

392290



392290

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>207</u> <u>A61</u>
SUBCLASE	<u>A</u> <u>K</u>

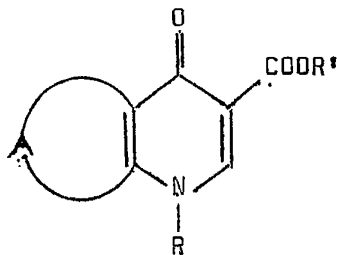
M E M O R I A D E S C R I P T I V A
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE-
RIVADOS DE ACIDO QUINOLEINCARBOXILICO".

.....ooo000ooo.....

El invento concierne a nuevos derivados de ácido
quinoleincarboxílico, a procedimientos para la preparación
de estos compuestos y a su utilización terapéutica.

Los derivados de ácido quinoleincarboxílico de
acuerdo con el invento son compuestos de la fórmula general I

5





en que R y R' significan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo
y A significa un radical divalente

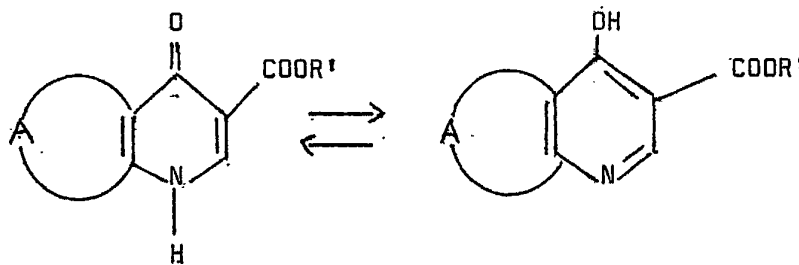


5 en que X, Y, Z forman un anillo dihidrofurano de tal modo que
-X-Y-Z- representa = -O-CH₂-CH₂-,
-CH₂-O-CH₂-

10 pudiendo estar el anillo formado por X, Y, Z, sustituido por
un grupo oxo, y las sales de los ácidos carboxílicos con ba-
ses orgánicas o inorgánicas.

Como los grupos alcoholo citados deben entenderse
los que tienen de 1 a 5 átomos de carbono.

15 Caso de que R significa hidrógeno, los compuestos
de la fórmula general I pueden estar presentes también en la
forma tautómera



20 En este caso, el invento debe abarcar ambas formas.

Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos
muestran buen efecto contra estafilococos y bacterias gram-ne-

392090

2

- 3 -



gativas. Pueden encontrar utilización terapéutica en el caso de infecciones con estos gérmenes o bacterias, especialmente en el caso de infecciones de vías urinarias. En comparación con el ácido oxolínico, de estructura similar, (Proc. 7th Intersc. Conf, Antimicrobial Agents and Chemotherapie, Chicago 1967, página 475), los compuestos de la fórmula general I poseen una actividad más intensa frente a bacterias gram-negativas tal como se muestra en la siguiente tabla en el ejemplo de la sustancia de acuerdo con el invento ácido 5-etil-2,3,5,8-tetrahydro-8-oxo-furo[2,3-g]quinolein-7-carboxílico.

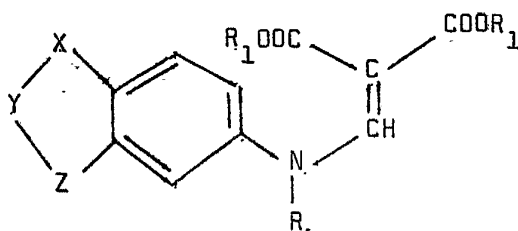
T A B L A

		Concentración inhibitoria mínima ($\mu\text{g/ml}$) de ácido 5-etil-2,3,5,8-tetrahydro-8-oxo-furo[2,3-g]quinolein-7-carboxílico	Concentración inhibitoria mínima ($\mu\text{g/ml}$) de ácido oxolínico.
15	Bacteria		
	Staphylococcus aureus	3,1	3,1
20	Escherichia coli	0,05	0,1
	Proteus mirabilis	0,2	6,2



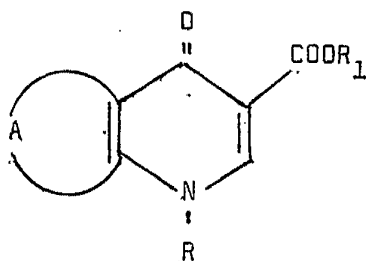
Los nuevos compuestos pueden ser administrados en las formas de aplicación farmacéuticamente usuales, tales como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, soluciones, etc.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados sometiendo a un compuesto aminico aromático de la fórmula general II



en que R tiene los significados arriba indicados y R_1 representa un grupo alcoholo inferior,

a) a ciclización térmica a temperaturas por encima de 200°C con formación de un éster de la fórmula general Ia ($R_1 = \text{alcoholo}$)



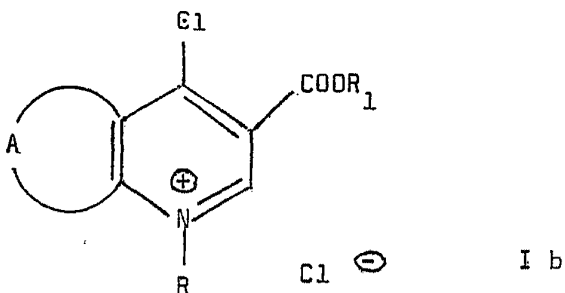
I a

b) a ciclización por calentamiento con oxicloriguro de fósforo con formación de una sal del éster clorado de la fórmula general Ib ($R_1 = \text{alcoholo}$)

392090

- 5 -

2



5

10

e hidrolizando este éster clorado para formar el compuesto Ia ($R_1 = H$ ó alcoholo), y eventualmente transesterificando o saponificando o alcoholando de manera usual en el átomo de nitrógeno los compuestos obtenidos de acuerdo con a) o b), y transformando ácidos carboxílicos libres, eventualmente, por reacción con bases orgánicas o inorgánicas, en las sales solubles en agua.

15

La ciclización térmica se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes de elevado punto de ebullición. Es especialmente apropiada una mezcla de 73,5 partes de óxido de difenilo y 26,5 partes de difenilo (Dowtherm[®] A).

20

El éster clorado Ib que resulta en la ciclización con oxicloruro de fósforo puede ser hidrolizado con ácidos diluidos para formar los ácidos carboxílicos (Ia; $R_1 = H$) o con acetato de sodio en ácido acético diluido para formar los ésteres (Ia; $R_1 =$ alcoholo inferior).

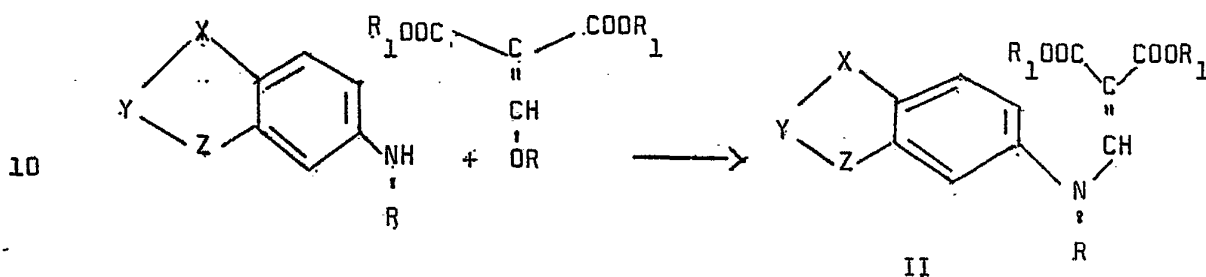
25

La alcoholación se lleva a cabo en medio alcalino, preferiblemente en agua, alcohol, alcohol acuoso o dimetilformamida, a aproximadamente 60 hasta 100°C. En calidad de agentes de alcoholación entran en consideración por



ejemplo halogenuros de alcohol, sulfatos de dialcoholo o alcoholarilsulfonatos.

Los compuestos amínicos aromáticos de la fórmula general II utilizados como materiales de partida se obtienen de manera de por sí conocida a partir de las correspondientes aminas y ésteres alcoximetilénmalónicos de acuerdo con la siguiente ecuación:



1. 5-(2,2-bis-etoxicarbonil-vinilamino)-2,3-dihidrobenzofurano

8,16 g de 5-nitrobenzofurano son disueltos en 100 ml de etanol y son hidrogenados en presencia de 2 g de paladio/carbón (al 5%) hasta la absorción de 4 equivalentes de H₂. Se filtra, se concentra por evaporación, y se calientan a 100°C durante 3 horas los 6,1 g de 5-amino-2,3-dihidrobenzofurano bruto con 9,82 g de éster dietílico de ácido etoximetilén-malónico, a continuación se mantiene en vacío a 100°C durante una hora. El residuo es recristalizado en éter diisopropílico. Rendimiento: 7,45 g. Punto de fusión: 65°C.

15

20

392 900
2

-7 -

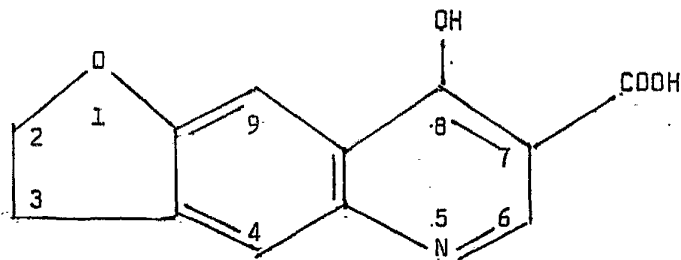
2. 6-(2,2-bis-etoxicarbonil-vinilamino)-ftalida.

8,5 g de 6-amino-ftalida son calentados a 100°C durante 1 hora con 12,2 g de éster dietílico de ácido etoximetilmalónico, y el producto de reacción sólido obtenido al enfriar es recristalizado en etanol. Rendimiento; 17,0 g. Punto de fusión: 130°C.

EJEMPLO 1

a) Acido 2,3-dihidro-8-hidroxi-furo[2,3-g]quinoleín-7-carboxílico.

7,3 g de 5-(2,2-bis-etoxicarbonil-vinilamino)-2,3-dihidrobenzofurano son puestos en ebullición bajo reflujo durante 1 hora con 73 ml de oxicloriguro de fósforo. Se vierte sobre una mezcla de 750 g de hielo y 15 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calienta gradualmente y se pone en ebullición bajo reflujo durante 2 horas. A partir de la mezcla enfriada se separa por cristalización al reposar una mezcla de sustancias, que es recristalizada en dimetilformamida/etanol. Por recristalización repetida se obtienen 1,7 g de ácido 2,3-dihidro-8-hidroxi-furo[2,3-g]quinoleín-7-carboxílico puro. Punto de fusión: 290°C.

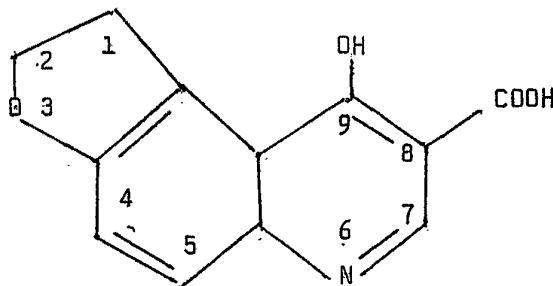


25	$C_{12}H_9NO_4$	Calc.	C 62,50	H 3,93	N 6,06
	(231,2)	Enc.	62,16	3,72	5,95



b) Acido 1,2-dihidro-9-hidroxi-furo[3,2-f]quinolein-8-carboxi-
lico

A partir de las aguas madres de la precedente carga se obtienen por nueva recristalización 0,4 g de ácido 1,2-dihidro-9-hidroxi-furo[3,2-f]quinolein-8-carboxílico puro.
5 Punto de fusión: 276°C.



10

$C_{12}H_9NO_4$	Calc.	C 62,50	H 3,93	N 6,06
(231,4)	Enc.	62,21	3,70	5,92

EJEMPLO 2

Acido 5-etil-2,3,5,8-tetrahidro-8-oxo-furo[2,3-g]quinolein-
7-carboxílico.

15

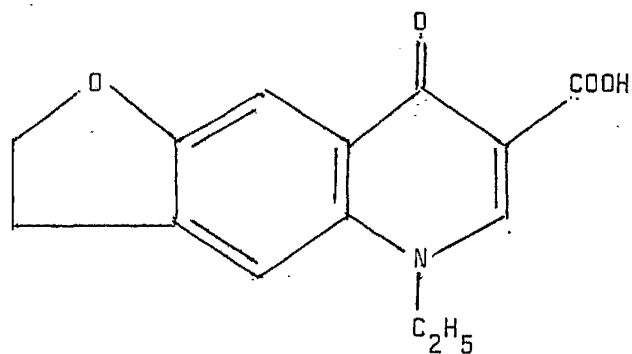
900 mg de ácido 2,3-dihidro-8-hidroxi-furo[2,3-g]quinolein-7-carboxílico y 765 mg de hidróxido de potasio son disueltos en 2,8 ml de agua y 7,8 ml de etanol, se añaden 0,96 ml de yoduro de etilo y se pone en ebullición bajo reflujo bajo
20 agitación durante 5 días. El producto cristalino obtenido al enfriar es separado por filtración y es recristalizado en ácido acético. Rendimiento: 400 mg. Punto de fusión: 305-308°C.

392 90

2

- 9 -

16



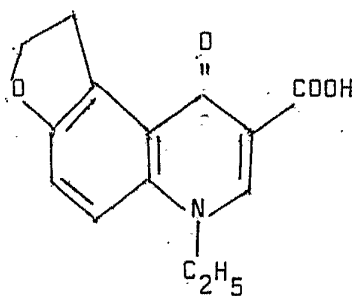
5	$C_{14}H_{13}NO_4$	Calc.	C 64,85	H 5,05	N 5,40
	(259,3)	Enc.	64,72	4,96	5,36

EJEMPLO 3

Acido 6-etil-9-oxo-1,2,6,9-tetrahidro-furo[3,2-f]quinolein-8-carboxílico.

10 La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 2 a partir de 300 mg de ácido 1,2-dihidro-9-hidroxi-furo[3,2-f]quinolein-8-carboxílico. El producto es recristalizado en ácido acético. Rendimiento: 120 mg. Punto de fusión: 226°C.

15



392000
2

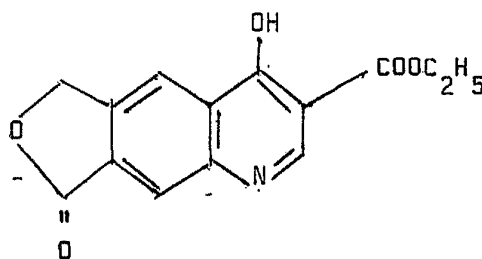


EJEMPLO 4

a) Ester etílico de ácido 8-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-furo
[3,4-g]quinoleín-7-carboxílico.

5 16,6 g de 6-(2,2-bis-etoxicarbonil-vinilamino)-ftali
da son calentados durante 20 minutos en 180 ml de Dowtherm[®] A,
son enfriados, son mezclados con n-hexano y el producto sepa-
rado por cristalización es filtrado. El producto es secado en
vacío a 60°C. Rendimiento: 7,0 g. Punto de fusión: 240°C (con
descomposición).

10



15

$C_{14}H_{11}NO_5$	Calc.	C	61,61	H	4,06	N	5,12
(273,3)	Enc.		61,37		3,95		4,98

b) Ester etílico de ácido 9-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-furo[3,4-f]
quinoleín-8-carboxílico.

20

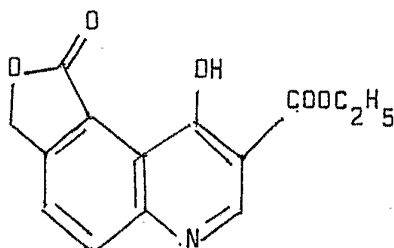
A partir de las aguas madres de la carga precedente
se obtienen 2,1 g de éster etílico de ácido 9-hidroxi-1-oxo-
1,3-dihidro[3,4-f]quinoleín-8-carboxílico. Punto de fusión:
229°C (con descomposición).

392 90

2



- 11 -



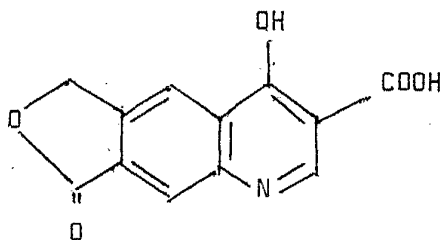
	$C_{14}H_{11}NO_5$	Calc.	C 61,51	H 4,06	N 5,12
5	(273,3)	Enc.	61,45	3,99	4,87

EJEMPLO 5

Acido 8-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-furo[3,4-g]quinoleín-8-carboxílico.

14,2 g de éster etílico de ácido 8-hidroxi-3-oxo-
 1,3-dihidro-furo[3,4-g]quinoleín-7-carboxílico son puestos en
 ebullición bajo reflujo durante 2 horas en 140 ml de lejía de
 sosa (al 10%), luego se acidifica con ácido clorhídrico, se se-
 para por filtración el producto sólido, se recristaliza en di-
 metilformamida y se seca en vacío a 100°C.

15 Rendimiento: 8,4 g. Punto de fusión: > 280°C.



20	$C_{12}H_7NO_5$	Calc.	C 58,78	H 2,88	N 5,71
	(245,2)	Enc.	58,28	3,13	5,96

392 90

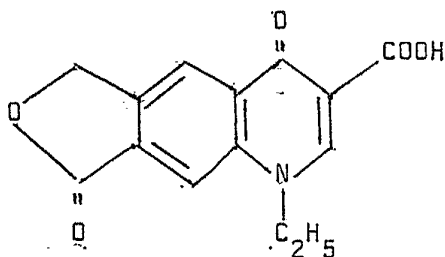
- 12 -

2

EJEMPLO 6

Acido 5-etil-3,8-dioxo-1,3,5,8-tetrahidro-furo[3,4-g]quinoleín
7-carboxílico.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo
5 2 a partir de 2,45 g de ácido 8-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-fu-
ro[3,4-g]quinoleín-7-carboxílico. Rendimiento: 1,3 g. Punto
de fusión: >275°C.



10

$C_{14}H_{11}NO_5$
(273,2)

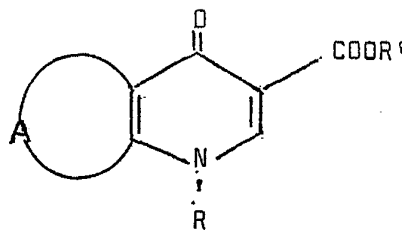
Calc.	C	61,51	H	4,06	N	5,12
Enc.		61,33		3,55		4,78

----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

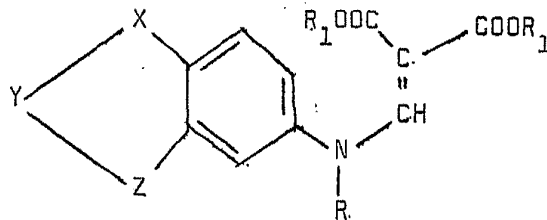
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido quinoleíncarboxílico de la fórmula general I

5



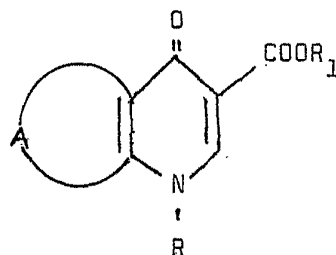
en que R y R' significan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo y A significa un radical divalente, caracterizado porque un compuesto amínico aromático de la fórmula general II

10



en que R tiene los significados arriba indicados, y R₁ representa un grupo alcohilo inferior, a) es ciclisado térmicamente a temperaturas por encima de 200°C con formación de un éster de la fórmula general Ia (R₁ = alcohilo)

15



I a

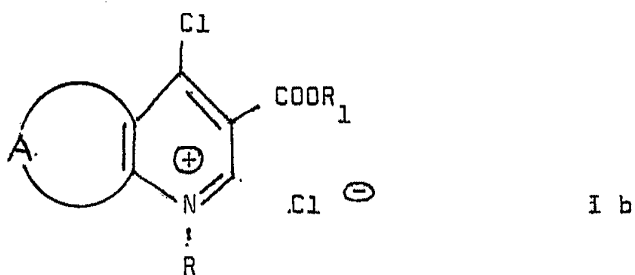
MCE

392 901
2



a b) es ciclizado por calentamiento con oxiclорuro de fósforo con formación de una sal del éster clorado de la fórmula general Ib ($R_1 =$ alcoholo)

5



10

y estos ésteres clorados son hidrolizados para formar el compuesto Ia ($R_1 = H$ ó alcoholo) y los compuestos obtenidos de acuerdo con a) o b) son eventualmente transesterificados o saponificados o son alcoholados de manera usual en el átomo de nitrógeno, y ácidos carboxílicos libres son transformados, eventualmente, por reacción con bases orgánicas o inorgánicas, en las sales solubles en agua.

15

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO QUINOLEINCARBOXILICO.

20

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 JUN 1971

CARLOS FERNANDEZ GONZALEZ
R.P.

mge