



ESPAÑA

464068/1

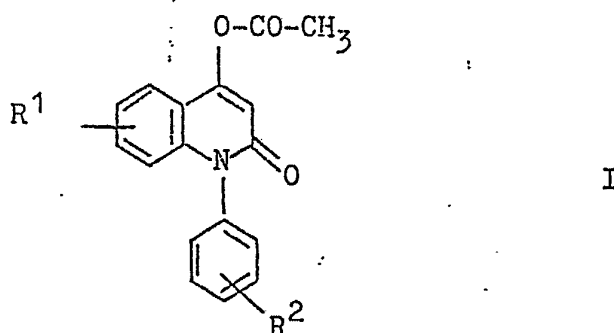
ES	11 21	NUMERO	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		28 AGO. 1978	

- 5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 26 51 581.1	12 de Noviembre de 1976	República Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D; AGAK	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE QUINCLONA		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Frankfurter Strasse 250, 61 Darmstadt República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Erich Schacht - Hans Dahm - Reinhard Lissner		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Gomez-Acebo		

La invención se refiere a a derivados de quinolona de fórmula general I



donde R^1 y R^2 , cada uno, significan H, F, Cl, Br, CF_3 ó CH_3O .

5 La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos que se pudiesen emplear como medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que los derivados de quinolona de fórmula I, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran especialmente efectos inhibidores de la agregación de tromocitos, lo que se puede demostrar, por ejemplo, mediante el ensayo de agregación de plaquitas según K. Breddin (Thrombos. Diathes. haemorrh. Supp. 27 (1968)). La influenciación de la función de los trombocitos en el sentido de una inhibición de la agregación (adhesión) se puede demostrar además en el conejo en el ensayo según Born in vitro y ex vivo [Metodología adaptada a Nature, tomo 194 (1962), páginas 927 - 929] y en el ensayo de fibras según Jacobi [Metodología adaptada a Thrombos. Diathes. haemorrh. tomo 26 (1971), páginas 192 - 202]- Además se presentan propiedades reductoras del azúcar de la sangre y antiflogísticas, que asimismo se pueden determinar según métodos para ello usuales.

10
15
20

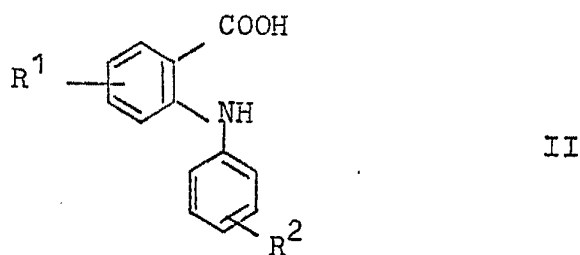
Los derivados de quinolona de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Además se pueden utilizar como productos intermedios para la obtención

de ulteriores medicamentos.

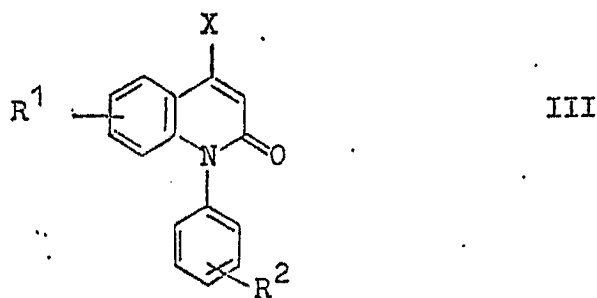
Objeto de la invención son los derivados de quinolona de fórmula I.

En esta fórmula significa el resto R^1 preferentemente H, además, Cl. En caso de que R^1 no signifique H entonces se encuentra éste preferentemente en la posición 6. Sin embargo, también puede encontrarse en la posición 5, 7 u 8. El resto R^2 es preferentemente H, Cl, CF_3 ó CH_3O y se encuentra con preferencia en la posición 4 del anillo fenílico. Puede encontrarse, sin embargo, también en la posición 2 ó 3.

Objeto de la invención es asimismo un procedimiento para la obtención de los derivados de quinolona de fórmula I, caracterizado porque un derivado de ácido antranílico de fórmula general II



donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados, se hace reaccionar con anhídrido acético, o porque un derivado de quinolona de fórmula general III



donde X significa OH ú OH funcionalmente modificado, capaz de reacción, especialmente Cl, Br ó I, se hace reaccionar con ácido acético o uno

de sus derivados reactivos.

En los productos de partida de fórmula III significa X preferentemente OH, además, Cl, Br ó I, alquilsulfoniloxi con 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, metansulfoniloxi) ó arilsulfoniloxi con 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi ó 1- ó 2-naftalensulfoniloxi).

Preferentemente se obtienen los derivados de quinolona de fórmula I por reacción de los derivados de ácido antraílico de fórmula II con anhídrido acético. Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de correspondientes ácidos 2-halogenobenzoicos (que llevan el grupo R^1 en el resto bencénico) con derivados de anilina de fórmula $R^2-C_6H_4-NH_2$.

La reacción de los compuestos de fórmula II con anhídrido acético se puede realizar sin, o con adición de un ulterior disolvente. En el primero de los casos sirve un exceso del anhídrido acético como disolvente. Como disolvente inerte adicional son especialmente adecuados los ácidos carboxílicos, tal como el ácido acético, además, por ejemplo, los hidrocarburos halogenados, tal como clorobenceno o bromobenceno; los hidrocarburos, tales como tolueno o xileno. La reacción se efectúa entre unos 0 y unos 200° , preferentemente entre 110 y 150° .

Los derivados de quinolona de fórmula I se obtienen además por reacción de derivados de quinolona de fórmula III con ácido acético o uno de sus derivados capaces de reacción. Los productos de partida de fórmula III se obtienen, por ejemplo, por reacción de derivados de difenilamina de fórmula $R^1-C_6H_4-NH-C_6H_4-R^2$ con derivados de ácido malóico, por ejemplo, monoclóruo de malonato de monoetilo, y ciclozación a continuación de las mono-difenilamidas del ácido malóico obtenidas, por ejemplo, con ácido polifosfórico. Los derivados de 4-hidroxiquinolona de fórmula III ($X = OH$) así obtenibles se pueden transformar a continuación, mediante tratamiento con compuestos de halógeno,

tales como POCl_3 , PBr_3 ó HI , en los correspondientes derivados de 4-halógeno-quinolona, o por esterificación con los correspondientes cloruros sulfónicos en los correspondientes ésteres de ácido sulfónico.

5 Como derivados reactivos del ácido acético son adecuados, por ejemplo, las correspondientes sales, especialmente la sal de Cu(II) . además, anhídrido acético, cloruro o bromuro acetílico, ceteno. La reacción transcurre, por lo demás, según métodos conocidos. Los derivados de hidroxiquinolona III ($\text{X} = \text{OH}$) se acetilan preferentemente con anhídrido acético, un haluro acetílico o ceteno, pudiendo estar presente una base, tal como trietilamina o piridina y/o uno de los disolventes inertes usuales, por ejemplo, un hidrocarburo, tal como benceno. Una esterificación del derivado de 4-hidroxiquinolona con ácido acético se logra convenientemente en presencia de un agente de deshidratación, tal como dicitclohexilcarbodiimida. La reacción de los derivados de 4-halogeno-quinolona, así como de los correspondientes ésteres de ácido sulfónico, se logra preferentemente con sales del ácido acético, preferentemente sales de metal pesado, especialmente acetato de cobre(II), en disolventes tales como hexametiltriámina de ácido fosfórico o sulfóxido dimetílico. También estas reacciones se efectúan convenientemente a temperaturas entre unos 0 y unos 200° , preferentemente entre 50 y 130° .

25 Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos poniéndolos, junto con como mínimo un excipiente o sustancia auxiliar y en caso dado junto con una o varias ulteriores sustancias activas, en una forma de dosificación adecuada. Los preparados así obtenidos se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración las sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para administración enteral, parenteral o topi-

cal y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa ó fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación enteral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también se pueden liofilizar y emplear los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, tales como agentes de lubricación, conservación, estabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes. Si se desea pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas.

Las sustancias de la presente invención se administran por regla general en analogía a los antitrombóticos que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre unos 10 y 5000 mg, especialmente entre 50 y 1500 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre: unos 0,2 y 80 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende, sin embargo, de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto en especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la alimentación, del momento de la administración y vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad en cuestión para la que vala la terapia. Se da preferencia a la administración oral.

Cada uno de los compuestos mencionados en los ejemplos a

continuación, de fórmula I, es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

Ejemplo 1

Una mezcla de 243 g de 2-carboxi-4'-metoxi-difenilamina (p.f. 180-182°; obtenible de ácido 2-clorobenzoico y p-anisidina en presencia de polvo de cobre y carbonato potásico), 600 cc de ácido acético y 600 cc de anhídrido acético se hierve durante 4 horas, se evapora, el residuo se trata con 320 cc de etanol y se enfría. La 1-p-metoxifenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona se separa por filtración; p.f. 174 - 175°.

En forma análoga se obtienen de 2-carboxidifenilamina, 2-carboxi-2'-fluor-difenilamina, 2-carboxi-3'-fluor-difenilamina, 2-carboxi-4'-fluor-difenilamina, 2-carboxi-2'-clorodifenilamina, 2-carboxi-3'-cloro-difenilamina, 2-carboxi-4'-cloro-difenilamina, 2-carboxi-2'-bromo-difenilamina, 2-carboxi-3'-bromo-difenilamina, 2-carboxi-4'-bromo-difenilamina, 2-carboxi-2'-trifluormetil-difenilamina, 2-carboxi-3'-trifluormetil-difenilamina, 2-carboxi-4'-trifluormetil-difenilamina, 2-carboxi-2'-metoxi-difenilamina, 2-carboxi-3'-metoxi-difenilamina, 2-carboxi-6-fluor-difenilamina, 2-carboxi-5-cloro-difenilamina, 2-carboxi-6-cloro-difenilamina, 2-carboxi-7-cloro-difenilamina, 2-carboxi-8-cloro-difenilamina, 2-carboxi-6-bromo-difenilamina, 2-carboxi-6-trifluormetil-difenilamina, 2-carboxi-6-metoxi-difenilamina, 2-carboxi-6-cloro-3'-trifluormetil-difenilamina ó 2-carboxi-6-cloro-4'-metoxi-difenilamina con anhídrido acético/ácido acético:

1-fenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona

1-o-fluorfenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona

1-m-fluorfenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona

- 1-p-fluorfenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-o-clorofenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-m-clorofenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-p-clorofenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona, p.f. 173-174°C,
 5 1-o-bromofenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-m-bromofenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-p-bromofenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-o-trifluormetilfenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-m-trifluormetilfenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona, p.f. 135-138°
 10 1-p-trifluormetilfenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona
 1-o-metoxifenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-m-metoxifenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-fenil-4-acetoxi-6-fluor-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-fenil-4-acetoxi-5-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 15 1-fenil-4-acetoxi-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-fenil-4-acetoxi-7-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-fenil-4-acetoxi-8-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-fenil-4-acetoxi-6-bromo-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-fenil-4-acetoxi-6-trifluormetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 20 1-fenil-4-acetoxi-6-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona,
 1-m-trifluormetilfenil-4-acetoxi-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona
 1-p-metoxifenil-4-acetoxi-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Ejemplo 2

- 25 Una mezcla de 28,55 g de 1-p-metoxifenil-4-cloro-1,2-dihidro-quinolin-2-ona $\sqrt{p.f. 187 - 190^\circ}$; obtenible por reacción de p-metoxidifenilamina con monocloruro de malonato de monoetilo a N-carboetoxiacetil-p-metoxidifenilamina, ciclización con ácido polifosfórico, separación cromática de los productos de ciclización en gel de sílice y calentamiento de la 1-p-metoxifenil-4-hidroxi-1,2-dihidroqui-

nolin-2-ona (p.f. unos 300°) con POCl_3 20 g de acetato de cobre(II) y 400 cc de hexametiltriámina de ácido fosfórico se calienta durante 12 horas a 100°, se elabora con agua y CH_2Cl_2 y se obtiene la 1-p--metoxifenil-4-acetoxi-1,2-dihidro-quinolin-2-ona del p.f. 174 - 175°.

5 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen los derivados de quinolona de fórmula I:

Ejemplo A: Tabletas

10 Una mezcla de 1 kg de 1-p-metoxifenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 100 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

11 Análogo al ejemplo A se presan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual de un revestimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, traganta y colorante.

Ejemplo C: Cápsulas

15 5 kg de 1-p-metoxifenil-4-acetoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura de manera que cada cápsula contenga 250 mg de sustancia activa.

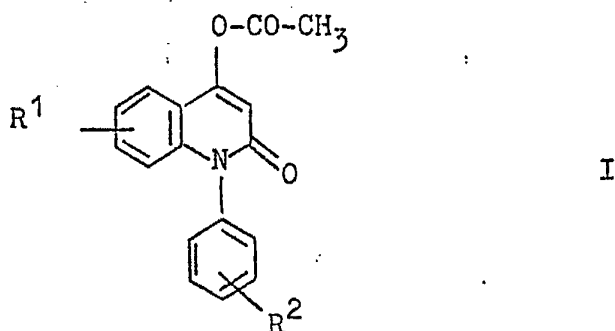
20 En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y cápsulas que contengan una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así

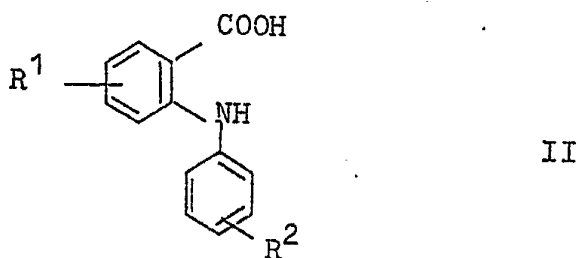
como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinolona de fórmula I



5 donde R^1 y R^2 , cada uno, significan H, F, Cl, Br, CF_3 ó CH_3O , caracterizado porque un derivado de ácido antranílico de fórmula general II



10 donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un anhídrido acético, o porque un derivado de quinolona de fórmula general III

