07796-77 To/gk
EX-HU-II

nº 420.638

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:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u., Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINOLINA"

= = = = = = = = = = = = = =

Inventores: Judit Frank y Zoltán Mészáros

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº CI-1305 de fecha 22 noviembre 1972.

17 NOV 1971

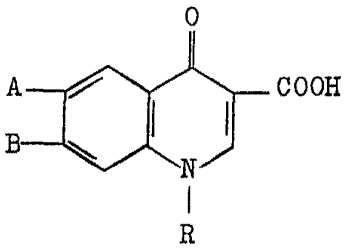
EOZD//ADIN

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos derivados de quinolina, a su conversión en derivados conocidos de quinolina que tienen valiosas propiedades antibacterianas y a composiciones fungicidas para plantas que contienen dichos nuevos derivados de quinolina. - - - - - - - -

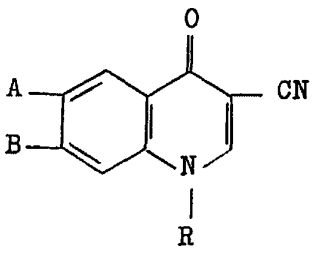
El ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-6,7-metilendioxiquinolina-3-carboxílico (denominado a continuación "ácido oxolínico") es un compuesto conocido que posee valiosas propiedades antibacterianas (patente norteamericana nº 3 287 458). Este compuesto puede prepararse por medio de la hidrólisis de ésteres de ácido quinolinacarboxílico o de la etilación del correspondiente derivado quinolina no substituído en la posición 1 (memoria a la patente canadiense nº 813 344). Según otro método, el correspondiente ácido 4-halógeno-quinolinacarboxílico se somete a alquilización y después a hidrólisis (memorias de patente austríaca nº 296 990 y nº 296 989). -

Según la presente invención se provee un procedimiento para la preparación de derivados de quinolina de la fórmula (I) -



(I)

(en la cual A y B indican cada uno un átomo de hidrógeno o forman conjuntamente un grupo metilendioxi y R representa un grupo alquilo inferior) que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula (II) -



(II)

(en la cual A, B y R tienen el mismo significado que el indicado anteriormente). -

La expresión "grupo alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo grupos metilo, etilo, n-propilo o isopropilo). El grupo alquilo inferior puede ser preferentemente el grupo etilo. - - - - - - - - - - - - - - -

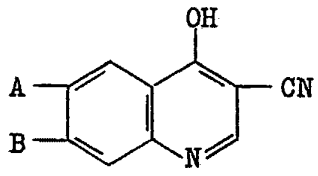
La hidrólisis puede realizarse preferentemente en medio ácido, ventajosamente en medio de ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico al 50%. Se puede proceder preferentemente por calentamiento del nitrilo de la fórmula II,

hasta la ebullición, con ácido clorhídrico concentrado. La hidrólisis puede, sin embargo, realizarse también en medio alcalino (por ejemplo utilizando una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico al 10%). -

El deseado compuesto de la fórmula (I) puede aislarse fácilmente de la mezcla de reacción. Al enfriar la mezcla de reacción, precipita el compuesto de la fórmula (I) y puede separarse por filtración. - - - - - - - - - - - - - - - -

La ventaja del procedimiento es que utilizando los nuevos materiales de partida de la fórmula (II) pueden obtenerse productos finales puros de la fórmula (I) (particularmente ácido oxolínico) de notable calidad, los cuales pueden purificarse por métodos de purificación simples y eficaces (recristalización a partir de acetona o etanol). - - - - - -

Según la presente invención, se provee además un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula (II) por alquilización de un compuesto de la fórmula (III) -



(III)

La alquilización puede efectuarse utilizando haluros de alquilo (por ejemplo yoduro de metilo, bromuro de metilo, yodu

17 NOV. 1973

ro de etilo o cloruro de etilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfato de dietilo) o fosfato de trietilo. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte, preferentemente en presencia de un agente de enlace de ácido. Como agente de enlace de ácido pueden utilizarse preferentemente los carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico). La reacción puede realizarse a elevada temperatura. -

Según una realización particularmente preferida del presente procedimiento, la etilación de un compuesto de la fórmula (III) se realiza con fosfato de trietilo. Un exceso de fosfato de trietilo puede actuar a la vez como agente alquilizante y como medio de reacción de modo que no se requiere la adición de disolvente. La reacción puede realizarse a 200-220ºC y preferentemente a una temperatura de aproximadamente 210ºC. La reacción puede realizarse en presencia de un agente de enlace de ácido (preferentemente carbonato potásico). El compuesto de la fórmula (II) puede aislarse de una manera conocida en sí por enfriamiento de la mezcla de reacción y por vertido de la misma en agua. - - - - - - - -

Los compuestos de la fórmula (II) pueden convertirse, por una parte, en compuestos farmacéuticamente valiosos, de la fórmula (I), mientras que, por otra parte, son compuestos útiles y pueden utilizarse para matar hongos de las plantas y para impedir su crecimiento. - - - - - - - - - - - - - -

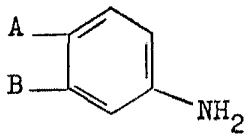
Según otra característica de la presente invención,

se provee una composición fungicida para plantas que contiene como ingrediente activo un compuesto de la fórmula (II) en mezcla con diluyentes o vehículos inertes, sólidos o líquidos. -

Un ingrediente activo particularmente preferible es el N-etil-1,4-dihidro-6,7-metilendioxi-4-oxoquinolina-3--nitrilo. -

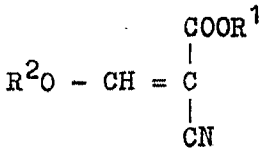
La composición puede prepararse por métodos generalmente conocidos en la preparación de agentes de protección de plantas. Las composiciones pueden acabarse, por ejemplo, en forma de mezclas de polvo o de dispersiones del tipo "spray". Además del ingrediente activo, la composición puede contener vehículos inertes, sólidos o líquidos, conocidos de manera general para este fin (por ejemplo agua, caolín, etc.) y, si se desea, otros aditivos, por ejemplo agentes emulsionantes, estabilizantes o humectantes, etc.). El contenido de ingredientes activos en la composición puede variar dentro de gamas muy amplias (0,001-99%) y depende del tipo de la planta hospedante, de los hongos de las plantas y también del método particular de utilización. A fin de facilitar el almacenaje y el transporte se puede proceder preferentemente por preparación de concentrados de alto contenido de ingredientes activos (por ejemplo 10-80%) y por dilución de estos concentrados a la concentración deseada con los diluyentes o vehículos inertes antes del uso. Los ingredientes activos son eficaces contra Fusarium moniloforms y Fusarium solani a una concentración de 100-1000 gamma/ml. - - - - - -

Los compuestos de la fórmula (III) pueden preparar se haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) - - -



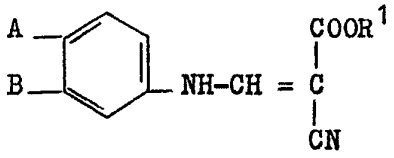
(IV)

(en la cual A y B tienen el mismo significado que el indicado anteriormente) con un compuesto de la fórmula (V) - - - -



(V)

(en la cual R^1 y R^2 son grupos alquilo inferior) y sometiendo el compuesto de la fórmula (VI) - - - - - - - - - - - - - -



(VI)

así obtenido (en la cual A, B y R^1 tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) a ciclización. - - - -

En la primera etapa del anterior procedimiento, se prefiere utilizar alfa-etoximetilen-alfa-cianoacetato como compuesto de la fórmula (V). Es preferible utilizar los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) en una cantidad equimolar.

La reacción puede realizarse en medio alcohólico y,

preferentemente, a elevada temperatura, particularmente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. - - - - - - -

Los compuestos de la fórmula (VI) así obtenidos se ciclizan. El cierre de anillo puede realizarse preferentemente en difilo a elevada temperatura (particularmente una temperatura de aproximadamente 250ºC). - - - - - - - - - - - - -

En los Ejemplos se hallarán otros detalles de la invención sin que ésta quede limitada a los Ejemplos. - - -

Ejemplo 1

13,71 g (0,1 mol) de 3,4-metilendioxianilina se disuelven en 10 ml de etanol anhidro y se añade una solución de 16,91 g (0,1 mol) de éster de ácido alfa-etoximetilen-alfa-cianoacético en 50 ml de etanol anhidro. El principio de la reacción exotérmica es indicado por la precipitación instantánea de cristales y por el ascenso de la temperatura. La mezcla se hierve durante 30 minutos y el producto precipitado se filtra y se lava con alcohol anhidro. Se obtienen 24,2 g del etiléster del ácido alfa-[(3,4-metilendioxianilino)-metilen]-alfa-cianoacético. P.f. 156ºC. Rendimiento 93%. Después de recristalización de una cantidad de 10 veces de benceno el punto de fusión asciende a 158ºC. - - - - - - - -

Ejemplo 2

5,2 g (0,02 mol) de etiléster de ácido alfa-[(3,4-metilendioxianilino)-metilen]-alfa-cianoacético y 500 ml de

17 NOV 1975

difilo se calientan a 250ºC y la mezcla se hierve durante 4 horas. En el curso de reacción se observa la precipitación del producto. La suspensión se enfría y se añaden 500 ml de benceno. Los cristales precipitados se filtran y se lavan con éter de petróleo. Se obtienen 3,22 g del 6,7-metilendioxi-4-hidroxiquinolina-3-nitrilo coloreado de ocre. P.f. superior a 350ºC. Rendimiento 75,3%. - - - - - - - - - - - - - - -

Ejemplo 3

Una mezcla de 1,07 g (5 milimoles) de 6,7-metilendioxi-4-hidroxiquinolina-3-nitrilo, 4,55 g (25 milimoles) de fosfato de trietilo y 0,69 g (5 milimoles) de carbonato potásico se hierve durante 45 minutos después de lo cual se enfría y se vierte en 25 ml de agua. Se precipita N-etil-1,4-dihidro-6,7-metilendioxi-4-oxoquinolina-3-nitrilo, coloreado de beige. P.f. 249ºC. Rendimiento 1,1 g, 91%. Después de recristalización a partir de acetona se obtiene un producto coloreado de crema, que funde a 258ºC. - - - - - - - - - - -

Ejemplo 4

1,21 g (5 milimoles) de N-etil-1,4-dihidro-6,7-metilendioxi-4-hidroxiquinolina-3-nitrilo se hierven durante 10 horas en 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fría de reacción se vierte en 100 ml de agua y los cristales precipitados se filtran. Se obtienen 1,15 g (88,3%) de ácido N-etil-1,4-dihidro-6,7-metilendioxi-4-oxoquinolinacarboxílico. P.f. 314ºC. -

17 NOV 1973

Ejemplo 5

9,31 g (0,1 mol) de anilina y 16,91 g (0,1 mol) de etiléster de ácido alfa-etoximetilen-alfa-cianoacético, disueltos en 50 ml de etanol anhidro, se hierven durante 1 hora, después de lo cual la mezcla se enfría y los cristales precipitados se filtran y se lavan con una pequeña cantidad de alcohol etílico. Se obtienen 22,26 g (89%) del etiléster del ácido alfa-(anilinometilen)-alfa-cianoacético en forma de un producto blanco cristalino. P.f. 109ºC. - - - - - - -

Ejemplo 6

Una mezcla de 4,32 g (0,02 mol) de etiléster de ácido alfa-(anilinometilen)-alfa-cianoacético y 500 ml de difilo se calienta a 250ºC y se hierve durante 2 horas. Cuando se enfría la mezcla de reacción se inicia la precipitación de cristales y es acabada por medio de la adición de 700 ml de éter de petróleo. El producto precipitado se filtra, después de enfriarlo y lavarlo con éter de petróleo. Se obtienen 2,2 g (64,7%) del 4-hidroxiquinolina-3-nitrilo en forma de un producto cristalino. P.f. 291ºC. - - - - - - - - - - -

Ejemplo 7

Una mezcla de 3,4 g (0,02 mol) de 4-hidroxiquinolina-3-nitrilo, 18,22 g (0,10 mol) de fosfato de trietilo y 2,76 g (0,02 mol) de carbonato potásico se hierve durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en 100 ml de agua. Se obtienen 3,85 g (97,4%) de N-etil-1,4-dihidro-

-4-oxoquinolina-3-nitrilo, que funde a 226ºC con descomposición. Después de recristalización a partir de dimetilformamida se obtiene un producto de color mantecoso. P.f. 236ºC. - -

Ejemplo 8

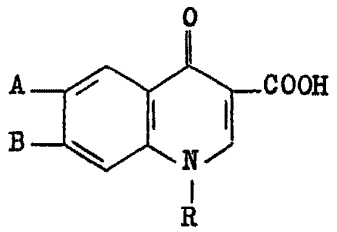
1,0 g (5 milimoles) de N-etil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-nitrilo se hierve durante 12 horas en 20 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla de reacción se enfría, se vierte en 80 ml de agua y el producto precipitado se filtra. Se obtienen 0,9 g de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico como producto cristalino. - - -

N O T A

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

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de quinolina, de la fórmula (I) - - - - - - - - - - - - - - - -

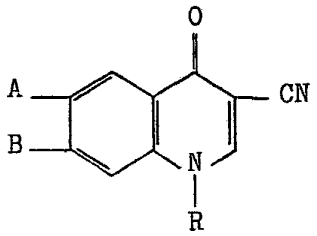


(I)

(en la cual A y B indican cada uno un átomo de hidrógeno o

II

forman conjuntamente un grupo metilendioxi y R representa un grupo alquilo inferior), caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula (II) - - - - - -



(II)

(en la cual A, B y R tienen el mismo significado que el indicado anteriormente). - - - - - - - - - - - - - - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar como material de partida un compuesto de la fórmula (II) en la cual R significa un grupo etilo. -

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque comprende realizar la hidrólisis en medio ácido. -

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende realizar la hidrólisis con la ayuda de ácido clorhídrico concentrado. - - - - - - - - -

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende realizar la hidrólisis a una elevada temperatura, preferentemente en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. - - -

II

6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINOLINA". -

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

9.

MADRID, 17 NOV. 1973
P.A. M. CURELL SUÑOL

mcm.