueden formularse

incorporándolos en materiales vehículo farmacéuticos convencionales, tanto orgánicos como inorgánicos, que sean adecuados para aplicación oral o intraperitoneal. Para su empleo in vivo o local, se emplean más convenientemente las soluciones o suspensiones acuosas simples. Para esta finalidad, resultan adecuadas las concentraciones del orden de 100 partes por millón hasta 5 partes por mil aproximadamente. La formulación se utiliza sumergiendo en la misma los objetos a tratar, o por aplicación local a un área infectada.

La cantidad de compuesto a emplear, por ejemplo, para el tratamiento oral de una infección urinaria microbial, será una cantidad eficaz inferior a la cantidad tóxica. La cantidad a administrar para controlar una infección, dependerá de las especies, sexo, peso, condición física y de muchos otros factores. pero esto es de sobra conocido por las personas expertas en medicina. Generalmente, la cantidad será inferior a 100 mg/kg por dosis. Convenientemente, la dosis se administra en forma de una preparación farmacéutica usual, tal como cápsulas, tabletas, emulsiones, soluciones y similares. Con las tabletas o cápsulas se utilizan excipientes, cargas, revestimientos, etc, ya conocidos en la técnica.

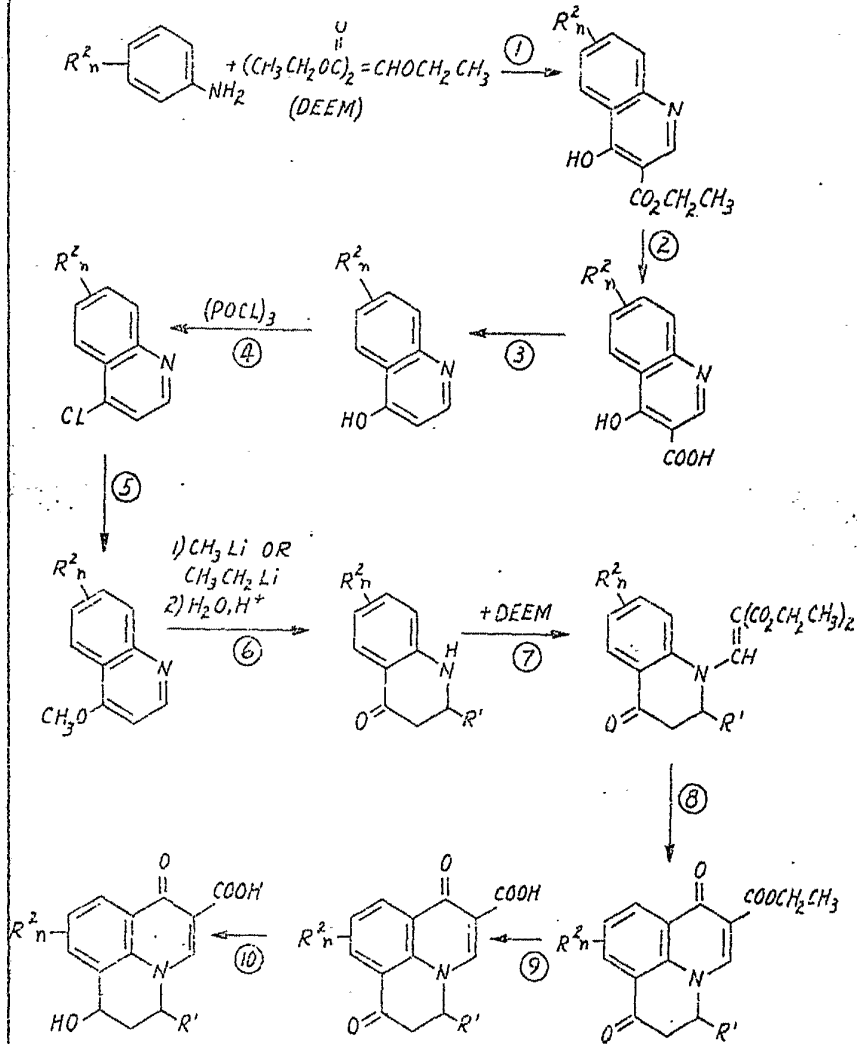
Se requiere que los compuestos de la invención contengan el grupo hidroxil funcional y reactivo en la posición 7 del sistema heterocíclico. Estos compuestos 7-hidroxil deben prepararse a partir de los correspondientes nuevos compuestos 7-oxo que se preparan a partir de materiales iniciales conocidos a través de una secuencia sintética larga y compleja. Durante ésta secuencia se forman diversos tipos nuevos de productos intermediarios.

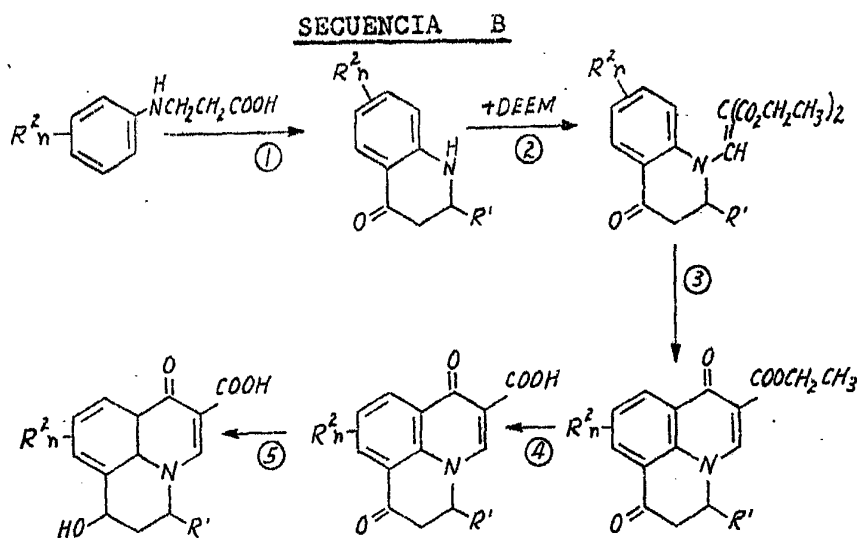
En relación con la síntesis de los compuestos de invención, se indican a continuación la secuencia A que

muestra la preparación de compuestos en donde R¹ es metilo o etilo y la secuencia B en donde se muestra la preparación de compuestos en donde R¹ es hidrógeno.

SECUENCIA A

5





5 En la etapa 1 de la secuencia A se condensa una anilina, sustituida por el grupo o grupos R^2 adecuados, con un alcoximetilenmalonato de dialquilo, tal como etoximetilenmalonato de dietilo, por calentamiento a $120-150^{\circ}C$. El intermediario formado se condensa por calentamiento a una temperatura de 150 a $300^{\circ}C$, en un disolvente inerte de elevado punto de ebullición, tal como difeniléter o mezclas de difeniléter y bifenilo, para dar el producto 4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo de la etapa 1.

15 La etapa 2 de la secuencia A, consiste en la saponificación del producto éster de la etapa 1. Esta etapa se efectua con éxido utilizando, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos acuosos, tal como hidróxido sódico o potásico.

20 El producto ácido libre de la etapa 2 se descarboxila en la etapa 3 de la secuencia A, por ejemplo por calentamiento en un disolvente inerte de elevado punto de ebullición, tal como difeniléter. El producto formado es una 4-hidroxiquinolina sustituida.

La etapa 4 de la secuencia A consiste en la reacción de oxicloriguro de fósforo con el producto de 4-hidroxiquinolina de la etapa 3, en un disolvente inerte, para propor-

5 cionar la sustitución del grupo hidroxilo por cloro. En la etapa 5 de la secuencia A, el sustituyente 4-cloro se reemplaza por un grupo alcoxi, tal como metoxi, por reacción con metóxido sódico metanólico, para proporcionar el intermediario 4-metoxi quinolina sustituida. De este modo, el grupo hidroxilo es bloqueado y protegido de la reacción con el alquil-litio durante la siguiente etapa de la reacción.

10 En la etapa 6 de la secuencia A, se hace reaccionar el intermediario 4-metoxiquinolina con metil-6 etil-litio, para dar una sustitución metilo e etilo en la posición 2. Esta reacción se efectúa cuidadosamente bajo condiciones secas en un disolvente inerte, tal como éter dietílico o tetrahydrofurano, generalmente a temperaturas de -30 a 0°C. En la segunda parte de esta etapa, el grupo alcoxi se convierte de nuevo a hidroxilo por disociación hidrolítica ácida. El producto se muestra en su forma tautomérica, consistiendo en la nueva 15 2-alkil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina sustituida.

20 La etapa 1 de la secuencia B consiste en una reacción de ciclización conocida descrita, por ejemplo, en Journal of Organic Chemistry 28, 1134 (1.963), y comprende la reacción de un ácido 2-anilinopropiónico con ácido polifosfórico a una temperatura de 110-130°C. Esta reacción proporciona intermediarios conocidos que consisten en 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina y R¹ es hidrógeno. Las etapas 2-5 de la secuencia 25 son idénticas a las etapas 8-11, respectivamente de la secuencia A.

30 En la etapa 7 de la secuencia A (etapa 2 de la secuencia B), el intermediario 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se calienta con un alcoximetilennalonato de dialquilo, tal como etoximetilennalonato de dietilo, a 130-200°C, para

efectuar una condensación y proporcionar un nuevo intermediario de tetrahydroquinolina N-sustituída. Este intermediario se condensa en la etapa 8 (etapa 3 de la secuencia B) por calentamiento en presencia de ácido polifosfórico a 100-140°C, para proporcionar un nuevo intermediario de 6,7-dihidro-1,7-dioxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxilato de alquilo.

5

El éster intermediario obtenido en la etapa 8 se saponifica en la etapa 9 (etapa 4 de la secuencia B) utilizando, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino acuoso, tal como hidróxido sódico o potásico, para proporcionar el nuevo ácido intermediario.

10

El grupo 7-oxo se reduce en la etapa 10 (etapa 5 de la secuencia B) usando un agente reductor de hidruro metálico selectivo, preferiblemente borohidruro sódico.

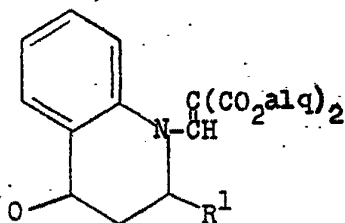
15

Los compuestos de fórmula I en donde R^2 es nitro, se preparan fácilmente por nitración de otros compuestos de fórmula I. Estos compuestos nitro se pueden reducir usando, por ejemplo, hierro y ácido clorhídrico, hidrógeno y níquel Raney o platino sobre carbón vegetal, para preparar compuestos en donde R^2 es amino. Los compuestos de fórmula I en donde R^2 es amino reaccionan con anhídrido acético o ácido fórmico para proporcionar compuestos en donde R^2 es acetamido o formamido, respectivamente.

20

Los compuestos de fórmula I en donde R^2 es metoxi se hacen reaccionar con ácido bromhídrico para proporcionar compuestos en donde R^2 es hidroxilo. Una clase de nuevos intermediarios formados durante el proceso de síntesis de los productos finales de la invención, se representa por la fórmula

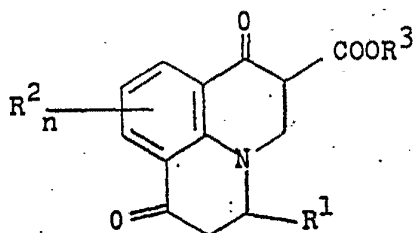
25



Fórmula II

en la que alq es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Una segunda clase de nuevos intermediarios de la invención se puede representar por la fórmula



Fórmula III

en la que R³ es hidrógeno o alquilo inferior.

10 Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ilustrar los compuestos de la invención y los métodos de síntesis usados para su preparación.

EJEMPLO 1 - ETAPA 1

15 Se prepara , bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 66,6 g (0,6 moles) de 4-fluoraniлина y 129,79 g (0,6 moles) de etoximetilennalonato de dietilo y se calienta la mezcla a 140°C. El etanol generado se deja vaporizar durante un tiempo de reacción de aproximadamente una hora. A la mezcla se añaden 500 ml de éter difenilico. La mezcla se
20 agita y calienta a su temperatura de reflujo y se mantiene a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se enfría entonces y se añade éter dietílico. El producto se separa por fil-

tración, se lava con éter dietílico y se seca con aire para proporcionar 97,3 g (rendimiento 59 %) de 6-fluor-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 2 - ETAPAS 2 Y 3

5 Una mezcla de 94 g (0,4 moles) de 6-fluor-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo del ejemplo 1, 80 g (2 moles) de hidróxido sódico y 200 ml de agua, se calienta a su temperatura de reflujo, y se mantiene a dicha temperatura mientras se agita durante 30 minutos. La solución caliente se vierte
10 en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. La solución ácida se filtra, se lava con agua y se seca con succión. El sólido obtenido se disuelve en 200 ml de éter difenílico y la solución se calienta a su temperatura de reflujo, manteniéndose a reflujo durante menos de 5 minutos. Después de enfriar durante
15 varias horas, el precipitado sólido se separa y se lava con éter dietílico. La identidad del producto, 6-fluor-4-hidroxi-quinolina, se confirma por análisis espectral infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 3 - ETAPAS 4 Y 5

20 A una solución agitada de 62,5 g (0,383 moles) de 6-fluor-4-hidroxiquinolina del ejemplo 2, en 200 ml de 1,2-dicloroetano, se añade en pequeñas porciones, 88 g (0,575 moles) de oxocloruro de fósforo, mientras se mantiene la temperatura en 30-40°C. La mezcla se calienta a su temperatura de reflujo y se mantiene a reflujo durante 90 minutos.

25 La mezcla se enfria, se enlecha en 500 ml de éter dietílico y se filtra y el residuo se lava con éter dietílico. El filtrado orgánico se extracta dos veces con agua. El residuo se añade a los extractos acuosos y la mezcla se basifica
30 y filtra. El residuo se disuelve en cloroformo. La solución

clorofórmica se seca, se filtra y se evapora in vacuo. El residuo se enlecha en hexano y se filtra entonces para proporcionar 58 g (rendimiento 86 %) de 4-cloro-6-fluorquinolina.

5 Este intermediario se añade a 0,4 moles de metóxido
sódico metanólico. La mezcla se calienta a su temperatura de
reflujo y se refluje bajo una atmósfera de nitrógeno durante
16 horas aproximadamente. La solución se enfria, se filtra
y se evapora in vacuo. El residuo se enlecha con agua y se ex-
tracta con éter dietílico. Los extractos etéreos se secan y
10 evaporan in vacuo para dar 53,1 g (rendimiento 94 %) de 6-fluor-
-4-metoxiquinolina.

EJEMPLO 4 - ETAPA 6

Una solución agitada de 25,8 g (0,146 moles) de
15 6-fluor-4-metoxiquinolina del ejemplo 3, en 300 ml de tetra-
hidrofurano, se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno a
su temperatura de reflujo y se enfria entonces a -20°C. A
la solución fría se añaden 90 ml de metil-litio 1,82 M en
éter dietílico, en un periodo de media hora. Después de aña-
dir 40 ml de la solución, se deja que la temperatura de reac-
20 ción suba a 0°C. Una vez terminada la adición de metil-litio,
la temperatura de reacción se deja subir a 15°C. La solución
se vierte entonces en 1.200 ml de una mezcla de agua de hie-
lo y ácido clorhídrico. Después de agitar durante 0,5 horas,
la mezcla se extracta con unos 1.200 ml de éter dietílico.
25 La capa orgánica se seca, se filtra y se evapora in vacuo,
para proporcionar un sólido amarillo. El producto se recrís-
taliza en tetracloruro de carbono para dar 9,5 g (rendimiento
37 %) de 6-fluor-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

EJEMPLO 5 - ETAPAS 7 Y 8

30 Una mezcla agitada de 12 g (0,067 moles) de 6-fluor-
-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina del ejemplo 4 y

14,8 g (0,070 moles) de etoximetilenmalonato de dietilo, se calienta gradualmente a 170-180°C, mientras se separa el etanol generado por destilación. Después de media hora, la mezcla se enfria a 60°C y se añaden 30 g de ácido polifosfórico.

5 Esta mezcla se calienta gradualmente a 150-160°C y se mantiene a 155-160°C durante 5-10 minutos. Después de enfriar, se añade agua y la mezcla se amasa para producir un polvo naranja que se separa por filtración. La recristalización en una mezcla de 500 ml de etanol al 95 % y 100 ml de ácido acético
10 glacial proporciona un producto amarillo, 6,7-dihidro-1,7-dioxo-9-fluor-5-metil-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxilato, de etilo, p.f. 262-265°C.

EJEMPLO 6 - ETAPA 9

A una solución en reflujo de 5,8 g (0,0191 moles) de 6,7-dihidro-1,7-dioxo-9-fluor-5-metil-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxilato de etilo del ejemplo 5, en 50 ml de ácido acético, se añade 50 ml de ácido clorhídrico 6N. Después de calentar al reflujo durante 1 hora, la mezcla se enfria, se añaden 100 ml de agua y el producto se separa por
15 filtración. El sólido amarillo consiste en ácido 6,7-dihidro-1,7-dioxo-9-fluor-5-metil-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxílico. Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}FNO_4$: %C, 61,1; %H, 3,7; %N, 5,1.

Encontrado: %C, 61,0; %H, 3,5; %N, 5,1.

25 EJEMPLO 7 - ETAPA 10

Una solución de 2,8 g (0,01 moles) de ácido 9-cloro-6,7-dihidro-1,7-dioxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxílico del ejemplo 6, en 100 ml de agua, se prepara por suspensión del ácido en agua, añadiendo exceso de hidróxido sódico diluido y calentando. A esta solución se añade 0,15 g
30

(0,004 moles) de borohidruro sódico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se acidifica entonces con ácido clorhídrico diluido y el producto sólido se separa por filtración. El producto se lava sucesivamente con agua, metanol y éter dietílico. El sólido se recristaliza en una mezcla de ácido acético/N,N-dimetilformamida para proporcionar 1,6 g de un sólido de color tostado consistente en ácido 9-cloro-6,7-dihidro-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzoquinolizina-2-carboxílico, p.f. >250°C. (rendimiento 57 %). Análisis: Calculado para $C_{13}H_{10}ClNO_4$: %C, 55,8; %H, 3,6; %N, 5,0; Encontrado: %C, 55,6; %H, 3,7; %N, 5,0;

Los siguientes ejemplos ilustran otros compuestos de la invención que se preparan utilizando el método de los ejemplos 1 a 7.

EJEMPLO 8

Acido 6,7-dihidro-9-fluor-7-hidroxi-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzoquinolizina-2-carboxílico. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{12}FNO_4$: %C, 60,7; %H, 4,4; %N, 5,1; Encontrado: %C, 60,7; %H, 4,2; %N, 5,0.

EJEMPLO 9

Acido 9-cloro-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzoquinolizina-2-carboxílico, p.f. >250°C. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{12}ClNO_4$: %C, 57,2; %H, 4,1; %N, 4,8; Encontrado: %C, 56,8; %N, 4,1; %H, 4,8.

EJEMPLO 10

Acido 6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzoquinolizina-2-carboxílico, p.f. >250°C. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{13}NO_4$: %C, 64,9; %H, 5,1; %N, 5,4; Encontrado: %C, 64,3; %H, 5,0; %N, 5,2.

EJEMPLO 11

Acido 6,7-dihidro-5,9-dimetil-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxilico, p.f. >260°C. Análisis: Calculado para C₁₅H₁₅NO₄: %C, 65,9; %H, 5,5; %N, 5,1; Encontrado: %C, 65,3; %H, 5,5; %N, 4,9.

5

EJEMPLO 12

Acido 6,7-dihidro-9-metoxi-5-metil-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-carboxilico, p.f. >260°C. Análisis: Calculado para C₁₅H₁₅NO₅: %C, 62,3; %H, 5,2; %N, 4,8; Encontrado: %C, 61,8; %H, 5,1; %N, 4,8

10

EJEMPLO 13

Acido 6,7-dihidro-5,8-dimetil-7-hidroxi-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxilico, p.f. >260°C. Calculado para C₁₅H₁₅NO₄: %C, 65,9; %H, 5,5; %N, 5,1; Encontrado: %C, 65,6; %H, 5,4; %N, 4,9.

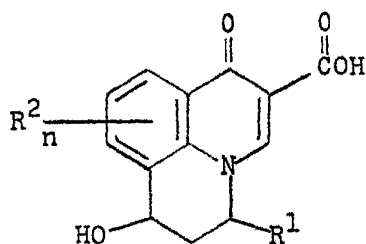
15

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.

20

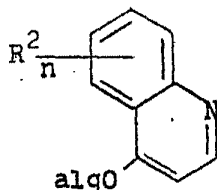
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar benzoquinolizinas sustituidas, de fórmula:

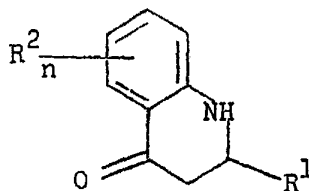


en la que R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es metilo, etilo, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, acetamido o formamido; n es 0, 1 ó 2 y, cuando n es 2, R^2 puede ser metilendioxi o etilendioxi unido a átomos de carbono adyacentes y, cuando R^2 es etilo, metoxi, nitro, amino, acetamido o formamido y n es 2, cada R^2 debe ser diferente; y sus ésteres de alquilo inferior o sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque:

1) se hace reaccionar una alcoxiquinolina de fórmula:

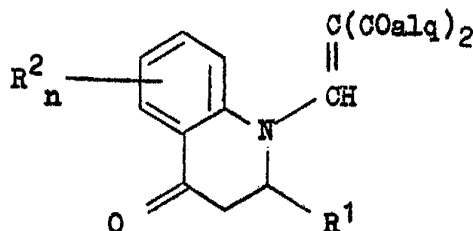


en la que R^2 es metilo, etilo, metoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, acetamido o formamido; n es 0, 1 ó 2 y, cuando n es 2, R^2 puede ser metilendioxi o etilendioxi unido a átomos de carbono adyacentes y, cuando R^2 es etilo, metoxi, nitro, amino, acetamido o formamido y n es 2, cada R^2 debe ser diferente, y alq es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, con metil- o etil-litio, bajo condiciones secas, en un disolvente inerte, a una temperatura de -30 a 0°C , seguido por disociación hidrolítica ácida del grupo alcoxilo para formar una 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina intermedia de fórmula:



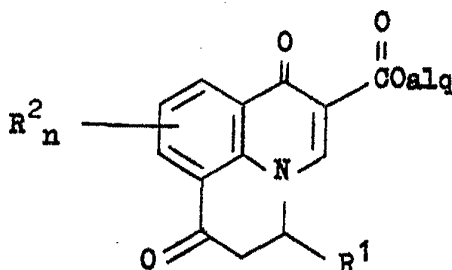
en la que R¹ es metilo o etilo;

2) se hace reaccionar el producto de la etapa 1) con un alcoximetilenmalonato de dialquilo, a una temperatura de 130 a 200°C, para efectuar la condensación de los reactantes y formar una tetrahidroquinolina N-sustituida intermediaria de fórmula:



en la que R¹, R², n y alq se definen como anteriormente;

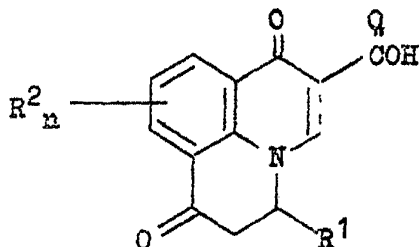
3) se condensa el producto de la etapa 2) a una temperatura de 100 a 140°C, en presencia de ácido polifosfórico, para formar un 1,7-dioxo-benzo[1j]quinolizina-2-carboxilato de alquilo intermediario de fórmula:



en la que R¹, R², n y alq se definen como anteriormente;

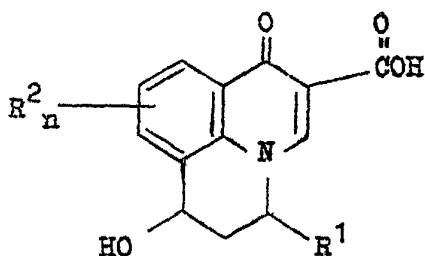
4) se saponifica el producto de la etapa 3) para formar un ácido 1,7-dioxo-benzo[1j]quinolizina-2-carboxílico intermediario de fórmula:

15



en la que R^1 , R^2 y n se definen como anteriormente;

5) se reduce el producto de la etapa 4) con un hidruro metálico selectivo para formar el producto final de fórmula:



en la que R^1 , R^2 y n se definen como anteriormente.

5

2.- Procedimiento para preparar benzoquinolinazinas sustituidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria

Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid 18 JUN. 1976

RIKER LABORATORIES, INC.

GOMEZ ACEBO Y MODET
Firmados L. Gómez Acebo y Modet