



19 ES	21	NUMERO	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

459.382

**PATENTE DE INVENCION**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

28 JUNI 1976

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
11644/75	20.3.75	INGLATERRA

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

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS QUINOLONPROPIONICOS.

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

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

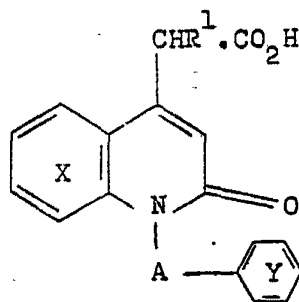
72 INVENTOR (ES)
David Robert Brittain., Edward Douglas Brown., Walter Hepworth y Gilbert Joseph Stacey

73 TITULAR (ES)
-----------------

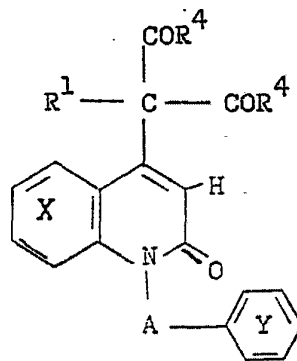
74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados del ácido quinolonpropiónico que tienen propiedades analgésicas y/o anti-inflamatorias.

5 Conforme al invento se proporciona un procedimiento para preparar un derivado del ácido quinolonpropiónico de fórmula:



10 en donde A es un radical metileno o etileno; R<sup>1</sup> es un radical metilo; el anillo bencénico X está insustituido o lleva un radical metilo unido a la posición 6 ó 7 del núcleo quinolona; y el anillo bencénico Y es un radical fenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo ó 4-trifluormetilfenilo; y sus sales de adición de bases farmacéuticamente  
15 aceptables; caracterizado porque un malonato de fórmula:



en donde  $R^1$  se define como anteriormente y  $R^4$  es un radical metoxi o etoxi, 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  
5 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.

10 Los compuestos de fórmula I contienen un átomo de carbono asimétrico y pueden ser aislados bajo una forma racémica y en dos formas ópticamente activas. Este invento se refiere a la forma racémica ó a cualquier isómero óptico que muestran las propiedades farmacéuticas anteriores; siendo  
15 una cuestión de conocimiento general la manera de resolver la forma racémica y determinar las propiedades biológicas de los isómeros ópticos.

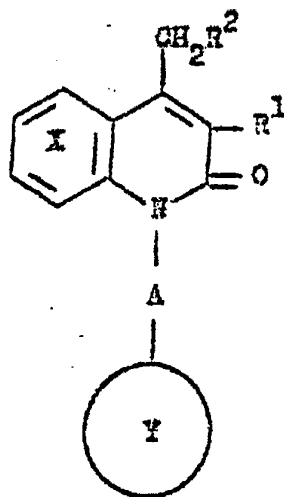
sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y particularmente adecuadas son; por ejemplo, sales de  
20 metales alcalinos o alcalinoterreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, sales de aluminio, o sales de bases orgánicas que proporcionan un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, trietanolamina.

Debe quedar entendido que en la anterior reacción  
25 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 áci-

do. 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 indicada anteriormente.

La anterior hidrólisis y descarboxilación pueden opcionalmente ser realizadas en la presencia de un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, tal como etanol. En el caso donde la hidrólisis y descarboxilación se realizan por medio de un ácido inorgánico, el solvente orgánico puede ser, por ejemplo, el ácido acético.

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



III

5

con un carbonato de la fórmula R<sup>4</sup>CO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, en donde R<sup>4</sup> tiene el significado anteriormente expresado, con hidruro de sodio o hidruro de potasio. La reacción puede realizarse en un exceso 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 en sí mismos pueden ser obtenidos de manera análoga a los procesos convencionales para preparar 4-metil-1-fenilcarbostirilo y 1-bencil-4-metilcarbostirilo.

10

En el caso de compuestos de la fórmula III en don-  
de  $R^2$  es hidrógeno, la reacción como se describe anterior-  
mente con hidruro de sodio o hidruro de potasio y un carbona-  
to de la fórmula  $R^4CO_3^{2-}$ , resulta en la formación intermedia  
5 de una sal de sodio o de potasio, respectivamente, del co-  
rrespondiente malonato de la fórmula II en donde  $R^2$  es hidró-  
geno. Esta sal de sodio o potasio puede ser acidificada pa-  
ra rendir el correspondiente malonato de la fórmula II en  
donde  $R^2$  es hidrógeno, o también, y más convenientemente,  
10 puede ser reaccionada con un haluro de alquilo con 1 a 4  
átomos de carbono, por ejemplo un ioduro o bromuro de al-  
quilo con 1 a 4 átomos de carbono, para proporcionar el co-  
rrespondiente malonato de la fórmula II en donde  $R^2$  es un  
radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. La alquila-  
15 ción puede realizarse en un solvente orgánico no acuoso ade-  
cuado, por ejemplo, dimetilformamida, y puede convenientemente  
realizarse a temperaturas comprendidas entre 20°C y  
160°C, por ejemplo bajo reflujo.

El anterior proceso puede realizarse de ma-  
20 nera que aisle un ácido quinolonpropiónico de fórmula I  
como tal, o bajo la forma de una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo. Dicha sal farmacéuticamente acepta-  
ble puede ser obtenida por medios convencionales cuando  
el compuesto de fórmula I es suficientemente ácido o  
25 básico, tal como definido anteriormente.

Los compuestos que poseen propiedades analgésicas y/o antiinflamatorias han sido utilizados en el tratamiento clínico del dolor y/o inflamación asociados con enfermedades inflamatorias, por ejemplo reumatoideas u osteoartritis o espondilitis anquilosante.

Aquellos compuestos del invento que son inhibidores de la aldosa-reductasa son útiles para la reducción o prevención en el desarrollo de los efectos periféricos de la diabetes, por ejemplo los efectos del edema macular, catarata, retinopatía o conducción neural desapareja.

Los compuestos preferidos de fórmula I del invento son:

ácido alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico;  
ácido alfa- $\sqrt{1}$ -(4-metilbencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il/propiónico;  
ácido alfa-(1-bencil-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico;  
ácido alfa- $\sqrt{1}$ -(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il/propiónico;  
ácido alfa- $\sqrt{1}$ -(4-etilbencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il/propiónico;  
ácido alfa- $\sqrt{1}$ -(4-trifluorometilbencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il/propiónico;  
ácido alfa-(1-bencil-7-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico y  
ácido alfa- $\sqrt{1}$ -(4-trifluorometilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il/propiónico; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto particularmente preferido es ácido alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)-propiónico.

Las propiedades anti-inflamatorias y/o analgésicas de un compuesto de fórmula I pueden demostrarse en ensayos standard, como sigue:

5

(a) Actividad antiinflamatoria

Esta actividad se demuestra en el ensayo convencional de la artritis adyuvante inducida o el edema inducido por carragenina, ambos de cuyos ensayos se realizan en ratas.

10

(b) Actividad analgésica

Esta actividad se demuestra en un ensayo analgésico convencional que incluye la inducción de contorsiones en ratones como consecuencia de la inyección intraperitoneal de acetilcolina.

15

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

20

(a) (actividad anti-inflamatoria - ensayo de la artritis adyuvante): 1-50 mg/kilo;

(actividad anti-inflamatoria - ensayo del edema carrageenina); 5-50 mg/kilo;

(b) (actividad analgésica) - 1-25 mg/kilo

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

EJEMPLO 1

5 Se calienta bajo reflujo, durante una hora, 3 g de  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)- $\alpha$ -metilmalonato de dietilo en 20 ml de etanol conteniendo 3 g de hidróxido sódico y 3 ml de agua. La solución se enfría luego y se vierte en 200 ml de agua. La solución resultante se acidifica a pH 3 por adición de ácido clorhídrico concentrado para dar 1,5 g de ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico, p.f. 179-180°C.

El malonato de partida se obtiene como sigue:

15 Se añaden en porciones 24 g de 4-metilquinol-2-ona a una suspensión agitada de 6,5 g de hidruro sódico (pesado como una dispersión al 60% p/p en aceite, pero lavado posteriormente por decantación con éter de petróleo (p.e. 40-60°C)) en 150 ml de dimetilformamida, a 20-25°C. Después de terminada la adición, la mezcla se agita a 20-25°C, durante una hora más. Se añaden luego 23 g de cloruro de bencilo y la mezcla se calienta a 95-100°C durante 20 horas. La mezcla, que contiene algo de sólido, se añade luego a un litro de agua y la mezcla resultante se agita durante una hora. El sólido formado se separa por filtración, se lava con agua y se resuspende luego en una mezcla de 300 ml de agua y 50 ml de ácido clorhídrico 2N. Esta mezcla se agita durante 15 minutos y entonces se separa el sólido por fil-

tración para dar 1-bencil-4-metilquinol-2-ona, como un sólido cristalino blanco, 20 g, p.f. 109-111°C, después de la recristalización en ciclohexano.

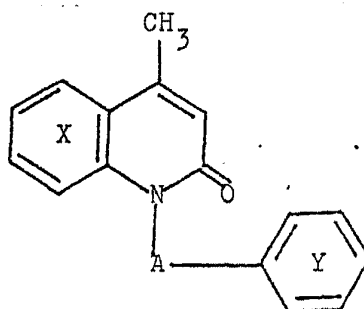
5 Se añaden 5 g de 1-bencil-4-metilquinol-2-ona a una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico (dispersión al 60% p/p en aceite y lavado como anteriormente se ha descrito) en 100 ml de carbonato de dietilo. La mezcla se agita luego y se calienta bajo reflujo durante 3 horas. Se añade una pequeña cantidad de metanol a la suspensión enfriada para  
10 destruir cualquier hidruro sódico restante y la mezcla se vierte luego en 300 ml de éter para dar un precipitado de color amarillo pálido el cual se recoge por filtración y se lava bien con éter. Se suspenden 8,6 g de éste sólido en  
15 70 ml de dimetilformamida y se añaden 16,8 g de yoduro de metilo. La mezcla se agita a 20-25°C durante 24 horas y se añade luego a 250 ml de agua, para dar un aceite el cual se extracta con éter. Los extractos se lavan con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora entonces para dar  
20 3 g de  $\alpha$ -(1-bencil-2-oxoquinol-4-il)- $\alpha$ -metilmalonato de dietilo como un sólido cristalino, p.f. 130-131°C después de la recristalización en ciclohexano.

#### EJEMPLOS 2-8

Los siguientes compuestos de fórmula I en la que  
25  $R^1$  es un radical metilo, pueden obtenerse en rendimientos del 25-60% usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero empleando el  $\alpha$ -metilmalonato adecuadamente sustituido de fórmula II:

Ejemplo No.	Sustituyente en anillo X	Sustituyente en anillo Y	A	Disolvente recristalización	p.f. °C (descomp.)
2	6-metilo	-	CH <sub>2</sub>	EtOH	186-187
3	-	-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	176-178
4	6-metilo	4-metilo	CH <sub>2</sub>	EtOH	194
5	7-metilo	-	CH <sub>2</sub>	EtOH	207-208
6	6-metilo	-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	EtOH	185
7	6-metilo	4-metilo	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	EtOH	177-179
8	-	4-metilo	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	EtOH	181-183

Los  $\alpha$ -metilmalonatos de fórmula II se obtienen del mismo modo descrito en el ejemplo 1 pero a partir de la 1-aralquil-1,2-dihidro-2-oxo-4-metilquinolina adecuada y haciendo reaccionar ésta con hidruro sódico y carbonato de dietilo para obtener el correspondiente malonato como su sal sódica, la cual se hace reaccionar con yoduro de metilo. El  $\alpha$ -metilmalonato se aísla generalmente en forma de un aceite o jarabe y, después del examen respecto a homogeneidad por análisis TLC (SiO<sub>2</sub> : éter/petróleo), se emplea sin purificación adicional. Se obtienen las siguientes 1-aralquil-1,2-dihidro-2-oxo-4-metilquinolinas en rendimientos del 20-55%:



Sustituyente en anillo X	Sustituyente en anillo Y	A	p.f. °C
6-metilo	-	CH <sub>2</sub>	141-142
-	-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	122-124
6-metilo	4-metilo	CH <sub>2</sub>	134-136
7-metilo	-	CH <sub>2</sub>	152
6-metilo	-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	110-112
6-metilo	4-metilo	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	106-108
-	4-metilo	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	104-106

#### EJEMPLOS 9-14

Usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero a partir del  $\alpha$ -metilmalonato de fórmula II adecuadamente sustituido, pueden obtenerse los siguientes compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es un radical metilo:

5

Ejemplo No.	Sustituyente en anillo X	Sustituyente en anillo Y	A	Disolvente recristalización	p.f. °C (descomp.)
9	-	4-metilo	CH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O (precipitado)	172
10	-	4-etilo	CH <sub>2</sub>	EtOAc	201-203
11	-	4-trifluorometilo	CH <sub>2</sub>	EtOAc	190-192
12	6-metilo	4-trifluorometilo	CH <sub>2</sub>	EtOAc	201-203
13	7-metilo	4-metilo	CH <sub>2</sub>	EtOH	185-186
14	7-metilo	4-trifluorometilo	CH <sub>2</sub>	EtOH	191-192

Los materiales de partida de  $\alpha$ -metilmalonato

necesarios de fórmula II pueden obtenerse usando el mismo procedimiento descrito en conexión con los ejemplos 1 - 8. Los correspondientes materiales de partida de 1-araquil-1,2-dihidroquinolina necesarios, pueden obtenerse por el procedimiento de alquilación descrito en el ejemplo 1 o alternativamente por reacción de la correspondiente araquil-anilina con diceteno en presencia de ácido sulfúrico o polifosfórico, como se describe en la solicitud española dependiente No. 446.234.

5

10

EJEMPLO 15

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 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;

15

20

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

EJEMPLO 16

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

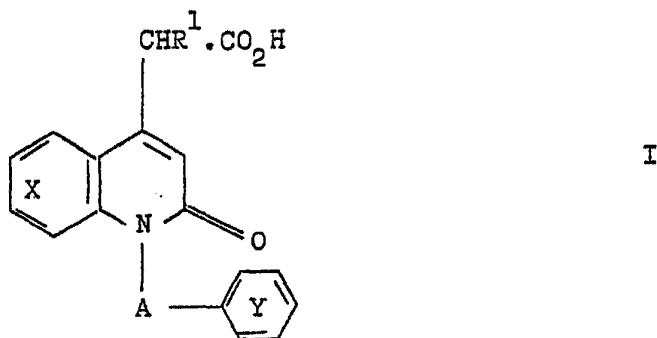
25

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 de  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2,2-oxoquinol-4-il)propionato de trietanolamina, p.f. 163-165°C (descomposición).

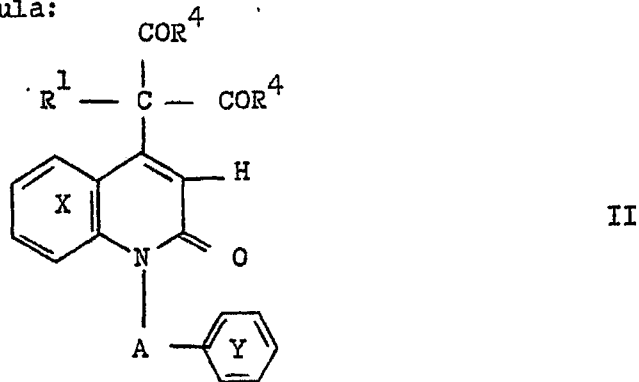
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar ácidos quinolon-propiónicos, de fórmula :



5 en donde A es un radical metileno o etileno; R<sup>1</sup> es un radical metilo; el anillo bencénico X está insustituido o lleva un radical metilo unido a la posición 6 ó 7 del núcleo quinolona; y el anillo bencénico Y es un radical fenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo ó 4-trifluormetilfenilo; y sus sales de adición  
10 de bases farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque un malonato de fórmula:



15 en donde R<sup>1</sup> se define como anteriormente y R<sup>4</sup> es un radical metoxi o etoxi, 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 decarboxilación del ácido malónico sustituido así obtenido.

5                    2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el material de fórmula II, el anillo bencénico X está insustituido, el anillo bencénico Y es un radical fenilo y A es un radical metileno.

10                    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.

15                    4.- Procedimiento para preparar ácidos quinolonpropiónicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

20                    Madrid,  
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

