

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

| | | |
|---------|-----------------------|---------|
| (19) ES | (11) NUMERO | (10) A1 |
| (21) | 470.916 | |
| (22) | FECHA DE PRESENTACION | |
| | 19-JUNIO-1978 | |

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

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-------------------|------------|-----------------|
| (30) PRIORIDADES: | (32) FECHA | (33) PAIS |
| (31) NUMERO | | |
| 807.914 | 20-6-1977 | Estados Unidos. |

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

| |
|---|
| (64) TITULO DE LA INVENCION |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS 4-HIDROXI-2-QUINOLINON-3-CARBOXILICOS " |

| |
|----------------------|
| (71) SOLICITANTE (S) |
| SANDOZ AG. |

| |
|---------------------------|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| CH-4002 BASLE - Suiza |

| |
|---|
| (72) INVENTOR (ES) |
| Goetz Eduard Hardtmann, de nacionalidad estadounidense. |

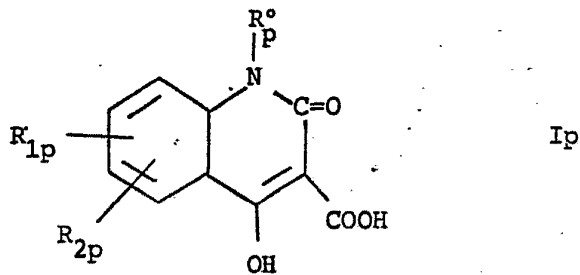
| |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
| |

| |
|-----------------------------|
| (74) REPRESENTANTE |
| DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU |

Cf. -

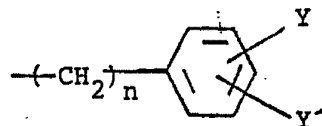
1 Esta invención se refiere a ácidos 4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílicos y a sus sales.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula Ip:



10 donde

R_p° es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo donde el radical cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo es de 1 o 2 átomos de carbono, alquenoilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono donde la insaturación se encuentra en una posición distinta del átomo de carbono alfa o



donde n es 0 o 1 e

Y e Y' son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro, con la condición de que solamente uno de los radicales Y o Y' puede ser del grupo formado por nitro y trifluorometilo y

25 R_{1p} y R_{2p} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro o trifluorometilo, con

30

1 la condición de que solamente uno de los radicales
R_{1p} y R_{2p} puede ser del grupo formado por nitro y
trifluormetilo o bien R_{1p} y R_{2p} unidos forman un gru-
po 6,7-metilendioxi.

5 Los compuestos de fórmula Ip presentan actividad farma-
cológica. En especial, presentan actividad similar a la del
cromoglicato disódico (DSCG), en especial actividad inhibido-
ra de la liberación de histamina y, por lo tanto, están indi-
cados en el tratamiento profiláctico de las condiciones alér-
10 gicas, tales como asma alérgico, como indica el ensayo de
anafilaxis cutánea pasiva en la rata. Unas ratas hembra (180-
200 g) se sensibilizan por administración subcutánea de 1 mg
de albúmina de huevo (Merck n° 967) y 200 mg de Al(OH)₃ en
1 ml de solución salina fisiológica y 0,5 ml de vacuna Haemo-
15 philuspertussis (Schweizerisches Serum and Impfinstitut,
Berna; n° 115.325; 4 x 10¹⁰ organismos/ml) intraperitonealmen-
te. Catorce días más tarde, los animales se sangran, se cen-
trifuga la sangre y se recoge en suero y se congela profunda-
mente. El suero así obtenido (antisuero) se inyecta intradér-
20 micamente (0,1 ml de suero diluído 1:200 por punto de inyec-
ción) en cuatro puntos del lomo de las ratas hembras sin tra-
tamiento. Veinticuatro horas más tarde cada rata recibe de
0,1 a 5,6 mg/kg i.v. o de 0,1 a 100 mg/kg p.o. del compuesto
de ensayo y o bien inmediatamente o al cabo de 5 a 30 minu-
25 tos, en el caso de la administración intravenosa, o al cabo
de 15 o 60 minutos, en el caso de la administración oral, se
administra albúmina de huevo (5 mg/ml i.v.) disuelta en solu-
ción salina fisiológica que contiene 0,25 % de colorante
azul de Evans (Merck n° 3169). La albúmina de huevo desencae-
30 dena una reacción anafiláctica cutánea, cuya intensidad es

1 proporcional al grado en el 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 adm
nistración de la albúmina de huevo, las ratas se matan con
5 éter, se expone la parte interna de la piel del lomo 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 de compuesto de ensayo se investiga entre 4 y 6 ra
tas y el diámetro medio se compara con el valor medio obte
10 nido en cuatro ratas de control tratadas con disolvente. El
porcentaje de inhibición es el porcentaje de diámetro medio
en los animales de ensayo con respecto al diámetro medio en
los controles.

15 La actividad similar a la del CGDS, en especial la
actividad inhibidora de la liberación de histamina, puede
ser confirmada por inhibición de la liberación de histamina
en el ensayo de las células mastoideas peritoneales de la ra
ta, básicamente como el descrito por Kusner y colaboradores,
J.Pharmacol.Exp.Therap. 184, 41-46 (1973), con la siguiente
20 modificación: después de la sedimentación de las células mas
toideas por centrifugación a 350 x g y 4°C, los sedimentos se
recogen en 1 ml de solución salina equilibrada de Hank (SSEH)
(tamponada a pH 6,9) y se reúnen. La suspensión resultante
se centrifuga, se lava de nuevo con SSEH y se sedimenta. Las
25 células mastoideas así purificadas se preparan como suspen
sión de 2 ml en SSEH. A estas células se añaden 2 ml de SSEH,
para determinar la liberación espontánea de histamina, o 2 ml
de SSEH y 2,24 µg de compuesto 48/80 (condensado de N-metil-
homoanisilamina-formaldehído; un liberador de histamina de
30 la Burroughs Wellcome and Co. Inc., Tuckahoe, N.Y., Estados

1 Unidos), para determinar la liberación de histamina inducida
por 48/80 o bien 2 ml de SSEH con 2,24 µg de 48/80 y de 18
a 180 µg/ml del compuesto de ensayo, para determinar la libe-
5 ración de histamina inducida por el compuesto 48/80 en pre-
sencia del compuesto de ensayo.

La liberación de histamina inducida por el compuesto
48/80 menos la liberación espontánea de histamina se toma
como liberación de histamina 100 %. La liberación de histami-
na inducida por 48/80 en presencia del compuesto de ensayo
10 menos la liberación espontánea de histamina se compara des-
pués con el valor 100 % para determinar el porcentaje de in-
hibición producido por el compuesto de ensayo. { La determi-
nación de la histamina se efectúa por métodos convencionales,
por ejemplo como el descrito en el artículo antes mencionado
15 de Kusner y colaboradores o por Kusner y Herzig, *Advances in
Automated Analysis*, 429 (1971)}. Una dosis diaria adecuada
indicada es de 20 a 800 mg, administrada preferiblemente en
dosis fraccionadas de 5 a 400 mg, dos a cuatro veces al día,
o en forma retardada.

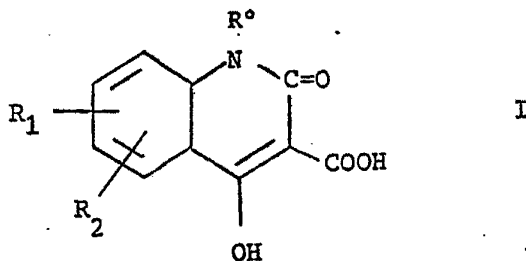
20 Los compuestos pueden utilizarse en forma de ácido li-
bre o en forma de sus sales monobásicas o dibásicas farmacéuti-
camente aceptables, cuyas sales tienen el mismo orden de acti-
vidad que los ácidos libres. Las sales adecuadas son las mono-
sales y disales de sodio, potasio y litio.

25 Los compuestos de fórmula Ip pueden ser mezclados con
diluyentes o vehículos convencionales, farmacéuticamente acep-
tables, y opcionalmente otros excipientes y administrados en
formas como tabletas y cápsulas.

30 El compuesto ácido 1-metil-4-hidroxi-2-quinolin-3-carbo-
xílico ha sido descrito por Mitscher y colaboradores, "Hetero-

1 | cyles", vol. 3, n° 11, págs. 913-919 (1975), pero que noso-
tros sepamos no se ha atribuido ninguna actividad farmacoló-
gica útil a dicho compuesto.

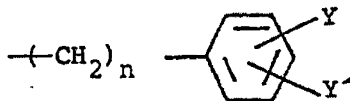
5 | Por consiguiente, la invención proporciona también nue-
vos compuestos comprendidos dentro de la fórmula Ip anterior.
Estos nuevos compuestos son los de fórmula I



15 | donde

a) R° es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-
alquilo donde el radical cicloalquilo es de 3 a 6 áto-
mos de carbono y el radical alquilo es de 1 a 2 átomos
de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de
carbono donde la insaturación se encuentra en una posi-
ción distinta del átomo de carbono alfa, o'

20 |



25 |

donde n, Y e Y' son los definidos anteriormente y R1 y
R2 tienen el mismo significado que R1p y R2p, con la
condición de que R1 y R2 no forman juntos un grupo 6,7-
metilendioxi,

30 |

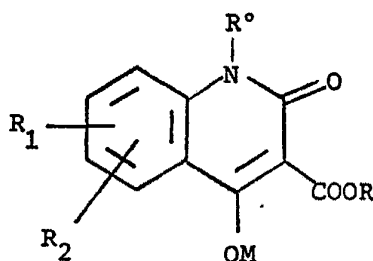
b) R° es hidrógeno, R1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 áto-
mos de carbono y R2 es flúor, cloro, bromo, alquilo de
1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de car-
bono, nitro o trifluorometilo,

- 1 c) R° es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R₁ y R₂ son
independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o
d) R° tiene el mismo significado que R° anteriormente y R₁
y R₂ unidos forman un grupo 6,7-metilendioxi.

5 Los significados preferidos de R° son hidrógeno, alqui-
lo o alquenoilo, más preferiblemente alquilo o alquenoilo y
especialmente alilo. Los significados preferidos de R₁ y R₂
son dialcoxi, más preferiblemente 6,7-dialcoxi y especial-
mente 6,7-dimetoxi. Son especialmente ventajosas las combina-
10 ciones de estos significados preferidos.

Preferiblemente los compuestos de fórmula I se encuen-
tran en forma de ácido libre o de disal, prefiriéndose sobre
todo la forma de ácido libre.

15 La invención también proporciona un procedimiento para
la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado
por hidrolizar un compuesto de fórmula II



donde R°, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente,

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

M es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable.

25 Cuando se desee obtener el compuesto de fórmula I en
forma de disal, un procedimiento adecuado es la hidrólisis
alcalina del compuesto de fórmula II en un medio acuoso, a
una temperatura de 40-150°C, preferiblemente 80-120°C, se-
guido de recuperación en condiciones que eviten la acidula-
30 ción, que podría conducir a la descarboxilación del producto

1 Preferiblemente M es hidrógeno y se utilizan por lo menos
dos equivalentes molares de base, preferiblemente hidróxi-
do sódico o potásico para formar la sal disódica o dipotá-
sica. Cuando M es un catión, pueden prepararse disales mix-
5 tas.

10 Cuando se desea obtener la forma ácida libre de los com-
puestos de fórmula I, un procedimiento adecuado es la hidró-
lisis ácida débil de un compuesto de fórmula II donde R es
un grupo lábil a los ácidos tal como t-butilo. La tempera-
tura es adecuadamente de -20° a 60°C , preferiblemente de
 -10° a 35°C , con objeto de evitar la descarboxilación del
producto. Los catalizadores ácidos adecuados son el ácido
sulfúrico, el ácido clorhídrico y el ácido perclórico, pre-
feriblemente este último. El medio de reacción es adecuada-
15 mente un disolvente orgánico no hidrofílico, miscible con
agua, por ejemplo acetonitrilo.

20 Los compuestos de fórmula I en forma de ácido libre
pueden ser tratados con una base por el método convencional
para obtener la forma de monosal, en la que el catión forma-
dor de sal está asociado a las funciones 4-hidroxi o 3-car-
boxilo y la forma disal.

25 El mismo procedimiento, con materiales de partida apro-
piados, puede ser utilizado para preparar los otros compues-
tos de fórmula Ip.

Los compuestos de fórmula II están descritos y reivindi-
cados en nuestra solicitud de patente alemana publicada
2.706.752 y pueden ser preparados por los métodos allí des-
critos.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

1

EJEMPLO 1

Ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico

5

A. Ester t-butílico del ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico

10

A una solución de 8,3 g de malonato de di-t-butilo, en 75 ml de dimetilacetamida se añaden poco a poco 1,9 g de hidruro sódico al 50 % lavado con pentano. La solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añaden 10,0 g de anhídrido 1-alil-6,7-dimetoxiisatoico en 100 ml de dimetilacetamida. La solución resultante se calienta a 120°C durante 3 horas, se separa a vacío la dimetilacetamida, se agrega agua y la mezcla resultante se lava con cloruro de metileno, se acidula con ácido clorhídrico 2N y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y evapora a vacío hasta dar un aceite que se cristaliza de éter para obtener el éster t-butílico del ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico.

15

20

B. Ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico

25

A una solución de 3,1 g de éster t-butílico del ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico en 30 ml de acetonitrilo a 0°C se añaden 0,75 ml de ácido perclórico acuoso al 60 %. El precipitado resultante se recupera por filtración y se lava con éter para obtener ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico que funde a 169-170°C y se descarboxila a 185-195°C.

30

EJEMPLOS 2 a 26

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, empleando los materiales de partida apropiados en cantidades aproxi-

1 madamente equivalentes, pueden obtenerse los compuestos de fórmula I citados en la Tabla I.

TABLA I

| Ej. n° | R° | R ₁ | R ₂ | P.f. |
|--------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------|
| 2 | n-C ₄ H ₉ | 7-Cl | H | |
| 3 | CH ₃ | 6-CH ₃ O | H | |
| 4 | CH ₃ | 6-Cl | H | |
| 5 | H | 6-CH ₃ | H | |
| 10 6 | alilo | H | H | |
| 7 | (3-butenilo) | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | |
| 8 | H | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | |
| 9 | H | 6-Cl | H | |
| 10 10 | ciclopentilo | H | H | |
| 15 11 | ciclopropilmetilo | H | H | |
| 12 | o-nitrobencilo | H | H | |
| 13 | propargilo | H | H | |
| 14 | p-fluorbencilo | H | H | |
| 15 15 | fenilo | H | H | |
| 20 16 | metilo | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | 216-219° |
| 17 | 2-butinilo | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | |
| 18 | 2-metil-3-propenilo | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | |
| 19 | propilo | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | |
| 20 20 | ciclopropilmetilo | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | |
| 25 21 | 2-butenilo | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ O | |
| 22 | alilo | 6,7-metilendioxi | | |
| 23 | alilo | 6-Cl | 7-Cl | |
| 24 | alilo | 6-CH ₃ O | 7-C ₂ H ₅ | |
| 25 | alilo | 6-CH ₃ O | 7-CH ₃ | |
| 30 26 | alilo | 6-CH ₃ | 7-CH ₃ | |

EJEMPLO 27

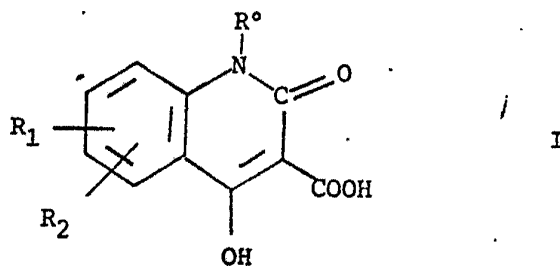
Preparación de la sal disódica del compuesto del Ejemplo 1

Se añaden 3,0 g del compuesto del Ejemplo (ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-7-quinolinon-3-carboxílico) y 800 mg de hidróxido sódico a 75 ml de agua y la suspensión resultante se calienta a 50°C hasta que se forma una solución. Después se evapora el agua a vacío y el residuo resultante se seca en estufa bajo alto vacío para obtener la sal disódica del ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílico, p.f. 320°C, con descomposición.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

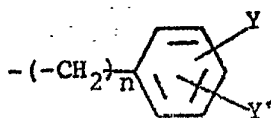
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos 4-hidroxi-2-quinolinon-3-carboxílicos, de fórmula I,



donde

a) R° es cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo donde el radical cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono, y el radical alquilo es de 1 o 2 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono donde la insaturación se encuentra en una posición distinta de la del átomo de carbono alfa



m(e)

1

5

10

15

20

25

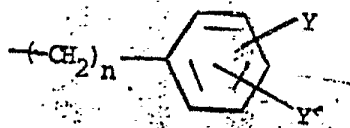
30

donde n, Y e Y' son independientemente hidrógeno, fluor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, trifluormetilo o nitro, con la condición de que solamente uno de los radicales Y e Y' puede ser del grupo formado por nitro y trifluormetilo, y R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, fluor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro o trifluormetilo, con la condición de que solamente uno de los radicales R₁ y R₂ pueden ser el grupo formado por nitro y trifluormetilo,

b) R es hidrógeno, R₁ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y R₂ es flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro o trifluormetilo,

c) R^o es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R₁ y R₂ son independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o

d) R^o es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquialquilo donde el radical cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo es de 1 a 2 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono donde la insaturación se encuentra en una posición distinta del átomo de carbono alfa o

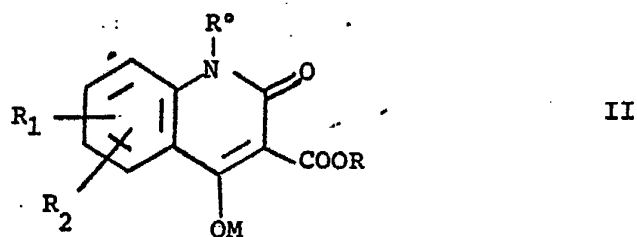


mCe

1 donde n es 0 o 1 e

Y e Y' son independientemente hidrógeno, fluor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, trifluormetilo o nitro, con la condición de que solamente uno de los radicales Y e Y' puede ser del grupo formado por nitro y trifluormetilo y R₁ y R₂ forman juntos un grupo 6,7-metilendioxi,

5
10 cuyo procedimiento comprende someter a reacción de hidrólisis un compuesto de fórmula II



donde R^o, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente,

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

M es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

20 con la condición de que cuando la hidrólisis se realiza en condiciones ácidas, R es un grupo alquilo lábil frente a los ácidos.

25 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^o es hidrógeno, alquilo o alquenilo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R^o es alilo.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R₁ y R₂ son dialcoxi.

30 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, don-

m. e.

1 de R₁ y R₂ son 6,7-dimetoxi.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es ácido 1-alil-6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-quinolin-3-carboxílico en forma de ácido libre o de monosal o disal.

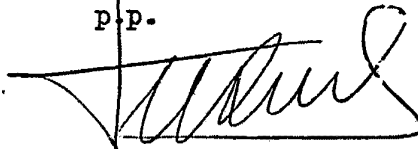
7.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS 4-HIDROXI-2-QUINOLINON-3-CARBOXILICOS ".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de catorce páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Junio de 1978

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15 

20

25

30 