

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

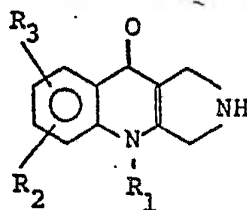
19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21			
		22	463228		
			DE REPRESENTACION		

30/10/1978

PATENTE DE INVENCION Concedido el Registro en acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13086/76	15 octubre 1976	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR QUINOLINONAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, SUIZA.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Emil Pfenninger.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO y POMBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar quinolinonas, de fórmula I,



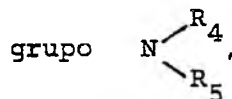
I

en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquenilo o alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, el enlace múltiple de los mismos no encontrándose en una posición adyacente al átomo de nitrógeno,

5

R_2 es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, carboxilo o un

10



R_3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo o alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono,

15

R_4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o SO_2R_6 ,

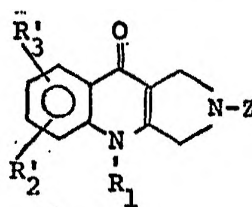
R_5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo facultativamente substituído por alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o por flúor, cloro o bromo,

y sales de adición de ácido de los mismos.

En la fórmula I, R_1 como grupo alquilo, preferentemente significa el grupo metilo. R_1 significa preferentemente hidrógeno o metilo. R_2 significa preferentemente cloro o el grupo CF_3 . R_3 significa preferentemente hidrógeno. Particularmente ventajosos son los compuestos 1,2,3,4-tetrahidro-5-trifluorometil-9H-pirrolo[3,4-b]quinolin-9-ona y 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-9H-pirrolo[3,4-b]quinolin-9-ona.

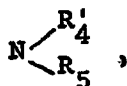
La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I y sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque se hidrolizan compuestos de fórmula II,



II

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado,
 R_2' es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8
 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro,
 bromo, trifluorometilo, $COOR_7$, $OOCR_8$ ó

5



R_3' es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8
 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro,
 bromo ó $OOCR_8$,

10

R_4' es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, fenilo, SO_2R_6 ó Z,

R_7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, fenilo o p-nitrofenilo,

Z es un grupo CO-Y,

15

Y es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4
 átomos de carbono, fenilo, p-nitrofenilo
 o fenoxi,

y R_5 y R_6 tienen los significados previamente
 indicados,

20

y, si se desea, se convierten los compuestos resultan-
 tes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

La reacción de compuestos de fórmula II para
 obtener compuestos de fórmula I puede llevarse a cabo

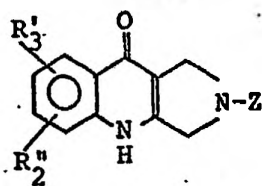
de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la hidrólisis de carbamatos o amidas de ácido carboxílico a aminas secundarias. La hidrólisis pueden efectuarse en un medio ácido, por ejemplo con BrH en ácido acético, 5 glacial o en un medio alcalino, por ejemplo con un hidróxido de álcali tal como NaOH ó KOH o con Ba(OH)₂ en alcohol acuoso.

Es preferible efectuar la hidrólisis a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. Los 10 grupos R₈COO, COOR₇ y/o NR₅Z que puedan hallarse presentes se transforman simultáneamente en grupos hidroxilo, carboxilo libre o NHR₅.

Los compuestos de fórmula I de la invención pueden existir en forma de bases libres o de sus sales 15 de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Así, los compuestos de fórmula I pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, 20 o con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

Los compuestos de partida de fórmula II pueden producirse, por ejemplo, como sigue:

a) Los compuestos de fórmula IIa,

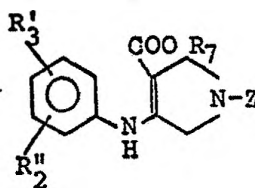


II a

en donde R_3' y Z tienen los significados previamente indicados,

y R_2'' tiene los mismos significados como R_2' con excepción del grupo NH_2 ,

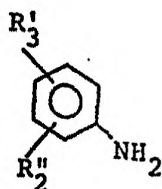
5 pueden obtenerse, por ejemplo mediante ciclización de compuestos de fórmula III,



III

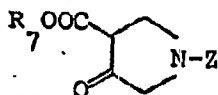
Esta ciclización pueden llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos (ciclización según Conrad-Limpach) mediante calentamiento a tempera-
 10 trueas entre aprox. 220° y aprox. 300°C en disolventes inertes, tales como éter difenílico.

Los compuestos de fórmula III se producen mediante condensación de compuestos de fórmula IV,



IV

con compuestos de fórmula V,

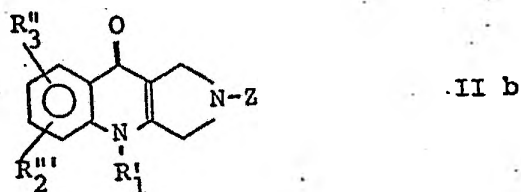


V

5 Esta reacción se efectúa de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la condensación de anilinas con β -cetoésteres, por ejemplo mediante ebullición en Cl_4C o etanol, facultativamente en presencia de catalizadores ácidos, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido fórmico o sales ácidas, como por ejemplo SO_4Mg ó SO_4Cd .

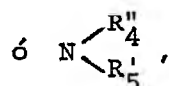
10 Los compuestos de fórmulas IV y V son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos.

b) Los compuestos de fórmula IIb,



en donde R_1' tiene los significados de R_1 con la excepción de hidrógeno,

R_2'' es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, $COOR_7$, $OOCR_8$



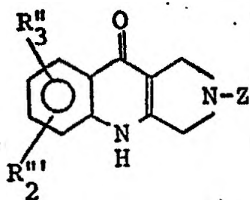
R_3'' es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo o $OOCR_8$,

R_4'' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o Z,

R_5' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R_7 , R_8 y Z tienen los significados previamente indicados,

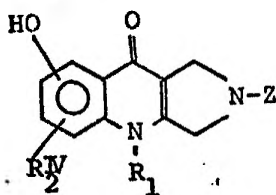
se producen mediante alquilación de compuestos de fórmula VI,



VI

La N-alkilación se efectúa de acuerdo con métodos de por sí conocidos, por ejemplo mediante producción de la sal sódica con alcoholato de sodio en un alcohol y reacción de la sal con un halogenuro de alquilo $R_1'X$ ($X = Cl, Br, I$) en disolventes inertes tales como dimetilformamida o triamida hexametilfosfórica o mediante adición de hidruro de sodio a la base de fórmula VI y subsiguiente adición de $R_1'X$ en disolventes tales como dimetilformamida o triamida hexametilfosfórica.

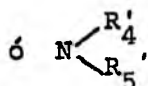
c) Los compuestos de fórmula IIc,



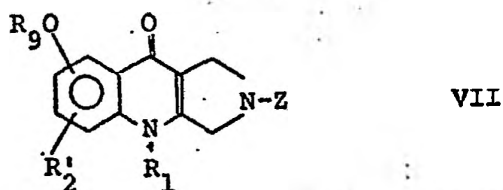
II c

en donde R_1 y Z tienen los significados previamente indicados,

y R_2^{IV} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, $COOR_7$, $OOCR_8$



5 pueden obtenerse sometiendo un compuesto de fórmula VII,



en donde R_1 , R_2' y Z tienen los significados previamente indicados,

y R_9 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo,

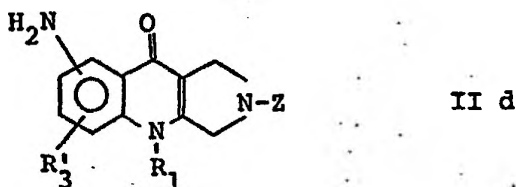
10

a una escisión de éter.

La escisión de éter se lleva a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos, por ejemplo con ácidos de Lewis tales como Br_3B ó Cl_3B en disolventes inertes tales como cloruro de metileno, a temperaturas de aprox. $-30^\circ C$ a temperatura ambiente.

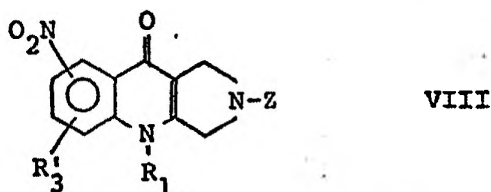
15

d) Los compuestos de fórmula IIId,



en donde R_1 , R_3 y Z tienen los significados previamente indicados,

pueden producirse, por ejemplo mediante reducción del grupo nitro en un compuesto de fórmula VIII,



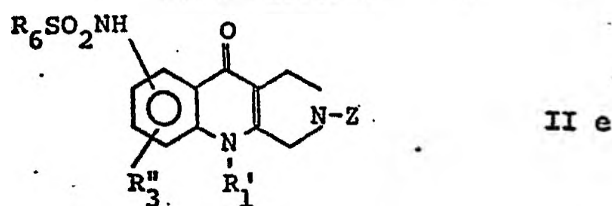
5 al grupo amino. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la reducción de compuestos nitro aromáticos a compuestos amino. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VIII pueden tratarse con agentes de reducción

10 tales como Cl_3Ti o Cl_2Sn en solución ácida acuosa a temperaturas entre temperatura ambiente y aprox. 60°C. También puede emplearse una reducción hidrogenolítica del grupo nitro, por ej. con hidrógeno

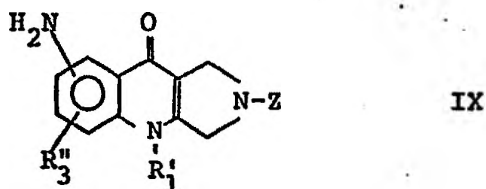
5 en presencia de un catalizador tal como níquel de Raney o paladio sobre carbón en un disolvente inerte tal como etanol o dimetilformamida a una temperatura entre temperatura ambiente y aprox. 50°C, para la producción de compuestos de fórmula IIId. Sin embargo, en el último caso es posible que se escindan átomos de halógeno (R_3) y también que se transformen grupos alquénlicos o alquinílicos (R_1) en grupos alquílicos.

10 Los productos de partida de fórmula VIII pueden producirse en forma análoga a los procedimientos a) y b).

e) Los compuestos de fórmula IIe,



15 en donde R_1 , R_3 , R_6 y Z tienen los significados previamente indicados, pueden producirse mediante acilación de un compuesto de fórmula IX,



con un compuesto de fórmula R_6SO_2X ($X = \text{halógeno}$).
 Esta acilación se efectúa de acuerdo con métodos de
 por sí conocidos, por ejemplo en presencia de una
 base tal como piridina en disolventes inertes tales
 como cloruro de metileno, o de acuerdo con Schotten-
 Baumann.

Los procedimientos c) y d) para la producción
 de compuestos de partida de fórmula II también pueden em-
 plearse para la producción de compuestos finales de
 fórmula I. Así, los compuestos de fórmula VII ó VIII,
 en donde Z es hidrógeno, pueden transformarse en com-
 puestos de fórmula IIc o IID ($Z = \text{hidrógeno}$) de acuerdo
 con el procedimiento c) ó d).

Los compuestos de fórmula I y sus sales
 fisiológicamente tolerables exhiben propiedades farmaco-
 lógicas interesantes y, por lo tanto, pueden emplearse
 como medicamentos.

Los compuestos exhiben particularmente un

efecto semejante al cromoglicato disódico (CGDS). Debido a su efecto semejante al CGDS, los compuestos pueden emplearse en la profilaxia y terapia del asma alérgica y del asma causada por el esfuerzo, así como en la

5 profilaxia de afecciones alérgicas.

La invención también incluye medicamentos que contienen compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables. Estos medicamentos, por ejemplo tabletas o soluciones, pueden

10 producirse de acuerdo con métodos conocidos, empleando los adyuvantes y materiales de soporte usuales.

En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: 1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-9H-pirrolo-
[3,4-b]quinolin-9-ona

Una mezcla de 10 g de 2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-9H-pirrolo[3,4-b]quinolin-9-ona,
5 10 g de hidróxido de potasio, 10 cc de agua y 100 cc de etanol se calienta hasta reflujo durante 17 horas, se enfría, se diluye con 50 cc de éter y 50 cc de agua y se filtra. La recristalización del residuo a partir de metanol y éter proporciona 1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-
10 9H-pirrolo[3,4-b]quinolin-9-ona con un P.F. de 209-213° (descomp.).

La 2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-9H-pirrolo[3,4-b]quinolin-9-ona, empleada como producto de partida, puede obtenerse como sigue:

- 15 a) éster etílico del ácido 3-anilino-1-benzoil-2,5-dihidro-1H-pirrol-4-carboxílico

Una mezcla de 100 g de éster etílico del ácido 1-benzoil-3-oxopirrolidin-4-carboxílico, 42 cc de anilina y 23 cc de ácido fórmico en 1,2 litros de etanol se calienta hasta reflujo durante 15 horas,
20 se concentra mediante evaporación, y el residuo se cristaliza a partir de éter/cloruro de metileno.

Se obtiene éster etílico del ácido 3-anilino-1-benzoil-2,5-dihidro-1H-pirrol-4-carboxílico, P.F. 149-151°.

5 b) 2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirrol[3,4-b]-quinolin-9-ona

50 g del éster etílico del ácido 3-anilino-1-benzoil-2,5-dihidro-1H-pirrol-4-carboxílico obtenido en la sección precedente, se calientan hasta reflujo en 500 cc de éter difenílico durante una hora y media, con lo cual el etanol resultante es separado continuamente mediante destilación. Después de enfriar, el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con éter y se seca. Se obtiene 2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirrol[3,4-b]-quinolin-9-ona con un P.F. de 275°.

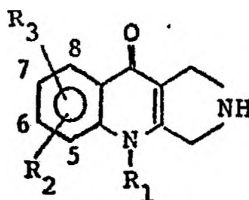
15 c) 2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona

14,51 g (50 milimoléculas-gramo) de la 2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona así obtenida se disuelven en 50 cc de una solución 1 normal de metilato de sodio en metanol absoluto, la solución se concentra mediante evapora-

20

ción, el residuo se recoge en 150 cc de dimetil-
formamida y se le añaden 3,15 cc de yoduro de
metilo; después de agitar durante 4 horas a tempe-
ratura ambiente, se le añaden aprox. 100 cc de
5 agua a la mezcla, se filtra y el residuo se lava
con agua y se seca. Se obtiene así la 2-benzoil-
1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-9H-pirrolo[3,4-b]-
quinolin-9-ona, empleada en el ejemplo 1; P.F.
285° (descomp.).

10 Procediendo en forma análoga al ejemplo 1
y empleando el material de partida correspondiente se
obtienen los compuestos de fórmula,



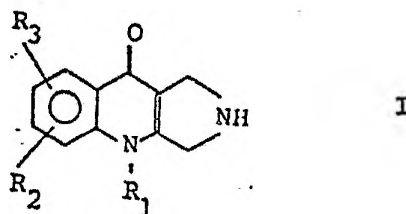
Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃
2	H	H	H
3	H	7-OCH ₃	H
4	CH ₃	7-Cl	H
5	CH ₃	7-OCH ₃	H
6	H	5-CH ₃	H
7	H	5-F	H
8	H	7-Cl	H
9	H	5-CH ₃	7-Cl
10	H	5-CH ₃	7-CH ₃
11	H	5-CH ₃	6-CH ₃
12	H	7-C ₄ H ₉	H
13	H	5-C ₃ H ₇ O	H
14	H	7-C ₆ H ₁₃ O	H
15	H	5-CH ₃ O	8-CH ₃ O
16	CH ₂ -CH=CH ₂	5-CH ₃	7-CH ₃
17	H	5-CH ₃ O	8-CH ₃
18	H	6-CF ₃	7-Cl
19	C ₂ H ₅	H	H
20	H	5-Cl	7-Cl
21	H	5-CF ₃	H
22	H	7-(CH ₃) ₂ N-	H
23	H	7-OH	H
24	CH ₃	7-NH ₂	H

Ej. No.	P.F. (°C)
2	225-9° (+ 1/2 H ₂ O)
3	280° desc. (+ 1/2 H ₂ O)
4	259-62° desc.
5	166-8° desc. (hidrogenofumarato)
6	286-8° desc.
7	>300° (clorhidrato-hemihidrato)
8	>300° (clorhidrato)
9	230° desc. (clorhidrato)
10	>300° (clorhidrato)
11	>300° (clorhidrato-dihidrato)
12	>300° (clorhidrato-hidrato)
13	246-8° desc. (clorhidrato-hidrato)
14	290-5° desc. (clorhidrato)
15	>300° (clorhidrato-hidrato)
16	135-8° desc.
17	>300° (clorhidrato)
18	>260° (clorhidrato)
19	114-8°
20	>300° (clorhidrato)
21	>270° (clorhidrato)
22	224-30° desc. (diclorhidrato-dihidrato)
23	>300° (hidrato)
24	>300°

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

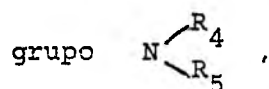
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar quinolinonas,
de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono o alqueno o alquino de 3 a 5
5 átomos de carbono, el enlace múltiple de
los mismos no encontrándose en una posición
adyacente al átomo de nitrógeno,

R_2 es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8
átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro,
10 bromo, trifluorometilo, carboxilo o un



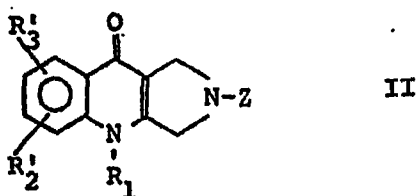
R_3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo,
hidroxilo, alquilo o alcoxi de 1 a 8 áto-
mos de carbono,

15 R_4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono, fenilo ó SO_2R_6 ,

R_5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo facultativamente substituído por alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o por flúor, cloro o bromo,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hidrolizan compuestos de fórmula II,



en donde R_1 tiene el significado previamente indicado,

R_2 es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, COOR_7 , OOCR_8 ó



R_3 es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo ó OOCR_8 ,

R_4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, fenilo, SO_2R_6 ó Z,

R_7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o p-nitrofenilo,

5 Z es un grupo CO-Y,

Y es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, p-nitrofenilo o fenoxi,

10 y R_5 y R_6 tienen los significados previamente indicados,

y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

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

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

Madrid, 28 JUL. 1978

SANDOZ, A.G.

J. M. GONZÁLEZ (P. 1000)
 P. p. Firmado: J. Suárez Díaz