



19 ES	11 21	NUMERO 456.325	15 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 25.2.1977	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 662.148	27.2.1976	Estados Unidos.

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

53 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 4-HIDROXI-2-QUINOLINON-3-CARBOXILICO.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CH-4002 Basle - Suiza.

72 INVENTOR (ES)

Goetz Eduard Hardtmann, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

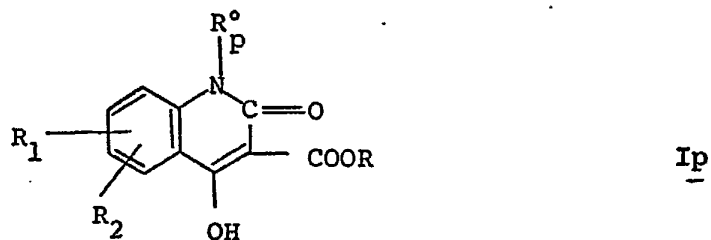
74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

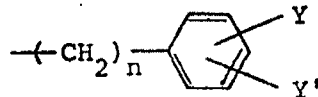
PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con ésteres del ácido 4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula Ip.



- 5 en donde R_p° es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde la parte cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono y la parte alquilo es de 1 ó 2
- 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo con 3 a 6 átomos de carbono en donde la no saturación no es en el átomo de carbono alfa, o



en donde n es 0 ó 1, y

Y e Y', independientemente, son
hidrógeno, flúor, cloro,
bromo, alquilo con 1 a 3
átomos de carbono, alcoxi
con 1 a 3 átomos de carbono,
trifluorometilo o nitro, con
la condición de que solamen-
te una de Y e Y' puede ser
del grupo que consiste de
nitro y trifluorometilo,

R es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,
Y R₁ y R₂ independientemente, son hidrógeno, flúor,
cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de
carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,
nitro o trifluorometilo, con la condición de
que solamente una de R₁ y R₂ puede ser del
grupo que consiste de nitro y trifluorometilo,
ó R₁ y R₂ juntas, forman un grupo metilendioxi.

Los compuestos de fórmula I_p poseen activi-
dad farmacológica. Particularmente poseen una actividad
semejante al cromoglicato disódico (CGDS), particularmen-
te una actividad inhibidora de la liberación de hista-
mina, y, por lo tanto, su uso está indicado en el trata-

miento de condiciones alérgicas, tales como el asma alérgica, como puede comprobarse en el ensayo de la anafilaxis cutánea pasiva en la rata. Ratas hembras (180-200 g) se sensibilizan mediante la aplicación subcutánea de 1 mg de albúmina de huevo (Merck No. 967) y 200 mg de $Al(OH)_3$ en 1 cc de solución salina fisiológica y 0,5 cc de vacuna Haemophilus pertussis (Schweizerisches Serum und Impfinstitut, Berna; No. 115 325; 4×10^{10} organismos/cc) por vía intraperitoneal. Catorce días más tarde se extrae la sangre de los animales, la sangre se centrifuga, el suero se reúne y se congela a baja temperatura. El suero así obtenido (antisuero) se inyecta intradérmicamente (0,1 cc de suero diluido 1:200 para cada punto de inyección) en cuatro puntos del dorso de ratas hembras no tratadas. Veinticuatro horas más tarde, se le aplica a cada rata 0,1 a 5,6 mg/kg i.v. ó 0,1 a 100 mg/kg p.o. del compuesto de ensayo, y ya sea inmediatamente ó 5 a 30 minutos después en el caso de aplicación intravenosa, ó 15 a 60 minutos después en el caso de aplicación oral, se aplica albúmina de huevo (5 mg/cc i.v.) disuelta en solución salina fisiológica conteniendo 0,24 % de colorante azul de Evans (Merck No. 3169). La albúmina de huevo provoca una reacción anafiláctica

cutánea cuya intensidad es proporcional al grado en que el colorante azul de Evans se difunde en el tejido que rodea a cada uno de los cuatro puntos de sensibilización. Treinta minutos después de la aplicación de la albúmina de huevo, las ratas se matan con éter, se expone la parte inferior de la piel del dorso de cada animal y se mide el diámetro de las áreas de colorante azul que rodean a cada uno de los cuatro puntos de sensibilización. Cada dosis del compuesto de ensayo se examina en 4 a 6 ratas y el diámetro medio se compara con el valor medio obtenido en cuatro ratas de control tratadas con disolvente. El porcentaje de inhibición se toma como porcentaje del diámetro medio en los animales de ensayo en relación con el diámetro medio en los animales de control.

La actividad semejante al CGDS, particularmente la actividad inhibidora de la liberación de histamina, puede confirmarse por la inhibición de la liberación de histamina en el ensayo del mastocito peritoneal de la rata, tal como descrito básicamente por Kusner et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 184, 41-46 (1973), con la modificación siguiente: después de la sedimentación de los mastocitos mediante centrifugación a 350 x g y a 4°C, los sedimentos se recogen en 1 cc de solución de sal equilibrada según Hank (SSEH) (regulada a un pH

de 6,9) y se reunen. La suspensión resultante se centrifuga, se lava nuevamente con SSEH y se sedimenta. Los mastocitos así purificados se preparan como suspensiones de 2 cc en SSEH. A estas suspensiones se les
5 añade ya sea 2 cc de SSEH, con el fin de determinar la liberación de histamina espontánea, ó 2 cc de SSEH y 2,24 µg del compuesto 48/80 (condensado de N-metilhomoisilaminoformaldehído; un liberador de histamina de Burroughs Wellcome and Co. Inc., Tuckahoe, N.Y. EE.UU.A.),
10 con el fin de determinar la liberación de histamina inducida por 48/80, ó 2 cc de SSEH con 2,24 µg de 48/80 y de 18 a 180 µg/cc del compuesto de ensayo, con el fin de determinar la liberación de histamina inducida por 48/80 en presencia del compuesto de ensayo.

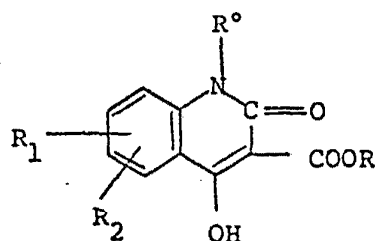
15 La liberación de histamina inducida por 48/80 menos la liberación de histamina espontánea se toma como liberación de histamina del 100%. La liberación de histamina inducida por 48/80 en presencia del compuesto de ensayo menos la liberación de histamina espontánea se compara luego con el valor del 100% con el
20 fin de determinar el porcentaje de inhibición por el compuesto de ensayo. [La determinación de la histamina se efectúa en forma de por sí conocida, por ejemplo tal

como se describe en el artículo de Kusner et al, antes mencionado, o en Kusner y Herzig, Advances in Automated Analysis, 429 (1971)]. Una dosificación diaria adecuada indicada es de 20 a 400 mg, aplicada preferentemente en dosis divididas de 5 a 200 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos pueden usarse en forma de ácido libre o en forma de sus sales básicas, farmacéuticamente aceptables, teniendo estas formas de sal el mismo orden de actividad como las formas de ácido libre. Las sales adecuadas incluyen las sales de sodio, de potasio y de litio.

Los compuestos de fórmula I_p pueden mezclarse con los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables usuales y, facultativamente, con otros excipientes, y pueden aplicarse, por ejemplo en forma de tabletas o cápsulas.

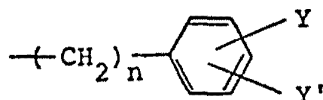
La invención proporciona además nuevos compuestos dentro del alcance de la fórmula I_p antes indicada. Tales compuestos nuevos son los de fórmula I,



I

en donde

- a) R° es cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde la parte cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono y la parte alquilo es de 1 ó 2 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo con 3 a 6 átomos de carbono en donde la no saturación no es en el átomo de carbono alfa, o



en donde n es 0 ó 1, y

10

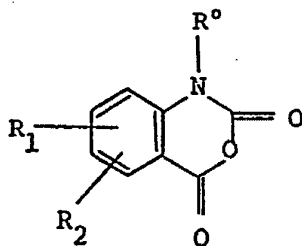
Y e Y' independientemente, son

hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, trifluorometilo

o nitro, con la condición de
que solamente una de Y e Y'
puede ser del grupo que consis-
te de nitro y trifluorometilo,

- 5 y R, R₁ y R₂ tienen los mismos significados como
en la fórmula I_p antes indicada, con la con-
dición de que R₁ y R₂ juntas no formen un
grupo metilendioxi,
- ó b) R° y R tienen los mismos significados como R°_p y
10 R en la fórmula I_p antes indicada, y
R₁ y R₂ juntas forman un grupo metilendioxi,
- ó c) R° es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono,
R tiene el mismo significado como en la fórmu-
la I_p antes indicada,
- 15 y R₁ y R₂, independientemente, son alcoxi con 1
a 4 átomos de carbono.

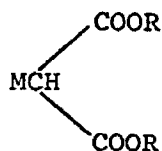
La invención también proporciona un procedi-
miento para la preparación de compuestos de fórmula I,
caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula
20 II,



II

en donde R° , R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R tiene el significado previamente indicado,

5

y M es un metal alcalino.

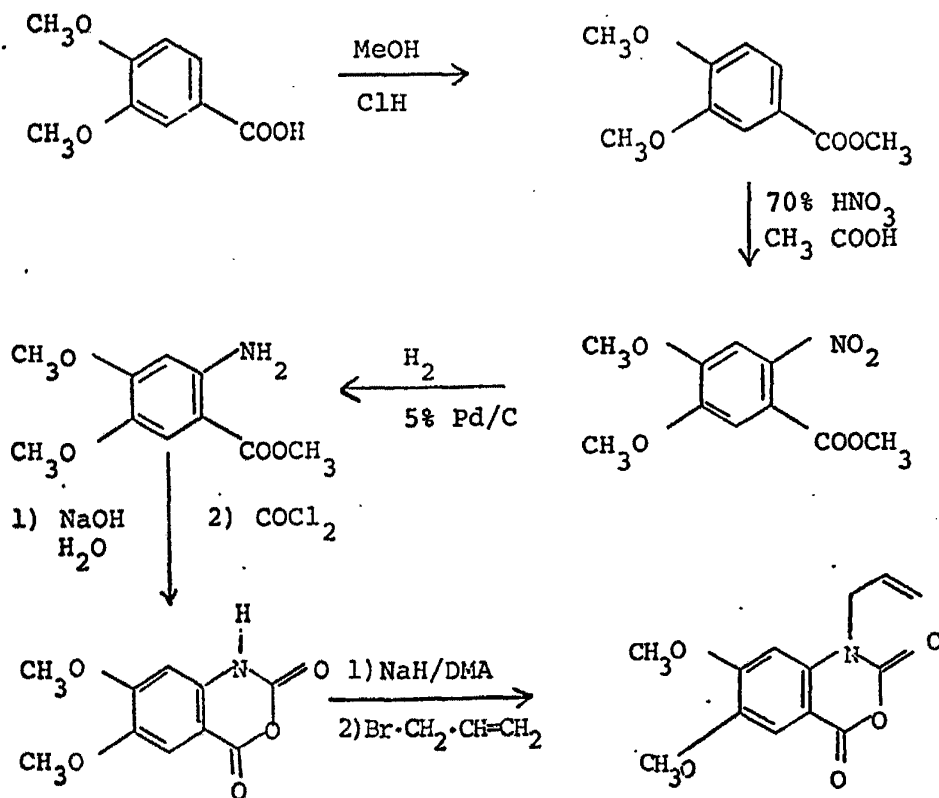
El procedimiento se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ej. dimetilacetamida, y a una temperatura de 0°C a 150°C , preferentemente de 60°C a 120°C .

10

Los compuestos de fórmula III pueden producirse a partir de los malonatos de dialquilo correspondientes mediante reacción con una base de metal alcalino fuerte, por ej. hidruro de sodio, y en un disolvente orgánico inerte, por ej. dimetilacetamida. Los compuestos de fórmula II son conocidos o pueden producirse en

15

forma de por sí conocida a partir de materiales disponibles. Por ejemplo, el anhídrido 1-alil-6,7-dimetoxiisatoico puede prepararse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



5

El compuesto de fórmula I puede ser aislado del medio de la reacción en forma de por sí conocida, por ejemplo, mediante el tratamiento con una fuente de protones tal como agua o un ácido mineral acuoso.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en la forma indicada, con un grupo hidroxilo ácido libre, o en forma de sus sales básicas. Las sales y las formas de ácido libre pueden interconvertirse en forma de por
5 sí conocida, y cuando la forma de sal es la sal derivada del metal alcalino M en el compuesto de fórmula III, ésta puede obtenerse de la mezcla de la reacción sin aislamiento de la forma de ácido libre.

El mismo procedimiento, con materiales de
10 partida apropiados, también puede usarse para la preparación de otros compuestos de fórmula I_p .

Los grupos preferidos de compuestos de fórmula I son:

- a) aquellos en donde R^o es alilo
- 15 b) aquellos en donde R_1 y R_2 son alcoxi, preferentemente metoxi, preferentemente en las posiciones 6 y 7
- c) aquellos en donde R_1 y R_2 forman un grupo 6,7-metilenodioxi.

20 El compuesto particularmente preferido es el éster etílico del ácido 1-alil-4-hidroxi-6,7-dimetoxi-2-quinolinon-3-carboxílico.

Las composiciones farmacéuticas preferidas,

EJEMPLO 1: Ester etílico del ácido 1-alil-4-hidroxi-6,7-dimetoxi-2-quinolinon-3-carboxílico

Una solución de 5,0 g de anhídrido 1-alil-6,7-dimetoxi-isatoico en 50 cc de dimetilacetamida se
añade, por gotas, a una solución de malonato de dietilo
y sodio [preparada mediante reacción de 3,1 g de
malonato de dietilo en 75 cc de dimetilacetamida con
0,9 g de hidruro de sodio (al 57 % en aceite mineral) -
primero a temperatura ambiente y luego brevemente a 120°C].
La mezcla resultante se calienta a 120°C durante 4 horas.
La dimetilacetamida se separa mediante evaporación, se
añade agua y la mezcla se lava una vez con cloruro de
metileno, se acidifica con ácido clorhídrico 2 normal
y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica
se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en un vacío.
El residuo se recrystaliza de cloruro de metileno/éter
dietílico para obtener el compuesto del título con un
P.F. de 165-166°C.

EJEMPLOS 2 - 11:

Procediendo en forma análoga al ejemplo 1, y
empleando materiales de partida apropiados en cantidades
aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los com-

puestos de fórmula I siguientes:

- 2) éster etílico del ácido 1-alil-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 88-91°C,
- 3) éster etílico del ácido 1-ciclopentil-4-hidroxi-
5 2-quinolinon-3-carboxílico,
- 4) éster etílico del ácido 1-ciclopropilmetil-4-
hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico,
- 5) éster etílico del ácido 1-(o-nitrobencil)-4-
hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 148-151°C,
- 10 6) éster etílico del ácido 1-propargil-4-hidroxi-2-
quinolinon-3-carboxílico, P.F. 171-174°C,
- 7) éster etílico del ácido 1-(p-fluorobencil)-4-
hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 126-129°C,
- 8) éster etílico del ácido 1-fenil-4-hidroxi-2-
15 quinolinon-3-carboxílico, P.F. 180-183°C,
- 9) éster etílico del ácido 1-metil-4-hidroxi-6,7-
metilenodioxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 212-
215°C,
- 10) éster etílico del ácido 1-alil-4-hidroxi-6,7-
20 metilenodioxi-2-quinolinon-3-carboxílico,
- 11) éster etílico del ácido 1-metil-6,7-dimetoxi-4-
hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico.

EJEMPLOS 12 - 20:

Procediendo en forma análoga al ejemplo 1 y empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los compuestos de fórmula I_p adicionales siguientes:

- 5 12) éster etílico del ácido 1-hexil-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 64°-66°C,
- 13) éster etílico del ácido 1-etil-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 68°-71°C,
- 10 14) éster etílico del ácido 1-butil-7-cloro-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 54°-55°C,
- 15) éster etílico del ácido 1-metil-4-hidroxi-6-metoxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 130°-133°C,
- 15 16) éster etílico del ácido 1-metil-4-hidroxi-6-cloro-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 132°-135°C,
- 17) éster etílico del ácido 1-metil-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, P.F. 100°-102°C,
- 18) éster etílico del ácido 4-hidroxi-6-metil-2-quinolinon-3-carboxílico,
- 20 19) éster etílico del ácido 4-hidroxi-6,7-dimetoxi-2-quinolinon-3-carboxílico,
- 20) éster etílico del ácido 4-hidroxi-6-cloro-2-quinolinon-3-carboxílico.

EJEMPLOS 21, 22: Composiciones farmacéuticas

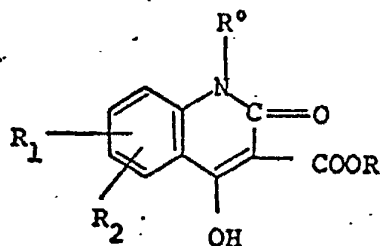
Composiciones farmacéuticas representativas
 conteniendo compuestos de fórmula I p y de fórmula I
 respectivamente son las cápsulas preparadas mediante
 5 las técnicas standard y que contienen lo siguiente:

Ejemplo No.	ingrediente activo	peso ingrediente activo (mg)	peso caolín (mg)
10	21) ester etílico del ácido 1-metil-4-hidroxi-2- quinolinon-3-carboxílico	70	210
15	22) éster etílico del ácido 1-alil-4-hidroxi-6,7- dimetoxi-2-quinolinon-3- carboxílico	5	275

Tales cápsulas pueden aplicarse cuatro veces
 al día para el tratamiento del asma alérgica.

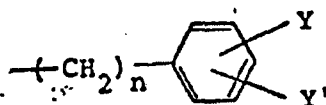
REIVINDICACIONES:-

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico de fórmula I,



en donde

- a) R° es cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde la parte cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono y la parte alquilo es de 1 ó 2 átomos de carbono, alqueno o alquino con 3 a 6 átomos de carbono en donde la no saturación no es en el átomo de carbono alfa, o



en donde n es 0 ó 1, y

Y e Y' independientemente, son

hidrógeno, flúor, cloro, bromo,

pg

alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro, con la condición de que solamente una de Y e Y' puede ser del grupo que consiste de nitro y trifluorometilo,

5

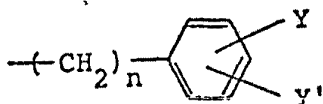
R es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

10 y R_1 y R_2 independientemente, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, nitro o trifluorometilo, con la condición de que solamente una de R_1 y R_2 puede ser del grupo que consiste de nitro y trifluorometilo y de que R_1 y R_2 juntas no forman un grupo metilenodioxi,

15

20 ó b) R tiene el significado previamente indicado, R^o es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde la parte cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono y la parte alquilo es de 1 ó 2 átomos de carbono, alqueno o alquino con 3 a 6 átomos de carbono en donde la no saturación no es en el

átomo de carbono alfa, o



en donde n es 0 ó 1, y

Y e Y' , independientemente, son hidrógeno,

flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a

3 átomos de carbono, alcoxi con 1 a

3 átomos de carbono, trifluorometilo

o nitro, con la condición de que sola-

mente una de Y e Y' puede ser del

grupo que consiste de nitro y tri-

fluorometilo,

y R_1 y R_2 juntas forman un grupo metilenodioxi,

ó c) R^o es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono,

R tiene el significado previamente indicado,

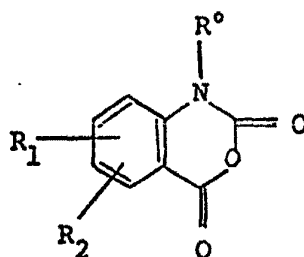
y R_1 y R_2 independientemente, son alcoxi con 1 a 4

átomos de carbono,

caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmu-

la II,

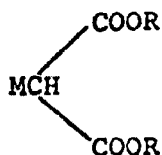
RS



II

en donde R° , R_1 y R_2 tienen los significados previamente
indicados,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R tiene el significado previamente indicado,

5 y M es un metal alcalino,

en un disolvente orgánico inerte.

2. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL
10 ACIDO 4-HIDROXI-2-QUINOLINON-3-CARBOXILICO.

3700/PG/MD

PS

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintidos páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 febrero 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.D.



pey