



12.11.85

421385

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:

COMERCIO DE PRIMERAS MATERIAS, S.A.

"COPRIMA"

entidad española, domiciliada en Polígono
Industrial, Polinyá, Barcelona, relativa
a:

"PROCEDIMIENTO MEJORADO DE SINTESIS DE ACI
DOS HETEROAROMATICOS Y DE SUS ESTERES"

=====

Inventor: Juan Mir Soler

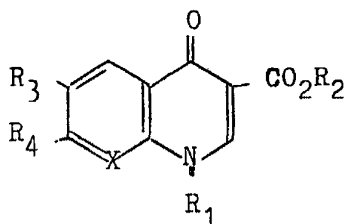
421385



CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de síntesis de ácidos heteroaromáticos y de sus ésteres, particularmente para la preparación de ácidos 1-alkuil-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxílicos y 1-alkuil-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílicos mono o disustituidos en las posiciones 6 y 7 y de sus correspondientes ésteres. Dichos compuestos, que poseen una interesante actividad antibactericida, tienen la fórmula general:



10. donde X es CH ó N, R₁ es un grupo alquilo de cadena corta, lineal o ramificada, de uno a cinco átomos de carbono, R₂ es un hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta, lineal o ramificada, de uno a cinco átomos de carbono, preferentemente metilo o etilo, R₃ y R₄ son grupos alquilo o alcoxi de cadena corta, lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono, pudiendo ambos grupos ser parte integrante de un mismo anillo de cinco a ocho miembros, o bien uno de los grupos R₃ ó R₄ puede ser un hidrógeno. - - - - -

En la técnica actual, la síntesis de dichos compues-

421385



presencia de agentes ácidos tales como ácidos polifosfóricos (Patente Alemana 1.913.466), trifluoruro de boro y anhídrido acético-ácido sulfúrico (véase p. ej. J. Heterocycl. Chem. 8, 1357 (1971)) y también de agentes como polifosfato de etilo

5. (véase p. ej. Patente Japonesa 7140.949, J. Chem. Soc. Perkin I 1972, 173). Otro agente empleado en la ciclación indicada ha sido el oxiclорuro de fósforo (véase p. ej. Teljes Húng. 512, Patente Alemana 1.913.466) que da los correspondientes 4-cloroderivados que pueden ser transformados posteriormente

10. en los 4-hidroxiderivados por tratamiento por ejemplo con dimetilsulfóxido (Patente Norteamericana 3,665.005, Synthesis 625 (1972)). - - - - -

Finalmente los 4-hidroxiderivados aislados de la preparación por alguno de los procedimientos anteriores se

15. disuelven en un disolvente apropiado en presencia de base y se alquilan por tratamiento con uno de los agentes alquilantes empleados corrientemente en la práctica (véase p. ej. J. Medic. Chem. 11, 160 (1968)). Los correspondientes ácidos pueden prepararse por hidrólisis ácida o básica de los este-

20. res así obtenidos. - - - - -

El procedimiento de la presente invención consiste en llevar a cabo sucesivamente en un mismo recipiente los pasos de ciclación y alquilación de la secuencia antes mencionada, sin aislamiento de los 4-hidroxiderivados intermedios formados en la reacción de ciclación. Para ello los correspondientes aminometilnmalonatos de dialcoholo N-arilsustituídos se

25. calientan en el seno de un agente alquilante a 130-290°C por espacio de 15 minutos a 4 horas, en ausencia o presencia de

421385



120

cantidades catalíticas de ácido eliminando por destilación el alcohol formado en la reacción y a continuación se añade a la mezcla una base, sola o en conjunción con un disolvente apropiado, para promover la N-alquilación, calentándose la mezcla

5. de 70 a 190°C por espacio de una a cuatro horas después de terminar la adición. En un paso ulterior los ésteres así obtenidos pueden transformarse en los correspondientes ácidos por hidrólisis ácida o básica por los métodos corrientes en la práctica. - - - - -

10. La ventaja del procedimiento de la presente invención radica en el hecho de ahorrar el aislamiento de los 4-hidrox*u* derivados formados en la reacción de ciclación al emplear en dicha reacción como agente transmisor de calor el mismo agente alquilante empleado en la reacción de alquilación. Este

15. ahorro determina una mayor rapidez de este procedimiento en comparación con los procedimientos usuales anteriores y repercute también favorablemente en el coste de la instalación en cuanto a reactores y espacio de almacenaje. - - - - -

20. La elección del agente alquilante viene condicionada por el punto de ebullición pudiéndose emplear los agentes utilizados corrientemente en la práctica siempre que dicha constante física esté comprendida dentro del intervalo de temperatura antes mencionado o lo supere. - - - - -

25. El catalizador ácido opcionalmente empleado en el paso de ciclación puede ser uno de los agentes ácidos mencionados anteriormente, tal como por ejemplo ácido polifosfórico etc. - - - - -

12 10 85



El progreso de la reacción de ciclación se puede controlar por un método analítico apropiado que no implique el aislamiento del producto de la reacción, tal como por ejemplo la cromatografía en capa fina de una parte alícuota de la mezcla de reacción. - - - - -

5.

La base empleada en la alquilación puede ser una cualquiera de las empleadas corrientemente en la práctica, tales como alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos, etc. El disolvente opcionalmente empleado en conjunción con la base en dicho paso puede ser un disolvente polar, tal como por ejemplo dimetilformamida, de tipo éter tal como por ejemplo dimetoxi etano o hidrocarbonado, por ejemplo tolueno. - - - - -

10.

Sin que ello presuponga una limitación en la aplicación de la presente invención se considerará a continuación un ejemplo específico de aplicación de la misma. - - - - -

15.

Ejemplo

Acido 1-etil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxílico.

A una mezcla de 10 ml de cloruro de metileno y 50 ml de dimetilsulfóxido, calentada a 125-130°C, se les añadieron en atmósfera de nitrógeno con fuerte agitación simultáneamente, en pequeñas porciones, 11 g de pirocatequina y 8,3 g de hidróxido sódico durante un período de 105 minutos. Pasados otros 20 minutos se adicionaron a la mezcla de reacción otros

20.

25.

421305



- 2 ml de cloruro de metileno y 0,3 g de hidróxido sódico y se continuó el calentamiento y la agitación por espacio de 70 minutos. Al cabo de este período se añadieron porciones de 5 ml de agua, destilando el aceótropo que forma el metilendioxibenceno y el agua hasta un total de 60 ml. El destilado se separó en dos capas que se decantaron. La capa orgánica destilada, después de secada sobre sulfato sódico anhidro, dió
5. 5 g de metilendioxibenceno, p.e. 172-3º, RMN τ (CCl₄) 3,3 (C_{ar}-H, singlete, 4H) y 4,25 (O-CH₂-O, singlete, 2H). - - -
10. Una mezcla de 1 g de metilendioxibenceno y 10 ml de ácido nítrico concentrado (densidad 1,4) se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 90 minutos. Al cabo de este tiempo se vertió sobre agua-hielo separándose un precipitado amarillo que se filtró y secó dando 1,3 g de 3,4-metilendioxinitrobenceno, p.f. 147-50°C, I.R.(KBr) 1360 cm⁻¹ (NO₂), RMN(CD₃COCD₃) τ 3,85 (OCH₂O, singlete, 2H), 3,05 (C_{ar}-H, doblete, J=8 Hz, 1H), 2,45 (C_{ar}-H, doblete J= 3Hz, 1H) y 2,2 (C_{ar}-H, doblete, J= 8 y 3 Hz, 1H). - - - - -
15. Una mezcla de 2,5 g de 3,4-metilendioxinitrobenceno, 3,8 g de limaduras de hierro, 11,2 ml de etanol y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado se calentó 5 horas a reflujo. Al cabo de este tiempo se añadieron 12 ml de disolución acuosa saturada de carbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló dando 1,2 g de 3,4-metilendioxianilina, p.e. 108º/1 mm, p.f. 43º, RMN(CCl₄) τ 6,65 (NH₂, singlete, 2H), 4,3 (OCH₂O, singlete, 2H), 4,1 (C_{ar}-H, doblete, 2H).
20. 25.



J= 9 y 3 Hz, 1H), 3,9 (C_{ar}-H, doblete, J= 3Hz, 1H) y 3,5 (C_{ar}-H, doblete, J=9Hz, 1H). - - - - -

El calentamiento a 60°C durante 4 horas bajo un vacío de 20 mm de una mezcla de 1,42 g de 3,4-metilendioxianilina y 2,4 g de etoximetilenmalonado de dietilo (preparado según J. Org. Chem., 11, 196 (1946) dió un producto sólido. Por recristalización de este sólido en heptano caliente se obtuvieron 2,8 g de 2-(3,4-metilendioxianilino)metilenmalonato de dietilo, p.f. 104-6°, RMN(CDCl₃) ~ 8,6 (OCH₂-CH₃, triplete, J=6 Hz, 3H), 8,65(OCH₂CH₃, triplete, J= 6 Hz, 3H) 5,7(OCH₂CH₃, cuádruplete, J= 6Hz, 2H), 5,65 (OCH₂CH₃, cuádruplete J= 6Hz, 2H), 3,95(OCH₂O, singlete, 2H), 3,25(multiplete), 1,7(singlete) y 1,45(singlete)(C_{ar}-H, 3H, N-H, 1H, y =CH, 1H). - - - - -

Una mezcla de 5 g de 2-(3,4-metilendioxianilino)metilenmalonato de dietilo y 50 ml de sulfato de dietilo se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno por espacio de 2 horas. Al cabo de este tiempo se analizó una parte alicuota de la mezcla de reacción por cromatografía en capa fina(Silica gel HF₂₅₄₋₃₆₆Merck, eluyente: metanol, revelado: UV), comprobándose la ausencia del producto de partida por comparación con una muestra auténtica de este. Se añadió entonces lentamente, a la mezcla de reacción agitada a 90°C en atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 1 g de hidruro sódico en 40 ml de dimetilformamida anhidra. Una vez terminada la adición, la mezcla se mantuvo bajo las mismas condiciones por espacio de 3 horas y después se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a 0,1 mm y el residuo se re-

421385



12

cristalizó en cloroformo-éter de petróleo dando 2,5 g de 1-etil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxilato de etilo, p.f. 170-2º, RMN(CDCl₃) τ 8,5(COOCH₂CH₃, triplete, J= 6Hz, 3H), 8,6(NCH₂CH₃, triplete, J=6Hz, 3H), 5,8(NCH₂CH₃ cuadruplete, J=6Hz, 2H), 5,6(COOCH₂CH₃), 3,9(OCH₂O, singlete, 2H), 3,1(singlete), 2,1 (singlete) y 1,6(singlete)(C_{ar}-H, 2H y =CH, 1H). - - - - -

10. Una mezcla de 7 g de 1-etil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxilato de etilo, 5 g de hidróxido potásico, 100 ml de agua y 100 ml de etanol se calentó a reflujo por espacio de unas 3 horas. Al cabo de este tiempo la mezcla se enfrió a 0º C y se acidificó con ácido clorhídrico diluido formándose un precipitado que se filtró y secó, dando 5,5 g de sólido cristalino, p.f. 314-7º C, cuyo IR y R_f en cromatografía en capa fina(Silica gel HF₂₅₄₋₃₆₆ Merck, Eluyente: ácido acético glacial. Revelador UV y vapor de iodo) coinciden con los de una muestra auténtica de ácido 1-etil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxílico, no observándose además depresión del punto de fusión en un punto de fusión mixto entre ambas muestras. - - - - -
- 15.
- 20.

N O T A

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

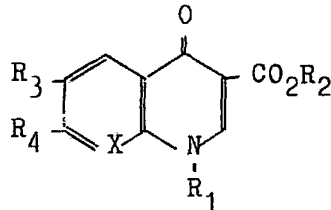
25. 1.- Procedimiento mejorado de síntesis de ácidos he

De
/

421385



teroaromáticos y de sus ésteres, para la preparación de ácidos 1-alkil-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxílicos y 1-alkil-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílicos, mono o disustituidos en las posiciones 6 y 7 y de sus ésteres, compuestos de fórmula general



- donde X es CH ó N, R₁ es un grupo alquilo de cadena corta, lineal o ramificada, de uno a cinco átomos de carbono, R₂ es un hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta, lineal o ramificada, de uno a cinco átomos de carbono, preferentemente metilo o etilo, R₃ y R₄ son grupos alquilo o alcoxi de cadena corta, lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono, pudiendo ambos grupos ser parte integrante de un mismo anillo de cinco a ocho miembros, o bien uno de los grupos R₃ ó R₄ puede ser hidrógeno, caracterizado porque se lleva a cabo sucesivamente
10. en un mismo recipiente la ciclación de un aminometilenmalonato de dietilo N-arilsustituido, en ausencia o presencia de cantidades catalíticas de ácido, y la N-alkilación de los correspondientes 4-hidroxiderivados no aislados formados en la ciclación por adición a la mezcla de reacción de una base, sola
15. o conjuntamente con un disolvente apropiado, calentando la mezcla a una temperatura inferior que en el paso de ciclación, con eventual transformación de los ésteres así obtenidos en los ácidos correspondientes, mediante hidrólisis ácida o básica.
20. -----

Rg

421585



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente alquilante empleado tiene un punto de ebullición comprendido entre 130-290°C o superior. - - - -

3.- "PROCEDIMIENTO MEJORADO DE SINTESIS DE ACIDOS HETEROAROMATICOS Y DE SUS ESTERES". - - - - -

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

MADRID, 12 DIC. 1973
P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

79