

408403



408403

Int. Cl.²: C07D//A61K

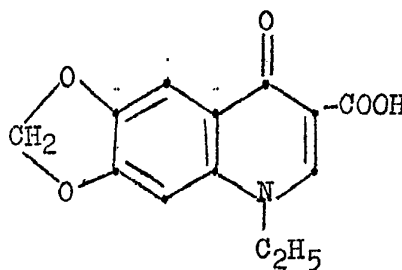
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO OXOLINICO"
a favor de la firma italiana LABORATORIO CHIMICO FARMACEU-
TICO DR. P. BLASINA, S.R.J., residente en Via V. Pisani,
28 MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo proce-
dimiento para la preparación de ácido oxolínico. El
ácido oxolínico, nombre genérico por ácido 1-etil-1,4-
dihidro-6,7-metilendioxi-4-ceto-3-quinolincarboxílico,
de la fórmula estructural siguiente:



está dotado de alta actividad antibacteriana tanto

408403

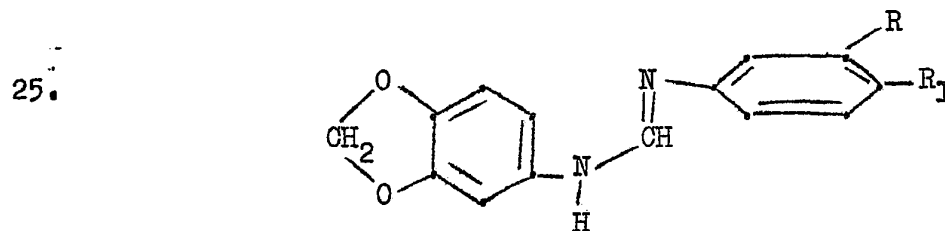


in vitro como in vivo contra los gérmenes gram-negativos. El ácido oxolínico puede sintetizarse por un método general de síntesis para compuestos análogos que ha sido descrito por Gould y Jacobs (J. Am. Chem. Soc. 61 2890, 1939).

5. Este método de síntesis se caracteriza sin embargo por rendimiento no del todo satisfactorios y exige el empleo de un intermediario, el etoximetileno-malonato dietílico, de alto coste y de asequibilidad no fácil en cantidades industriales.

10. Ahora se ha descubierto sorprendentemente, y esto constituye el objeto del invento que aquí se expone, un nuevo procedimiento de síntesis que puede realizarse en escala industrial y que utiliza materias primas de fácil asequibilidad en el mercado y de escaso coste. Además, el procedimiento según este invento permite alcanzar rendimientos muy altos tanto en los pasos individuales como en el producto final, con la ventaja ulterior de no necesitar la purificación de los productos intermedios.

15. El procedimiento de este invento consiste fundamentalmente en hacer reaccionar un derivado de la N,N'-bis-fenil-formamidina, de la estructura (III)



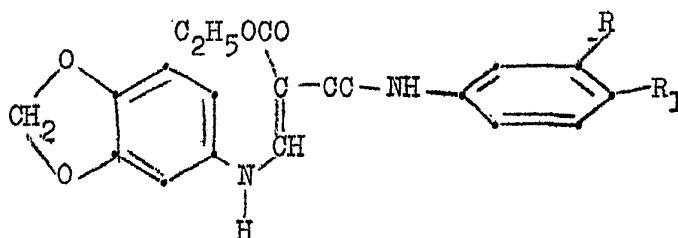
donde
R = R₁ = H o bien

408403



R y R₁, juntos, representan el grupo $-C-CH_2-O-$, con malonato dietílico, en caliente, para formar un compuesto de la estructura (IV)

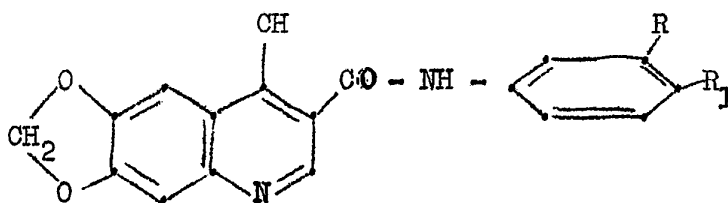
5.



10.

el cual, mediante calentamiento rápido a 250-260°C, se cicliza formando un derivado quinolinico respectivo de la estructura (V)

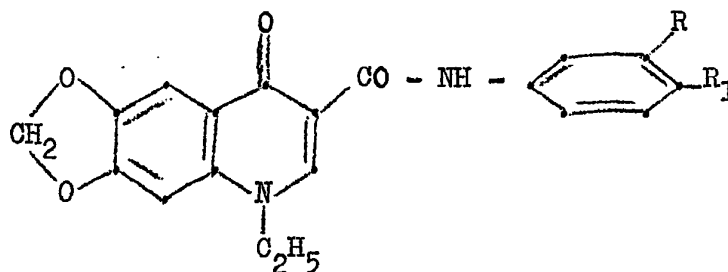
15.



20.

que, por alquilación en el nitrógeno heterocíclico con un compuesto tomado del grupo que constituyen el haluro etílico y un éster etílico de un ácido inorgánico donador de radicales etílicos, en presencia o ausencia de un disolvente polar o apolar, proporciona el respectivo compuesto de la estructura (VI)

25.



408403

8 NOV. 1954



donde

R y R₁ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

El compuesto (VI) se somete luego a hidró-

5. lisis en ambiente ácido o alcalino, para obtener al final el ácido oxolínico. Más detalladamente, el invento consiste en transformar la 3,4-metilendioxi-anilina en arilamidina (III), ya sea directamente, por reacción de dos moles de aminas aromáticas (iguales o diferentes entre sí) con un mol de ortoformiato trietilico, ya sea indirectamente, por reacción de 1 mol de 3,4-metilendioxi-anilina con 1 mol de ácido fórmico, para obtener el respectivo derivado formílico, y sucesivamente con 1 mol de una amina aromática, que puede ser la misma 3,4-metilendioxi-anilina (donde R y R₁, juntos, representan el grupo -O-CH₂-O-) u otra amina aromática, como, por ejemplo, la anilina (R = R₁ = hidrógeno).
- 10.
- 15.

La arilamidina (III), por reacción a tem-

20. peratura comprendida entre 150° y 190° con una cantidad equimolecular de malonato dietílico, se transforma, con rendimientos prácticamente cuantitativos, en la anilida (IV), que, a su vez, se cicliza cómodamente convirtiéndose en derivado 4-oxiquinolínico (V)
25. por calentamiento en un disolvente inerte a temperatura comprendida entre 240° y 300°C. La 4-oxiquinolín-3-anilida (V) así obtenida se alquila en el nitrógeno heterocíclico, para formar el derivado (VI). La alquilación se produce con rendimientos muy ele-

408403



- vados por tratamiento de (V) con un compuesto tomado del grupo que constituyen un haluro etílico y un éster de un ácido inorgánico donador de etilo, en presencia o ausencia de disolvente polar o apolar e
5. indiferentemente en ambiente ácido, alcalino o neutro.
- El ácido oxolínico (VII) se obtiene luego por hidrólisis del derivado alquilado (VI).
- El proceso hidrolítico de la anilida puede realizarse indiferentemente en ambiente ácido o alcalino
10. y en fase acuosa o en fase hidroalcohólica. El alcohol puede reemplazarse ventajosamente por otro compuesto orgánico que sea miscible con el agua, como las cetonas alifáticas o éteres como el dioxano.
- La hidrólisis de la anilida (VI) conduce a
15. ácido oxolínico (VII) de gran pureza y a la recuperación simultánea de la amina aromática que se ha liberado.
- En conclusión, el objeto de este invento atañe a un nuevo procedimiento para la preparación del
20. ácido oxolínico, procedimiento que presenta, comparado con los anteriores, notables ventajas, tanto operatorias como económicas. Desde el punto de visto operatorio, los altísimos rendimientos obtenibles en cualquier paso, por ausencia de reacciones colaterales,
25. evitan purificaciones onerosas de los diversos intermediarios.
- Desde el punto de vista económico, las materias primas empleadas, al contrario de lo que ocurría antes, son de coste bajo y constituyen productos de

408403



base de la gran industria química. La gran pureza de los diversos intermediarios es también un factor determinante de la pureza del propio ácido oxolínico, que obtenido con el procedimiento aquí expuesto resulta, en el examen espectrofotométrico y particularmente en el examen cromatográfico, absolutamente puro.

5.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento sin limitar su alcance.

PREPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS

10.

3,4-metilendioxi-formilanilina

Se hierve en reflujo y con agitación durante 20 minutos una mezcla de 137 g de 3,4-metilendioxi-anilina y 55,2 g de ácido fórmico. Se eliminan el exceso de ácido fórmico y el agua de reacción calentando por 5 minutos en vacío (20 mm) a 55-60°C. El residuo sólido que se obtiene, constituido fundamentalmente por 3,4-metilendioxi-formilanilina, se utiliza directamente para la reacción que a continuación se describe.

15.

20.

N,N'-bis-(3,4-metilendioxifenil)-formamidina (III)

En un matrac provisto de suplemento Marcussou se somete a reflujo y agitación una mezcla de 165 g de 3,4-metilendioxi-formilanilina y 137 g de 3,4-metilendioxi-anilina en 800 cc de benceno, hasta la eliminación de unos 18 cc de agua. Se añade Norite a la mezcla reaccional, se la filtra y se la evapora bajo presión reducida para obtener, con

25.



rendimiento prácticamente cuantitativo, la formamida deseada (III), en forma de un sólido brumoso, que no necesita ulterior purificación para la reacción consecutiva.

5. N,N'-bis-(3,4-metilendioxifenil)-formamidina (III)

- Se calienta en baño de aceite a 110° durante una hora una mezcla agitada de 274 g de 3,4-metilendioxianilina y 155,4 g de ortoformiato trietílico. Manteniendo constante la temperatura del baño, se destila luego lentamente el etanol que se ha formado en el curso de la reacción de condensación. Cuando se han destilado alrededor de 2,9 moles de etanol y la rapidez de destilación se vuelve despreciable, se completa el proceso bajo presión reducida (15-20 mm) aumentando gradualmente la temperatura del baño hasta 130-140°, para eliminar, además del etanol residual, también el exceso de ortoformiato trietílico. El residuo sólido que se obtiene después del enfriamiento es idéntico al obtenido en la preparación descrita en el ejemplo anterior. Fundamentalmente está constituido por N,N'-bis-(3,4-metilendioxifenil)-formamidina (III) y no necesita purificación ulterior.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 1

25. Alfa-(3,4-metilendioxycarbanilido)-beta-(3,4-metilendioxianilino)-acrilato etílico (IV)

Se mezclan íntimamente 284 g de N,N'-bis-(3,4-metilendioxifenil)-formamidina (III), obtenidos

408403



- indiferentemente según los ejemplos anteriores, con 160 g de malonato dietílico, en agitación, y se destila el etanol que se forma en la reacción. Al cabo de 2 a 3 horas, o sea cuando se ha destilado el 95-96% de la cantidad teórica de etanol. la rapidez de destilación se vuelve despreciable; se enfría entonces hasta unos 100°C y se completa la eliminación del etanol bajo presión reducida (15 mm). Con el enfriamiento, la masa pura se convierte en un sólido de color castaño, constituido fundamentalmente por alfa-(3,4-metilendioxicarbanilido)-beta-(3,4-metilendioxianilino)-acrilato etílico (IV), que puede utilizarse directamente para la reacción descrita en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 2

15. 6,7-metilendioxi-4-oxi-quinolin-3-(3',4'-metilendioxicarbanilida) (V)

- Se calientan lo más rápidamente posible a 250-260°C 398 g de alfa-(3,4-metilendioxi-carbanilido)-beta-3,4-metilendioxianilino)-acrilato etílico (IV) bruto y 6000 cc de Dowterm, mientras se recoge el etanol en un colector de Dean-Stark. Se considera terminada la reacción cuando se han destilado 0,95 moles de etanol. Se enfría entonces y se filtra el producto cristalino que se ha separado, lavando primeramente con Dowterm y a continuación con acetona.

Después de secar, se obtienen alrededor de 320 g del producto (V), que funde con descomposición a unos 330°. El rendimiento equivalente a un 90%.

408403



9 NOV. 1912

EJEMPLO 3

1-etil-1,4-dihidro-4-ceto-6,7-metilendioxi-quinolin-
3-(3',4'-metilendioxi-carbanilida) (VI)

5. Se calienta en baño de aceite a unos 150-160°C, durante 20 horas, una mezcla agitada de 352 g de (V) y 364 g de fosfato trietílico. Después del enfriamiento hasta unos 50-60°C, se vierte la mezcla reaccional en 3 volúmenes de agua helada, se filtra el sólido que se ha separado, se le lava con agua hasta neutralidad y se le seca.
- 10.

El producto (VI) así obtenido funde con descomposición a unos 210°C. Rendimiento: 91%.

EJEMPLO 4

15.

Acido oxolínico (VII)

20. Se calientan en reflujo y con agitación 380 g de (VI), 5000 cc de agua y 80 g de hidróxido sódico y se extrae la mezcla con benceno para obtener la 3,4-metilendioxi-anilina, formada por hidrólisis de la anilida, que puede recuperarse en el 95% mediante evaporación hasta sequedad de la solución bencónica.

25. Se decolora con Norite la fase acuosa y se la acidifica el rojo congo con ácido clorhídrico diluído. Se filtra el ácido oxolínico (VII) precipitado, se lava neutramente con agua y se seca. El rendimiento equivale al 98%. Son cristales prácticamente blancos, de punto de fusión 312-313°C.

408403



Se obtienen resultados análogos si en lugar de la 3,4-motilendioxianilina se emplea en la preparación del intermediario (III) la anilina (R = R₁ = H).

5.

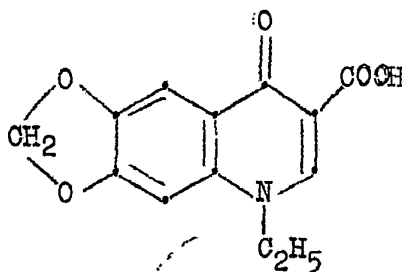
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 27437-A/72 del 26 de Julio de 1972.

10.

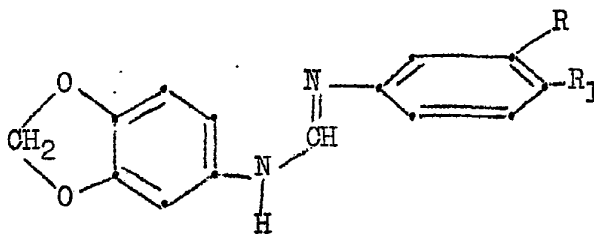
1.- Procedimiento para la preparación de ácido oxolínico de la fórmula estructural:

15.



caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la estructura (III)

20.



25.

donde

R = R₁ = H o bien

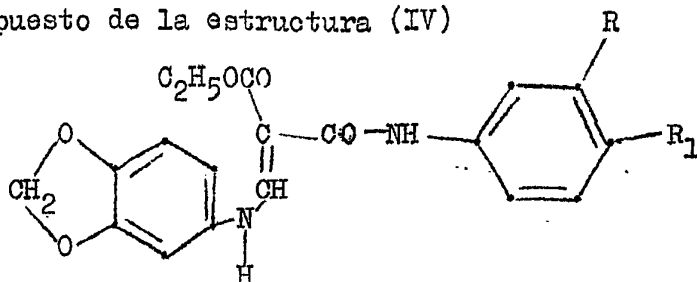
R y R₁, juntos, representan el grupo -O-CH₂-O-, con malonato dietílico, en caliente, para obtener

408403



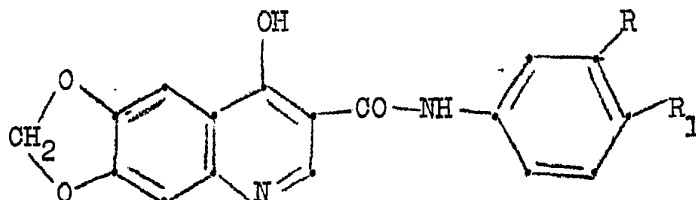
un compuesto de la estructura (IV)

5.



el cual se cicliza por calentamiento rápido a 250-260°C, convirtiéndose en un derivado quinolinínico respectivo de la estructura (V)

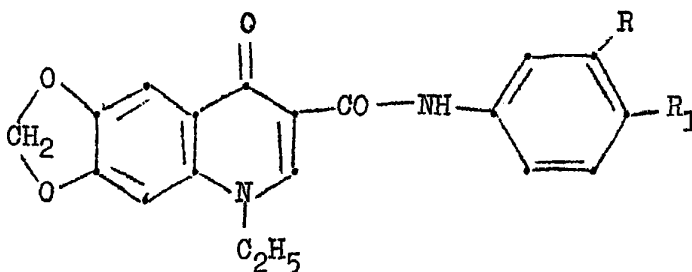
10.



15.

que, por alquilación en el nitrógeno heterocíclico con un compuesto tomado del grupo constituido por haluro etílico y un éster etílico de un ácido inorgánico donador de etilo, en presencia o ausencia de un disolvente porlar o apolar, da el compuesto respectivo de la estructura (VI)

20.



25.

donde

R y R₁ tienen el mismo significado que antes,

408403



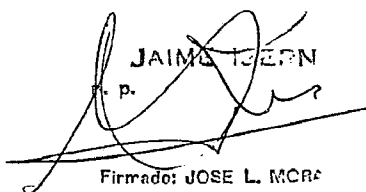
y este compuesto (VI), por hidrólisis en ambiente
o alcalino, da al final el ácido oxolínico.

2.- Procedimiento para la preparación de ácido
oxolínico.

5. Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 NOV. 1972

p.a.

JAIMESERN
P.

Firmado: JOSE L. MORA

fm.

