



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22	
	448.619	
	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
CI-1585	6 Junio 1975	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	---

54 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para preparar ácidos quinolina-3-carboxílicos"

71 SOLICITANTE (S)
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-5 Tó utca, IV Budapest, Hungría
72 INVENTOR (ES)
Zoltán Mészáros, István Hermez, Agnes Horváth y Lelle Vasvári
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

16381-77 - AG/Czj
EX-HU

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do-
miciliada en 1-5 Tó utca, IV Budapest, Hungría, por "Procedi-
miento para preparar ácidos quinolina-3-carboxílicos", con
prioridad de la solicitud húngara CI-1585 de fecha 6 Junio
1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención proporciona un procedimiento
para preparar ácidos quinolina-3-carboxílicos y sus deriva-
dos. - - - - -

5. Los ácidos quinolina-3-carboxílicos y sus deriva-
dos representan un grupo muy importante de los compuestos
que tienen utilidad farmacéutica. Los ácidos 1-alkil-4-oxo-
1,4-dihidroquinolina-3-carboxílicos son compuestos valiosos
que poseen propiedades antibacterianas y uno de ellos, a sa-
ber el ácido 1-etil-6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquino-
lina-3-carboxílico (Journal of Medicinal Chemistry 11, 160
10. (1968) y patentes británicas 1.076.828 y 3.287.458) ya se ha
utilizado incluso en terapia, especialmente para la curación

de infecciones urinarias. - - - - -

Existen muchos procesos conocidos en la técnica para la preparación de los compuestos de este grupo. Según una variante, se ciclan dialquilanilinometilenmalonato y sus derivados y se obtienen así alquil-4-hidroxiquinolina-3-carboxilatos. Después de ello estos compuestos se N-alquilizan, el grupo éster se somete a hidrólisis y los ácidos 1-alquil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílicos resultantes se formulan para proporcionar composiciones antibacterianas. La reacción puede esquematizarse como se observa en la Fig. 5 de los planos, en la cual "c.a." significa "cierre de anillo", "alq." significa "alquilización", "hidr." significa "hidrólisis" y "al." significa "alquilo". - - - - -

Según otro procedimiento, se somete etil-2-(anilinometilen)-acetoacetato a una reacción de cierre de anillo y después a N-alquilación y el grupo acetilo de los derivados 3-acetil-1-alquil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina resultantes se convierte en grupo carboxilo por la denominada reacción "halofórmica" en presencia de un halógeno y una disolución de hidróxido alcalino (patentes japonesas 72.45.358 y 72.45.359). La reacción puede esquematizarse como se observa en la Fig. 6 de los planos, en la cual "Hal." significa "halógeno" y "al." significa "alquilo". - - - - -

La última variante tiene una ventaja considerable sobre la primera que consiste en la posibilidad de utilizar el éster acetoacético, más económico, para preparar el etil-2-(anilinometilen)-acetoacetato en vez de dietilmalonato,

que es el material de partida para la producción de dietilani
linometilenmalonato. Por otra parte, existe la seria desven-
taja en esta reacción, con vistas a la realización industrial,
de que debido a la mala solubilidad de la 3-acetil-1-etil-4-
5. oxo-1,4-dihidroquinolina la reacción sólo puede efectuarse en
heterofase y por ello los ácidos quinolina-3-carboxílicos de
seados son difíciles de reproducir y pueden obtenerse sólo
con un bajo rendimiento. - - - - -

10. Se ha hallado ahora que el grupo 3-acilo de las 3-
acil-4-oxo-1,4-dihidroquinolinas puede convertirse en un gru
po carboxilo mediante un procedimiento en dos etapas que es
fácil de realizar incluso a gran escala. En la primera etapa
se prepara un compuesto cuaternario "A" en presencia de yodo
y un compuesto heterocíclico aromático que contiene nitróge-
15. no. Esta reacción se ilustra por medio de la Fig. 7 de los
planos. - - - - -

Según la presente invención debe protegerse la hi-
drólisis de los compuestos cuaternarios. - - - - -

20. Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de ácidos quinolina-3-carboxílicos que tienen
la fórmula general I, que aparece en la Fig. 1 de los planos,
en la cual fórmula: - - - - -

R significa hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,
alquenilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcional-
25. mente sustituido; - - - - -

5. R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, nitro, ácido carboxílico, un derivado de un ácido carboxílico o un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 nitrógenos, fijado al anillo de quinolina a través de uno de los nitrógenos; - - -

15. R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, nitro, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido; - - - - -

20. R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, grupo amino opcionalmente sustituido, grupo hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido; - - - - -

25. R^2 y R^3 forman conjuntamente con el lado 5,6, 6,7 ó 7,8 del anillo de quinolina un anillo de cinco, seis o siete miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos en que el heteroátomo o los heteroátomos pueden ser uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno; y - - - - -

cuando $n = 0$ y R^3 está fijado en la posición 8 del anillo de quinolina R^3 y R pueden formar conjuntamente una cadena $-(CH_2)_m$ opcionalmente substituida, en que - - - - -

5. m significa 2, 3 ó 4; - - - - -

X es oxígeno o azufre; - - - - -

R^4 significa hidroxilo o mercapto; - - - - -

10. que comprende someter a hidrólisis un compuesto que tiene la fórmula general II que aparece en la Fig. 2 de los planos, en la cual fórmula: - - - - -

R^5 significa hidrógeno, alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aralquilo opcionalmente substituido o cicloalquilo opcionalmente substituido; - -

15. R^6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aralquilo opcionalmente substituido; - - - - -

Y representa un anillo heterocíclico aromático que contiene un nitrógeno terciario y que está fijado al anillo a través del nitrógeno o un trialquilamino; - - - - -

20. Z es un anión. - - - - -

La hidrólisis se realiza preferentemente en un medio alcalino. Como agente hidrolizante básico puede utilizar

- se un hidróxido de alcalino, por ejemplo hidróxido potásico o hidróxido sódico, un hidróxido de alcalinotérreo, por ejemplo hidróxido cálcico, hidróxido amónico o los correspondientes carbonatos y bicarbonatos, un sulfuro de alcalino, por ejemplo sulfuro sódico, o un bisulfuro de alcalino, por ejemplo bisulfuro sódico. - - - - -
- 5.

La hidrólisis puede efectuarse también en un medio neutro o ácido, en presencia de una trialkuilamina, preferentemente trietilamina. - - - - -

10. En presencia de los agentes hidrolizantes anteriormente identificados la hidrólisis se realiza preferentemente en agua o en presencia de agua y un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo etanol, acetona, etc. - - - - -

15. La temperatura de la hidrólisis puede variar entre 0 y 300°C pero preferentemente se halla entre 10°C y 200°C.

El ácido mineral utilizado para acidular la mezcla de reacción es preferentemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y como ácido orgánico se pueden utilizar preferentemente el ácido fórmico o el ácido acético. - - - - -

20. El compuesto que tiene la fórmula general I precipita durante la hidrólisis o después de que se ha acidulado la mezcla de reacción y puede separarse por filtración. - -

25. La expresión "alquilo opcionalmente substituido" significa preferentemente un grupo alquilo, particularmente metilo, etilo, n-propilo e i-propilo; un grupo aminoalquilo,

particularmente aminometilo, 1-piridilmetilo y 2-aminoetilo; un grupo hidroxialquilo, preferentemente un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo; un grupo haloalquilo, preferentemente clorometilo y 2-cloroetilo; o un grupo cianoalquilo, preferentemente cianometilo. - - - - -

5.

La expresión "alquenilo opcionalmente sustituido" significa preferentemente un grupo alquenilo, preferentemente alilo y vinilo; o un grupo aminoalquenilo, preferentemente 3-aminoalilo. - - - - -

10.

La expresión "arilo opcionalmente sustituido" significa preferentemente un grupo arilo, preferentemente fenilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; o un arilo que contiene uno o dos sustituyentes, preferentemente 3,4-dimetilfenilo y 3,4-dimetoxifenilo. - - - - -

15.

La expresión "aralquilo opcionalmente sustituido" significa preferentemente un grupo aralquilo, preferentemente bencilo y 2-feniletilo; un grupo aralquilo que contiene uno o dos sustituyentes, por ejemplo un grupo (3,4-dimetilfenil)-metilo ó 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo. - - - - -

20.

La expresión "cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa preferentemente un grupo cicloalquilo, preferentemente ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo y ciclohexilmetilo; un grupo cicloalquilo que contiene uno o dos sustituyentes, preferentemente 2-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo y 4-hidroxiciclohexilo. - - - - -

25.

El "átomo de halógeno" es preferentemente un átomo de cloro o bromo. - - - - -

5. La expresión "alcoxi opcionalmente substituido" significa preferentemente un grupo alcoxi, más preferentemente un grupo metoxi, etoxi, isobutoxi, n-deciloxi, n-octiloxi y n-heptiloxi; o un grupo aminoalcoxi, preferentemente un grupo 2-aminoetoxi ó 2-(1-piperidil)-etoxi. - - - - -

10. La expresión "aralcoxi opcionalmente substituido" significa preferentemente un grupo aralcoxi y más preferentemente un grupo benciloxi; un grupo aralcoxi que contiene uno o dos substituyentes, preferentemente un grupo 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo y 3,4-metilendioxi**ben**cilo. - - - - -

15. La expresión "acilo opcionalmente substituido" significa preferentemente un grupo acilo y más preferentemente un grupo formilo, acetilo, propionilo o benzoilo, un grupo acilo que contiene uno o dos substituyentes, preferentemente un grupo hidroxiacetilo, cloroacetilo, aminoacetilo, (1-piperidil)-acetilo ó 3,4-dimetoxibenzoilo. El "grupo derivado de ácido carboxílico" es preferentemente un grupo alcoxycarbonilo y más preferentemente un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo ó benciloxycarbonilo; un grupo ácido carboxílico-amida y más preferentemente un grupo carboxamida, n-etilcarboxamida, piperidilcarbonal ó aciridinilcarbonilo. - - - - -

20.

25. La expresión "grupo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2 ó 3 nitrógenos" representa preferentemente un grupo heterocí-

5. clico y más preferentemente un grupo pirrolidinilo, piperacini-
nilo, aciridinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, indolini-
lo, pirrolinilo, hexahidro-1,3,5-traicinilo, hexahidro-1H-
acepinilo; un grupo heterocíclico que contiene uno o dos
substituyentes, preferentemente 3-hidroxipirrolidinilo, 3-
acetoxipirrolidinilo, 3-formilpirrolidinilo, 3-benciloxipi-
rrolidinilo, 4-metilpiperacinilo, 4-etilpiperacinilo, 4-for-
milpiperacinilo, 4-acetilpiperacinilo, 4-bencilpiperacinilo.

10. Los grupos R^2 y R^3 pueden formar conjuntamente con
uno de los lados 5,6, 6,7 y 7,8 del anillo de quinolina pre-
ferentemente un anillo benzol, piridino, ciclohexeno, ciclo-
penteno, ciclohepteno, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol,
tiazolina, isotiazolina, oxazolina, isoxazolina, 1,3-dioxol,
2,3-dihidro-1,4-dioxeno, 2,4H-1,3-dioxeno, que puede estar
15. opcionalmente substituido con uno o más substituyentes. - -

20. Como materiales de partida pueden utilizarse las
correspondientes sales cuaternarias yoduro, bromuro, perclo-
rato, sulfato, fosfato o nitrato de piridinio, quinolinio,
isoquinolinio, piridinio alquilsustituido (preferentemente
picolinio), quinaldino o lepidino de los compuestos que
tienen la fórmula general II. - - - - -

25. Los materiales de partida adecuados son además la
sal cuaternaria yoduro, bromuro, cloruro, perclorato, sulfa-
to, fosfato o nitrato trialquilamónica de los compuestos que
tienen la fórmula general II. - - - - -

Los compuestos que tienen la fórmula general II son

compuestos nuevos y pueden prepararse de la siguiente forma:

5. a) Un compuesto que tiene la fórmula general III (Fig. 3), en que n, R, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y X tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico aromático Y que contiene un átomo de nitrógeno terciaria en presencia de yodo, ó - - - - -

10. b) un compuesto que tiene la fórmula general IV (Fig. 4), en que n, R, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y X tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente, y Z² significa un átomo de halógeno, en presencia de un disolvente o sin disolvente, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico aromático Y que tiene un átomo de nitrógeno terciario o con un trialquilamino. - - - - -

15. En la reacción de cuaternización pueden aplicarse los disolventes utilizados convencionalmente, preferentemente benceno, acetona, acetonitrilo, nitrometano, dimetilformamida, etc. - - - - -

20. Otras ventajas de la presente invención resultarán ahora evidentes a partir de los siguientes Ejemplos, los cuales no limitan esta invención en forma alguna. - - - - -

Ejemplo 1

Se introducen en ducha 2,32 g (5 mmoles) de yoduro de 1-etil-6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbo

5. nilmetilpiridinio en la disolución de 1 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua y la mezcla de reacción se hierve durante 1 hora. La mezcla se enfría y se ajusta el valor de pH a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración, se cubren con agua y se secan. Se obtiene 1,1 g (90%) de ácido 1-etil-6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 314°C (descomp.) una vez recristalizado a partir de dimetilformamida. - - - - -

Análisis elemental:

- | | | | | |
|-----|------------|-----------|----------|----------|
| 10. | Calculado: | C 59,77 % | H 4,24 % | N 5,36 % |
| | Hallado : | C 59,65 % | H 4,30 % | N 5,44 % |

Ejemplo 2

15. Se hierven 2,32 g (5 mmoles) de yoduro de 1-etil-6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua en presencia de 28 ml de trietilamina durante 16 horas. Después de ello la disolución se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante varios días. Los cristales precipitados se separan por filtración, se cubren con agua y se secan. Se obtienen 1,1 g (85%) de
20. ácido 1-etil-6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 313-314°C (descomp.) habiendo sido recristalizado a partir de dimetilformamida. El producto del presente Ejemplo no da ninguna disminución del punto de fusión cuando se mezcla con el producto del Ejemplo 1. - - - -

Ejemplo 3

5. Se hierven 2,18 g (5 mmoles) de yoduro de 6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiperidinio en 25 ml de agua, en presencia de 1 g de hidróxido sódico durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se ajusta el valor de pH a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración. Se obtiene 1,0 g (86%) de ácido 6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde por encima de 310°C. - - - - -

10.

Análisis elemental:

Calculado: C 56,66 % H 3,03 % N 6,01 %
Hallado : C 56,95 % H 3,10 % N 5,48 %

Ejemplo 4

15. Se hierven 2,17 g (5 mmoles) de yoduro de 5,6,8-trimetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua, en presencia de 1 g de hidróxido sódico durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el valor de pH se ajusta a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración, se cubren con agua y se secan. Se obtienen 1,10 g (95%) de ácido 5,6,8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que se descompone a 20. 273-275°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado: C 67,52 % H 5,67 % N 6,06 %
Hallado : C 67,68 % H 5,70 % N 6,12 %.

Ejemplo 5

5. Se hierven 2,31 g (5 mmoles) de yoduro de 1-etil-6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua, en presencia de 1 g de hidróxido sódico durante 1 hora. La disolución se enfría a temperatura ambiente y el valor de pH se ajusta a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración, se cubren con agua y se secan. Se obtienen 1,2 g (96%) de ácido 1-etil-6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 235-237°C. - - - - -

10.

Análisis elemental:

Calculado:	C 57,27 %	H 4,01 %	N 5,57 %	Cl 14,09 %
Hallado :	C 57,20 %	H 3,98 %	N 5,50 %	Cl 14,20 %.

Ejemplo 6

15. Se hierven 2,25 g (5 mmoles) de yoduro de 1-etil-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua, en presencia de 1 g de hidróxido sódico durante 1 hora. La disolución se enfría a temperatura ambiente y el valor de pH se ajusta a 1-2, con disolución acuosa de cloruro de hidrógeno. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtienen 20. 1,07 g (87,0%) de ácido 1-etil-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 222-223°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado:	C 63,15 %	H 5,30 %	N 5,67 %
25. Hallado :	C 63,35 %	H 5,25 %	N 5,71 %.

Ejemplo 7

5. Se hierven 2,16 g (5 mmoles) de yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua, en presencia de 1 g de carbonato sódico durante 2 horas. Después de ello se ajusta el valor de pH de la disolución a 1-2 con ácido acético. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtienen 0,95 g (80%) de ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 285-286°C. - - -

10. Análisis elemental:

Calculado:	C 67,52 %	H 5,67 %	N 6,06 %
Hallado :	C 67,40 %	H 5,72 %	N 6,11 %.

Ejemplo 8

15. Se hierven 2,10 g (5 mmoles) de yoduro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua y 5 ml de hidróxido sódico al 34% (p/p) durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el valor de pH se ajusta a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtiene 0,9 g (83%) de ácido 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 251-252°C. - - - - -

20.

Análisis elemental:

Calculado:	C 66,35 %	H 5,10 %	N 6,49 %
Hallado :	C 66,12 %	H 5,13 %	N 6,51 %.

Ejemplo 9

5. Se hierven 2,03 g (5 mmoles) de yoduro de 8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua, en presencia de 1 g de hidróxido sódico durante 1 hora. La disolución se enfría a temperatura ambiente y el valor de pH se ajusta a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtiene 0,90 g (89%) de ácido 8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que se descompone a 276-277°C. - - - - -

10. Análisis elemental:

Calculado:	C 65,02 %	H 4,47 %	N 6,89 %
Hallado :	C 64,83 %	H 4,51 %	N 6,80 %.

Ejemplo 10

15. Se hierven 2,15 g (5 mmoles) de yoduro de 6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de agua en presencia de 1 g de hidróxido sódico durante 1 hora. La disolución se enfría a temperatura ambiente y el valor de pH se ajusta a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtienen 20. 1,15 g (98%) de ácido 6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 283-284°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado:	C 51,29 %	H 2,58 %	N 11,96 %
Hallado :	C 51,03 %.	H 2,61 %	N 12,01 %.

Ejemplo 11

5. Se hierven 1,02 g (2,5 mmoles) de yoduro de 7-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio en 15 ml de agua en presencia de 0,5 g de hidróxido sódico. La disolución se enfría a temperatura ambiente y el valor de pH se ajusta a 1-2. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtiene 0,50 g (98%) de ácido 7-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, que funde a 242-244°C. - - - - -

10. Análisis elemental:

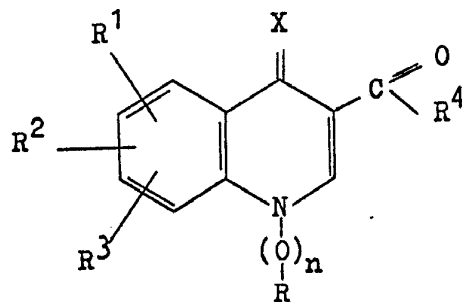
Calculado:	C 58,54 %	H 3,44 %	N 6,83 %
Hallado :	C 58,71 %	H 3,38 %	N 6,80 %.

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 preparar ácidos quinolina-3-carboxílicos, de la fórmula general I - - - - -



(I)

en la cual - - - - -

R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; - - - - -

5. R¹ es hidrógeno, halógeno alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido,

10. acilo opcionalmente sustituido, nitro, ácido carboxílico, un derivado de un ácido carboxílico o un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 nitrógenos, fijado al anillo de quinolina a través de uno de los nitrógenos; -

15. R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, nitro, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido; - - - - -

20. - - - - -

25. R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido; - - - - -

5. R^2 y R^3 forman conjuntamente con el lado 5,6, 6,7 ó 7,8 del anillo de quinolina un anillo de cinco, seis o siete miembros opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos en que el heteroátomo o los heteroátomos pueden ser uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno; y -----

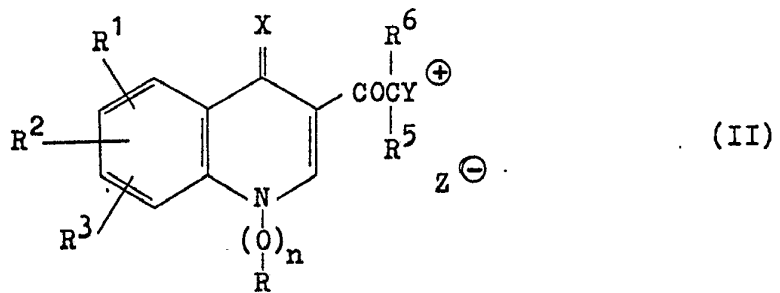
10. cuando $n = 0$ y R^3 está fijado en la posición 8 del anillo de quinolina R^3 y R pueden formar conjuntamente un anillo $-(CH_2)_m$ opcionalmente substituido, en que -----

m significa 2, 3 ó 4; -----

X es oxígeno o azufre; -----

R^4 significa hidroxilo o mercapto; -----

15. caracterizado porque comprende someter a hidrólisis un compuesto que tiene la fórmula general II -----



en la cual n, R, R^1 , R^2 , R^3 y X tienen el mismo significado que anteriormente y -----

R^5 significa hidrógeno, alquilo opcionalmente substituido,

arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; - -

R⁶ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; - - - - -

5.

Y representa un anillo heterocíclico aromático que contiene un nitrógeno terciario y que está fijado a través del nitrógeno o un grupo trialquilamino; - - - - -

Z es un anión. - - - - -

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende efectuar la hidrólisis en presencia de hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos o bases orgánicas. - - - - -

15.

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprende efectuar la hidrólisis en presencia de hidróxido amónico, hidróxido de alcalino o alcalinotérreo, carbonato amónico, carbonato de alcalino o alcalinotérreo, bicarbonato de alcalino o trialquilamina. - - - - -

20.

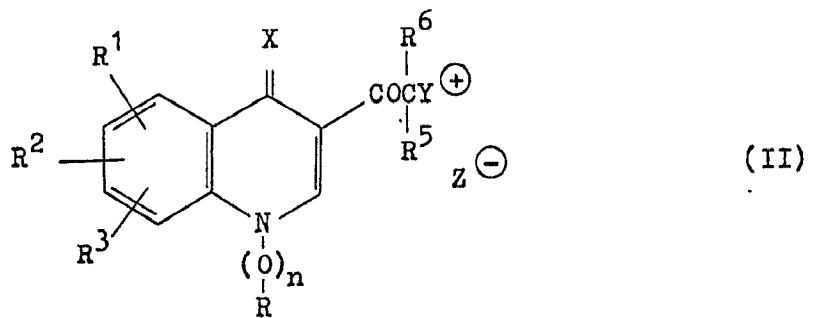
4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende efectuar la hidrólisis entre 0°C y 300°C y preferentemente entre 10°C y 200°C. - - - - -

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindi

caciones 1 a 4, caracterizado porque comprende utilizar la sal yoduro, bromuro o cloruro de un compuesto que tiene la fórmula general I como material de partida para producir un ácido quinolina-3-carboxílico que tiene la fórmula general I.

5.

6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende utilizar los compuestos que tienen la fórmula general II - - - - -



en que R⁵ es hidrógeno o alquilo y R⁶ es hidrógeno o alquilo para producir ácidos quinolina-3-carboxílicos que tienen la fórmula general I. - - - - -

10.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende utilizar yoduro, cloruro o bromuro de 1-etil-6,7-metilendioxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilmetilpiridinio como material de partida. - - - - -

15.

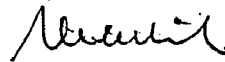
8.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS QUINOLINA-3-CARBOXILICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

presente memoria que consta de veintiuna hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, y de una lámina de dibujos que la ilustra.

MADRID - 5 JUN. 1976

P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.

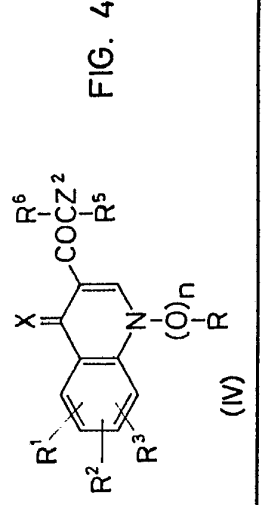
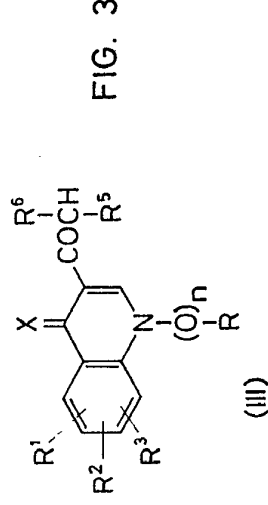
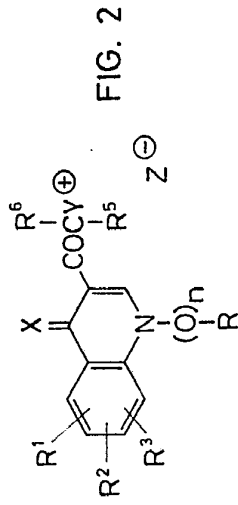
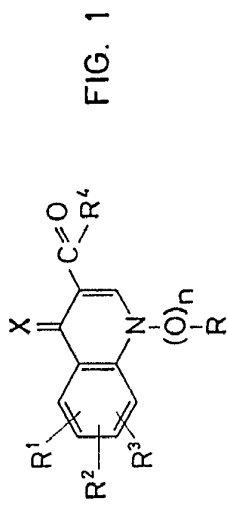


FIG. 5

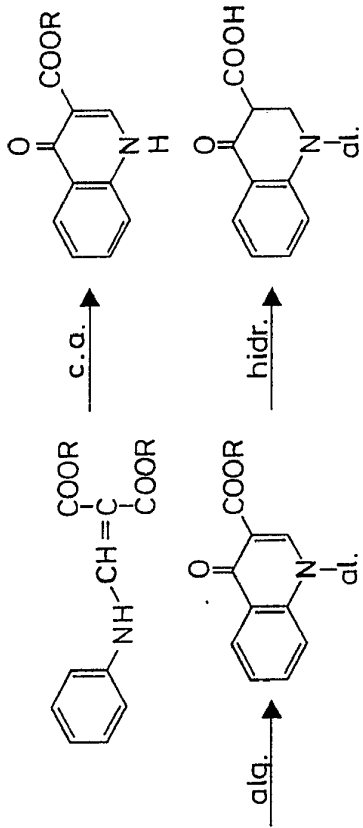


FIG. 6

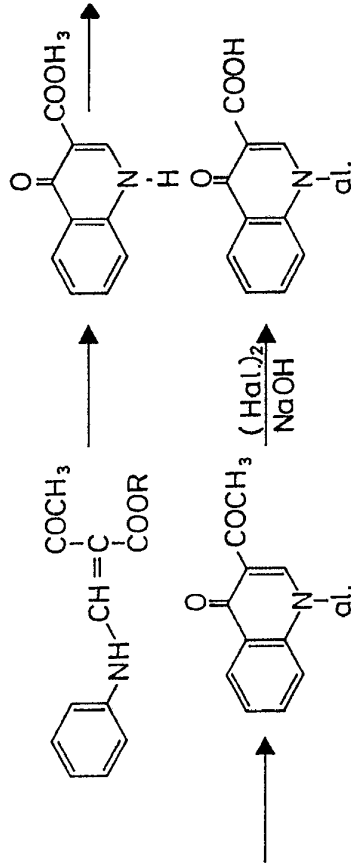
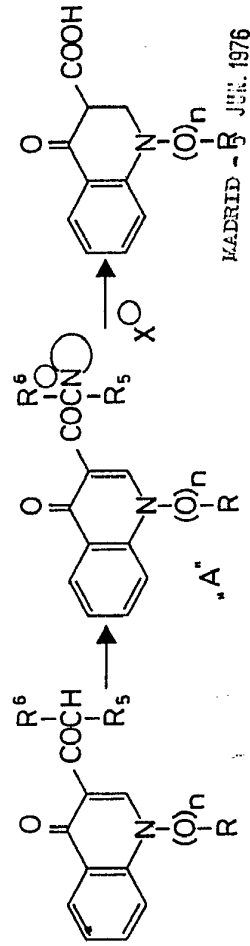


FIG. 7



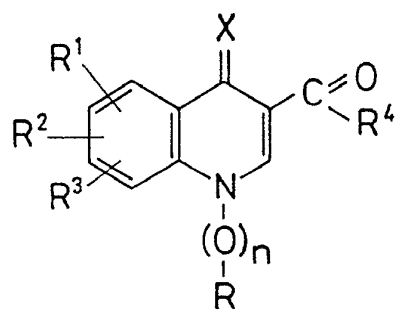


FIG. 1

(I)

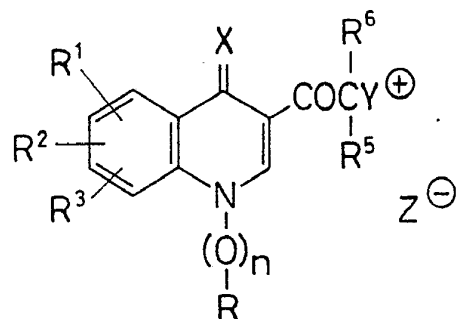


FIG. 2

(II)

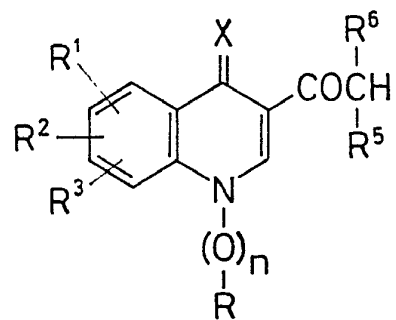


FIG. 3

(III)

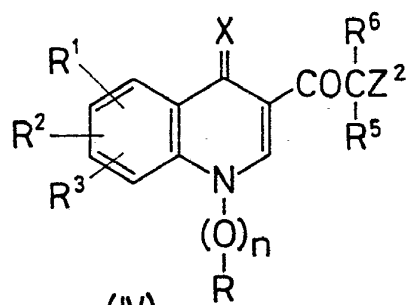


FIG. 4

(IV)

alq.

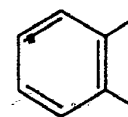


FIG. 5

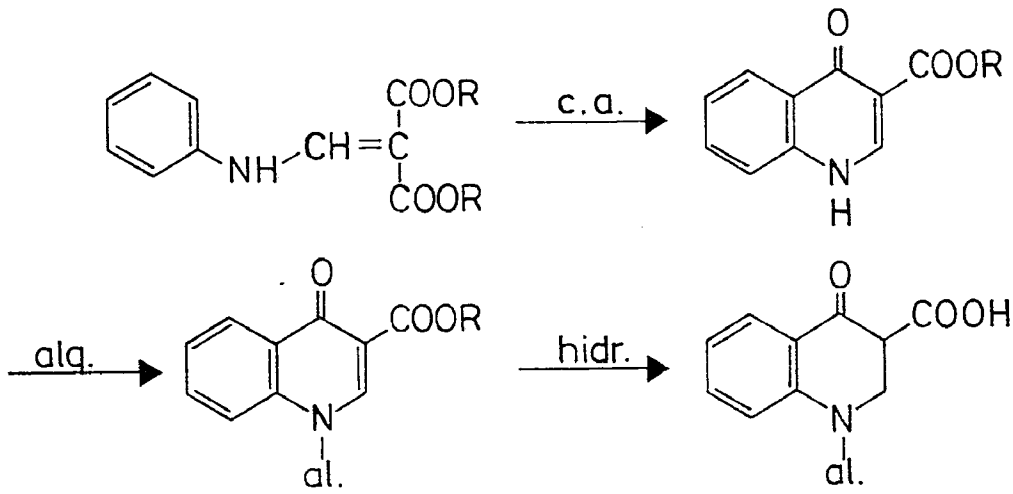


FIG. 6

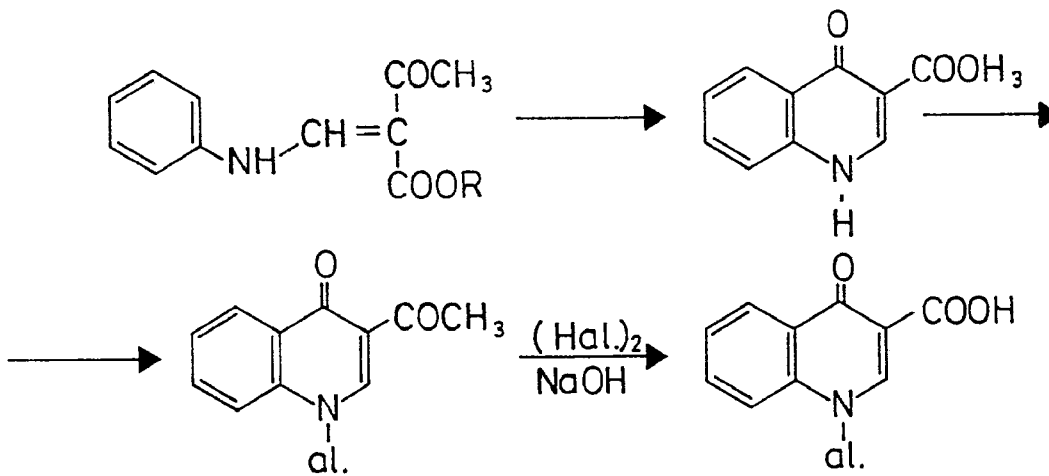
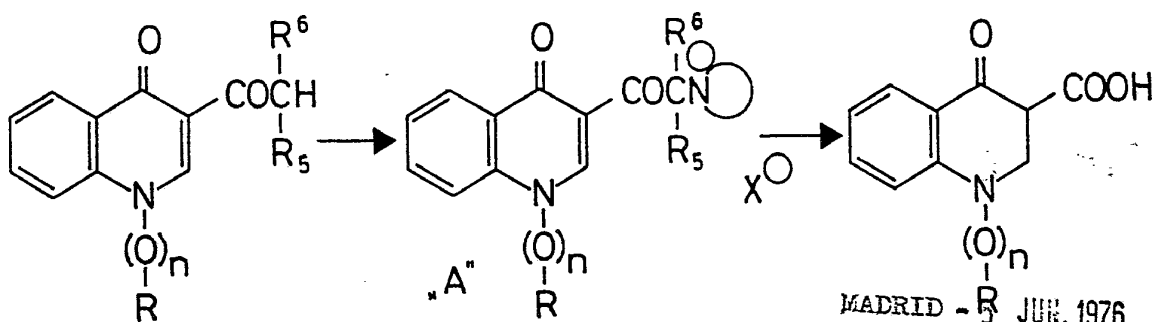


FIG. 7



MADRID - 5 JUN. 1976

P. A. M. CURELL SUÑEZ

Albert