

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 NUMERO 21 459.383	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 1-6-77	

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
------------------------------	----------	---------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 446.234
------------------------	---	---

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS QUINOLOMPROPIONICOS
---

71 SOLICITANTE (S) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
--

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

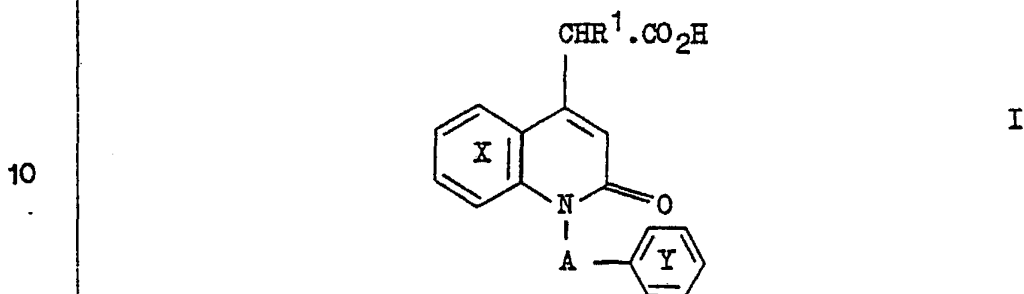
72 INVENTOR (ES) DAVID ROBERT BRITAIN., EDWARD DOUGLAS BROWN., WALTER HEPWORTH GILBERT JOSEPH STACEY
--

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

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

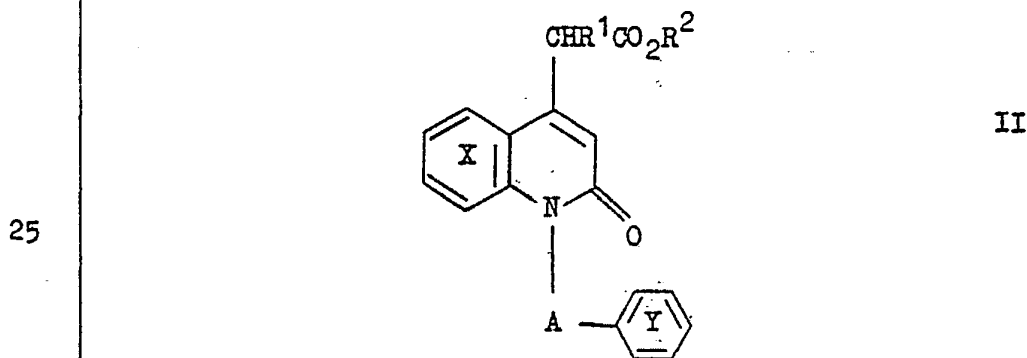
El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados del ácido quinolonpropiónico que tienen propiedades analgésicas y/o antiinflamatorias.

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



15 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 aceptables; caracterizado porque

20 un éster de fórmula:



30 en la que R<sup>1</sup>, X, Y y A se definen como anteriormente y R<sup>2</sup> es un radical metoxi o etoxi, se hidroliza por reacción a 40-150 °C con un ácido mineral o un hidróxido de metal alcalino, en

presencia de agua.

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 una cuestión de conocimiento general la manera de resolver la forma racémica y determinar las propiedades biológicas de los isómeros ópticos.

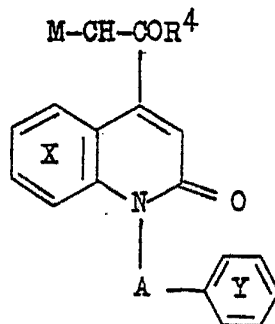
Salas de adición de base farmacéuticamente aceptables y particularmente adecuadas son por ejemplo, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, sales de aluminio, o sales de bases orgánicas que proporcionan un catión farmacéuticamente aceptable,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

La hidrólisis se realiza preferentemente bajo condiciones básicas o acídicas. Las condiciones básicas particularmente apropiadas se proporcionan mediante un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio. Las condiciones acídicas particularmente apropiadas se proporcionan mediante un ácido mineral, tal como los ácidos clorhídrico y sulfúrico. La hidrólisis se realiza en presencia de agua y un disolvente orgánico tal como el ácido acético o un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etanol puede también hallarse presente. La reacción se lleva convenientemente a cabo a temperaturas comprendidas entre 40°C y 150°C aproximadamente, por ejemplo a la temperatura de reflujo.

Los materiales de partida de fórmula II pueden obtenerse a partir de los correspondientes ácidos de fórmula I como se describe en el ejemplo más adelante indicado y en la O.L.

alemana No. 2.611.824, o puede obtenerse por reacción de una sal de fórmula:

5



10

en la que X, A e Y se definen como anteriormente, R<sup>4</sup> es un radical metoxi o etoxi y M es sodio o potasio, con yoduro de metilo. Esta reacción puede efectuarse en un disolvente inerte tal como dimetilformamida y a una temperatura de 20 a 100°C.

15

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

20

25

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.

30

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 despereja.

Los compuestos preferidos de fórmula I del invento son:

ácido alfa-(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico;

ácido alfa-[1-(4-metilbencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]-  
5 propiónico;

ácido alfa-(1-bencil-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)pro-  
piónico;

ácido alfa-[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol  
-4-il]propiónico;

10 ácido alfa-[1-(4-etilbencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]-  
propiónico;

ácido alfa-[1-(4-trifluormetilbencil)-1,2-dihidro-2-oxoquinol  
-4-il]propiónico;

15 ácido alfa-(1-bencil-7-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)pro-  
piónico, y

ácido alfa-[1-(4-trifluorometilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-  
-oxoquinol-4-il]propiónico; y sus sales farmacéuticamente  
aceptables.

20 Un compuesto particularmente preferido es ácido al-  
fa-(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:

(a) Actividad antiinflamatoria

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

(b) Actividad analgésica

30 Esta actividad se demuestra en un ensayo analgésico  
convencional que incluye la inducción de contorsiones en rato-

nes como consecuencia de la inyección intraperitoneal de acetilcolina.

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:

(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:

#### EJEMPLOS 1-2

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 vacuò y el residuo se disuelve en 10 ml de agua. La solución obtenida se acidifica 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).

Usando el mismo procedimiento se obtiene el ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico (ejemplo 2), p.f. 179-180°C (descomposición), en un rendimiento del 90% por hidrólisis del correspondiente éster metílico.

Los ésteres de partida se obtienen por esterificación de los correspondientes ácidos que se obtuvieron como se

indica en la Offenlegungsschrift alemana No. 2.611.824, por hidrólisis y descarboxilación de los correspondientes  $\alpha$ -metil malonatos. Los ésteres de partida se obtienen como sigue:

(a) Se calienta bajo reflujo, durante 6 horas, una mezcla de 0,5 g de ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico, 5 ml de metanol y 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se vierte luego en 10 ml de agua y la mezcla resultante se neutraliza con solución de bicarbonato sódico. La mezcla se extracta con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los extractos combinados se lavan sucesivamente con 5 ml de solución de bicarbonato sódico y 5 ml de agua, tras lo cual se seca con sulfato sódico. El disolvente se evapora in vacuo y el residuo se cristaliza en ciclohexano para dar  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propionato de metilo, p.f. 90-92° C, en un rendimiento del 74 %.

(b) Se prepara una solución de la sal sódica de un ácido  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propiónico, por reacción de dicho ácido propiónico (10 mM) con hidruro sódico [15 mM; pesado como una dispersión al 50 % p/p en aceite y ulterior lavado por decantación con éter de petróleo (p.e. 40-60°C)] a temperatura ambiente en 50 ml de dimetilformamida (secada sobre aluminio-silicato). Se añaden luego 50 mM de yoduro de etilo a la solución y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se ajusta luego a un pH de 4-5 por adición cuidadosa de ácido acético glacial y se concentra a bajo volumen in vacuo. El residuo se distribuye entre 50 ml de éter y 80 ml de agua. La fase etérea se separa y la fase acuosa se extracta adicionalmente con éter (3 x 30 ml). Las fases etéreas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar

$\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]-propionato de etilo, p.f. 92-93°C, en un rendimiento del 73%, después de la recristalización en ciclohexano.

EJEMPLOS 3-14

5 Usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero a partir de los correspondientes ésteres de metilo o etilo, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es un radical metilo, en rendimientos del 75-95 %.

Ejemplo No.	Sustituyente en el anillo X	Sustituyente en el anillo Y	A	Disolvente de recristalización	p.f. °C (descomposición)
3	6-metilo	-	CH <sub>2</sub>	EtOH	186-187
4	-	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	176-178
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
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

EJEMPLOS 15-16

30 Se calienta a 95-100°C, durante 3 horas, una suspensión de  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]-propionato de etilo (60 mg) en 3 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. La mezcla obtenida se diluye con 30 ml de

agua y el material sólido se separa por filtración para dar 45 mg de ácido  $\alpha$ -[1-(4-metilbencil)-6-metil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il]propiónico, p.f. 194-195°C, después de la recristalización en etanol.

5 Usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 15, se obtiene el ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxo-quinol-4-il)propiónico, p.f. 179-180°C (descomposición) (ejemplo 16), en un rendimiento del 73 %, por hidrólisis del correspondiente éster de metilo.

10 EJEMPLOS 17-28

Usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 15 pero a partir de los correspondientes ésteres de metilo o etilo, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es un radical metilo, en rendimientos del 75-95 %.

15

Ejemplo No.	Sustituyente en anillo X	Sustituyente en anillo Y	A	Disolvente de recristalización	p.f.°C (descomposición)
17	6-metilo	-	CH <sub>2</sub>	EtOH	186-187
18	-	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	176-178
19	7-metilo	-	CH <sub>2</sub>	EtOH	207-208
20	6-metilo	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	EtOH	185
21	6-metilo	4-metilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	EtOH	177-179
22	-	4-metilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	EtOH	181-183
23	-	4-metilo	CH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O (precipitado)	172
24	-	4-etilo	CH <sub>2</sub>	EtOAc	201-203
25	-	4-trifluorometilo	CH <sub>2</sub>	EtOAc	190-192
26	6-metilo	4-trifluorometilo	CH <sub>2</sub>	EtOAc	201-203
27	7-metilo	4-metilo	CH <sub>2</sub>	EtOH	185-186
28	7-metilo	4-trifluorometilo	CH <sub>2</sub>	EtOH	191-192

25

30

Observaciones: Los materiales de partida de ésteres de metilo y etilo necesarios requeridos para los ejemplos 3-14 y 17-28, pueden obtenerse usando el mismo procedimiento descrito para los materiales de partida de los ejemplos 1-2, y los ácidos propiónicos de partida necesarios pueden obtenerse como se describe en la Offenlegungsschrift alemana No. 2.611.824.

Estos procedimientos se ilustran por la preparación de ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoquinol-4-il)propiónico:

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:

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 ulteriormente 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 se-

para el sólido por filtración para dar 1-bencil-4-metilquinol-2-ona, como un sólido cristalino blanco, 20 g, p.f. 109-111°C, después da 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 destruir cualquier hidruro sódico restante y la mezcla se vierte luego en 10 300 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 este sólido en 70 ml de dimetilformamida y se añaden 16,8 g de yoduro de metilo. La mezcla se agita a 15 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 3 g de  $\alpha$ -(1-bencil-2-oxoquinol-4-il)- $\alpha$ -metilmalonato de dietilo como un sólido cristalino, p.f. 20 130-131°C después de la recristalización en ciclohexano.

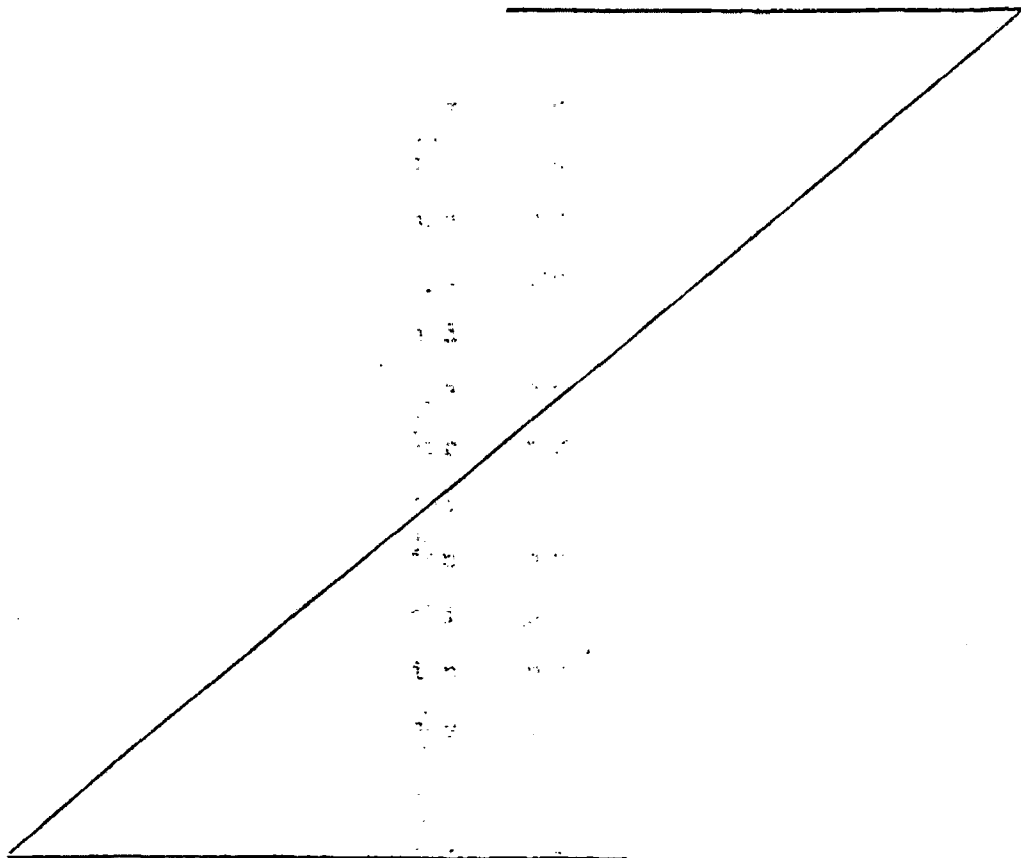
#### EJEMPLO 29

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)propiónico en polvo 25 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;

EJEMPLO 30

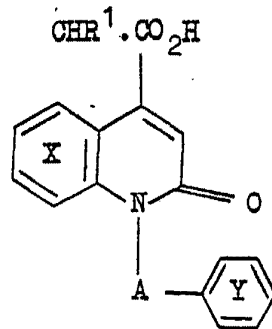
Se añaden 0,243 g de trietanolamina a una suspensión  
agitada de 0,50 g de ácido  $\alpha$ -(1-bencil-1,2-dihidro-2-oxoqui-  
nol-4-il)propiónico finamente pulverulento en 5 mm de agua  
destilada y la mezcla se agita durante la noche a temperatura  
5 ambiente. El sólido formado se separa y se seca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

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



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar ácidos quinolonpropiónicos, de fórmula:

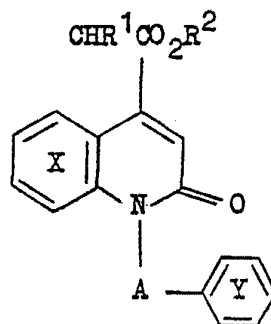


10

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 nucleo 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 aceptables; caracterizado porque

15

un malonato de fórmula:



25

en donde R<sup>1</sup>, X, Y y A se definen como anteriormente y R<sup>2</sup> es un radical metoxi o etoxi, se hidroliza por reacción a 40-150 °C con un ácido mineral o un hidróxido de metal alcalino, en presencia de agua.

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el material de fórmula II, el anillo bencé-

nico X está insustituido, el anillo bencénico Y es un radical fenilo y A es un radical metileno.

5 3<sup>a</sup>.- 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.

10 4<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar ácidos quinolonpropiónicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GONZÁLEZ ACEBO Y POMBO  
P.p. Firmado: Alejandro Calle López