

mI/33356
CAS OXO
EX-I



374752

374752
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
ASE. C-07 A-61
BCLASE D B

=====

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

LABORATORIO BIOTERAPICO MILANESE di VITTO
RIO SELVI & C. - S.a.s.

entidad italiana, domiciliada en Via Gallar-
rate 184, Milán, Italia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS
HETEROCICLICOS NITROGENADOS"

=====

Inventor: Luigi Almirante

Prioridad: Solicitud de patente en Italia,
nº 18999 A/69, de fecha 1 julio 1969.

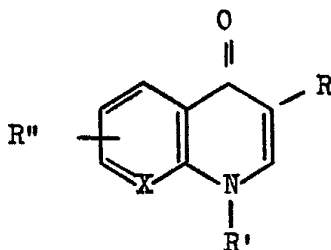
Firmado: F. ...



374752

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la síntesis de derivados heterocíclicos nitrogenados, de fórmula general:



5. en la que X puede ser un grupo CH y se tienen por tanto derivados de la quinolina o un átomo de nitrógeno y se tienen entonces derivados de la 1,8-naftiridina. Estos dos anillos heterocíclicos nitrogenados pueden ser sintetizados por el procedimiento descrito. Los sustituyentes R, R' y R'' tienen el siguiente significado: - - - - -

10. R representa un radical CN o COOH; - - - - -

R' es hidrógeno o un radical alquílico inferior, ramificado o no ramificado, con un número de átomos de carbono de 1 a 4; - - - - -

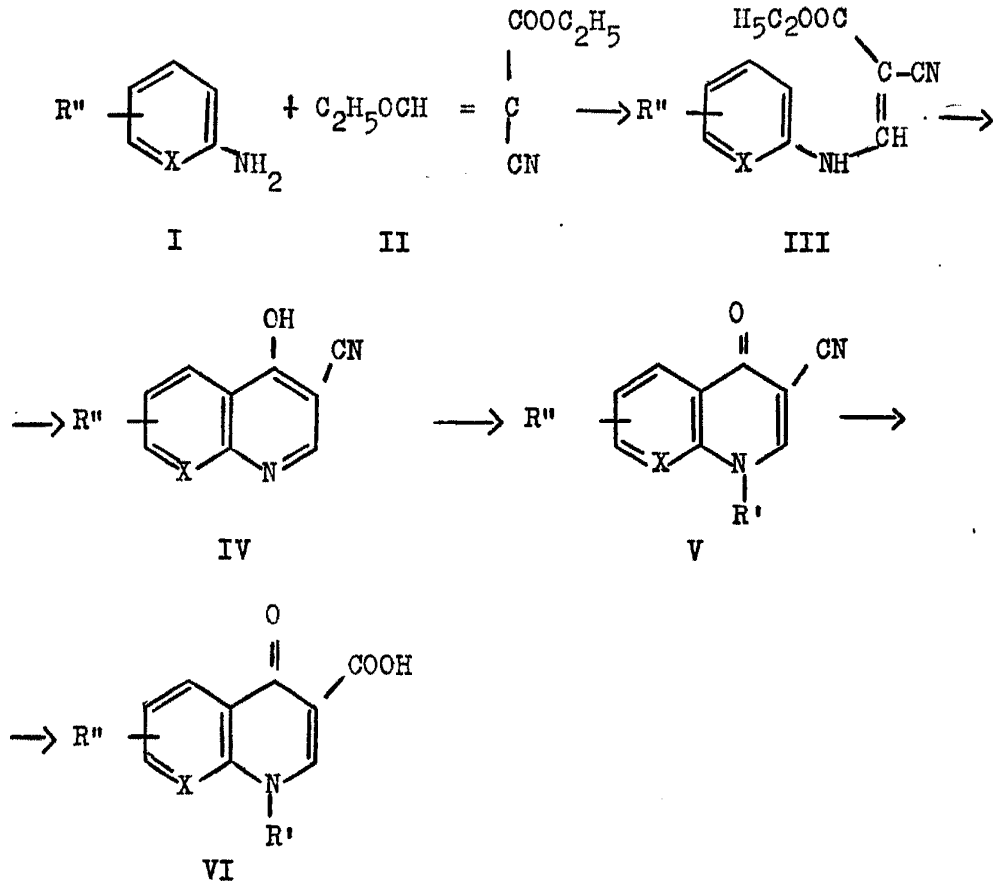
15. R'' es hidrógeno o uno o más substituyentes de bajo peso molecular, escogidos entre los halógenos o los radicales alquílicos o hidroxialquílicos. - - - - -

El procedimiento objeto de la presente invención es-



374752

é caracterizado por el siguiente esquema de reacción: - - - -



en las que los símbolos X, R' y R'' tienen el significado ya indicado. - - - - -

5. Una anilina substituída (I; X=CH) o una aminahetero cíclica nitrogenada (I; X=N) es condensada con etilo 2-(etoxi metilen)cianacetato (II) y los correspondientes productos de condensación (III) se ciclizan por calentamiento a temperatura elevada en un solvente adecuado para dar los derivados de la quinolina (IV; X=CH) o de la naftiridina (IV; X=N). - - - - -

374752



5. A diferencia de cuanto se ha descrito en la literatura, sobre tales tipos de ciclizaciones, para la obtención de quinolinas o naftiridinas, se ha empleado con éxito el dioc tilo ftalato como solvente, obteniendo excelentes resultados tanto en rendimiento como en pureza de los productos obtenidos. - - - - -

10. El producto ciclizado es fácilmente alquilizado con nitrógeno operando en ambiente anhidro con sulfatos alquílicos o halogenuros alquílicos, en presencia de una base tal como por ejemplo la sosa o la potasa caústica, el carbonato sódico o potásico, los alcóxidos de sodio o potasio, el sodio hidruro o la sodamida. - - - - -

15. El grupo funcional CN presente en la molécula puede ser fácilmente transformado, en radical carboxílico, por saponificación ácida o alcalina, La ventaja de este procedimiento reside en la fácil ciclización con rendimientos cuantitativos de los etilo 2-(aminometilen)cianacetatos (III) y en la mayor pureza con que se obtiene los ácidos carboxílicos (VI), previa purificación de los nitrilos intermedios (V). - - - - -

20. Algunos de los productos obtenidos con el procedimiento antes indicado manifiestan una relevante actividad quimioterápica sobre cepas Gram positivas. y cepas Gram negativas a niveles de dosis bastante bajos. - - - - -

25. Los ejemplos que siguen aclaran pero no limitan la presente invención. - - - - -

EJEMPLO 1

137 g de 3,4-metilendioxianilina se mezclan con 169 g de etilo 2-(etoximetilen)cianacetato y se calientan du-



374752

11 D

rante 2 h a 100° destilando el etanol que se forma en la reacción. La masa fundida se hace solidificar, se extrae con n-hexano y se filtra. Se obtiene así el etilo 2-(3,4-metilendio-xianilino)metileno]cianacetato con rendimiento de 90%. - - - -

5. 260,25 g del producto anterior se disuelven en 2 l de dioctilo ftalato y se calientan rápidamente a 280°, manteniéndolos a esta temperatura durante 10 minutos. Se enfría rápidamente y se filtra la 7-ciano-8-hidroxi-1,3-dioxolo[4,5-g]-quinolina así formada. Rendimiento 90%. - - - - -

10. El producto no es purificado sino transformado directamente en 5-etil derivado suspendiendo 214,15 g del mismo en 2 l de acetona y tratándolos con 308 g de sulfato dietílico y 250 g de potasio carbonato anhidro. - - - - -

15. Después de 8 h a reflujo, se filtra, se evapora la acetona y el residuo se extrae con agua y sodio hidrato en exceso, calentado durante 2 h a 90°. - - - - -

Se acidula y se obtiene el ácido 5-etil-5,8-dihidro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolin 7-carboxílico que cristaliza en ácido fórmico y tiene p.f. 316-317°. - - - - -

20. EJEMPLO 2

214,15 g de 7-ciano-8-hidroxi-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolina obtenida como se ha indicado en el ejemplo 1 se suspenden en toluol y se les adiciona 70 g de sodio etilato. - - - -

25. Se calienta a 80° a reflujo durante 4 h con agitación y se adicionan 170 g de etilo yoduro. - - - - -

Se calienta aún durante 4 h a 80°, se destila el toluol y el exceso de etilo yoduro y el residuo se extrae con

374752

11



H₂O y se filtra. -----

Por cristalización en ácido acético se obtiene la 5-etil-7-ciano-5,8-dihidro-8-oxo-1,3-dioxolo [4,5-g]quinolina con un 80% de rendimiento a p.f. 276-277°. -----

5. EJEMPLO 3

242,20 g de 5-etil-7-ciano-5,8-dihidro-8-oxo-1,3-dioxolo [4,5-g]quinolina se suspenden en presencia de una sustancia emulsionante en 3 l de sodio hidrato 1N y se calientan a 70° durante 8 h, bajo enérgica agitación. Se extrae la solución alcalina con cloroformo y la fase acuosa se acidula a pH 5. Se obtiene el ácido 5-etil-5,8-dihidro-8-oxo-1,3-dioxolo [4,5-g]quinolin-7-carboxílico que se cristaliza en ácido fórmico. P.f. 316-317°. -----

EJEMPLO 4

15. 108,19 g de 2-amino-6-metilpiridina se mezclan con 169 g de etilo 2-(etoximetilen)cianacetato y se calientan a 120° durante 4 h, destilando el alcohol etílico que se forma en la reacción. Por enfriamiento, solidifica la masa que se extrae con ligroína y se filtra. -----

20. Se obtiene así el etilo N-(6-metil-2-piridil)amino metilencianacetato que es ciclizado, sin ulterior purificación, adicionándolo a 2 l de dioctilo ftalato precalentado a 280° y manteniéndolo a esta temperatura durante 12 minutos. Por enfriamiento cristaliza la 3-ciano-7-metil-4-hidroxi-1,8-nafti
25. ridina que es filtrada y extraída con 3 l de acetona y se le adiciona 300 g de sulfato dietílico y 250 g de potásico carbo-

374752 11



nato anhídrido. Después de 8 h de reflujo se filtra y se vierte en agua, descomponiendo con amonio hidrato en exceso de sulfato dietílico. Por enfriamiento precipita la 1-etil-3-ciano-4-oxo-7-metil-1,8-naftiridina que se filtra y se cristaliza en ácido acético. P.f. 198-200°. - - - - -

5.

EJEMPLO 5

213,24 g de 1-etil-3-ciano-4-oxo-7-metil-1,8-naftiridina se saponifican en solución acuosa alcohólica con 3 l de sodio hidrato 1N, calentado a reflujo durante 6 h. - - - - -

10. Se destila el alcohol, se extrae con agua y se acidula a pH 5. Precipita el ácido 1-etil-4-oxo-7-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico que se cristaliza en ácido acético y tiene p.f. 228-230°. - - - - -

N O T A

15. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

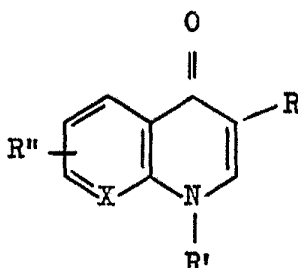
R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la síntesis de derivados heterocíclicos nitrogenados, y más particularmente de compuestos de fórmula general:

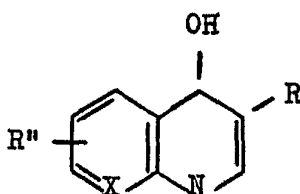


374752

11 DIC.



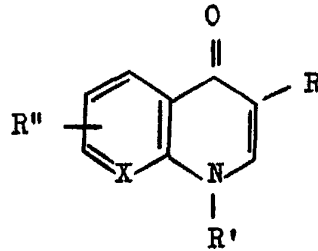
- en que X representa CH o N; R representa CN o COOH; R' es hidrógeno o un radical alquílico inferior ramificado o no ramificado, con un número de átomos de carbono de 1 a 4; R'' es hidrógeno o uno o más substituyentes de bajo peso molecular escogidos entre radicales alquílicos o hidroxialquílicos o halógenos, caracterizado porque aminas aromáticas o heterocíclicas nitrogenadas son condensadas con el etilo 2-(etoximetileno)cianacetato y los aminometilencianacetatos de etilo resultantes son ciclizados a alta temperatura, en un solvente adecuado, para dar compuestos de fórmula:
- 5.
- 10.



- en que los símbolos X y R'' tiene el significado indicado y R = CN que a su vez se hacen reaccionar con agentes alquilizantes escogidos entre los ésteres alquílicos del ácido sulfúrico o de los ácidos halogénicos para dar compuestos de fórmula general:
- 15.



374752



en que los simbolos X, R' y R'' tienen el significado indicado y R = CN, que son saponificados en ambiente ácido o alcalino para dar los productos de la fórmula general en la que los simbolos X, R' y R'' tienen el significado indicado y

5. R = COOH. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la 3,4-metilendioxianilina es condensada con el etilo 2-(etoximetilen)cianacetato para dar el etilo 2-(3,4-metilendioxianilina)metileno/cianacetato que, por calentamiento en dioctilo ftalato a 280°, cicliza para dar la 7-ciano-8-hidroxi-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolina que reacciona con un éster etílico de un ácido inorgánico, en presencia de una base inorgánica, para dar la 5-etil-7-ciano-8-hidroxi-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolina que, por saponificación ácida o alcalina, da el ácido 5-etil-8-hidroxi-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico. - - - - -

10.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la 2-amino-6-metilpiridina es condensada con el etilo 2-(etoximetilen)cianacetato para dar el etilo N-(6-metil-2-piridil)-aminometilencianacetato que, por calentamiento en dioctilo ftalato a 280°, cicliza para dar la 3-ciano-7-metil-4-hidroxi-1,8-naftiridina que reacciona con un és-

20.



374752

tar etílico de un ácido inorgánico, en presencia de una base inorgánica, para dar la 1-etil-3-ciano-4-oxo-7-metil-1,8-naftiridina, que, por saponificación ácida o alcalina, da el ácido 1-etil-4-oxo-7-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico. - - -

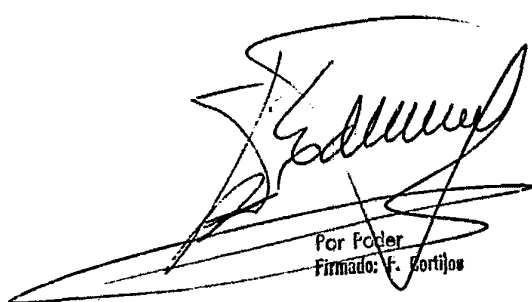
5.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS HETEROCICLICOS NITROGENADOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 11 DIC. 1969

P. A. M. CURELL SUÑOL


Por Poder
Firmado: F. Cortijos