



7 SEP.  
PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2771/E.

199283

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

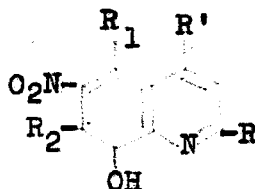
"Procedimiento para la obtención de nuevas nitroquinolinas"

=====

SOLICITANTE: C I B A, Societé Anonyme, domiciliada en  
BASILEA, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de 6-nitroquinolinas de la fórmula



de sus ésteres, así como de sus sales complejas metálicas.

En dicha fórmula representan R y R' hidrógeno o grupos metílicos; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> hidrógeno o átomos de halógeno. Estos nuevos compuestos,

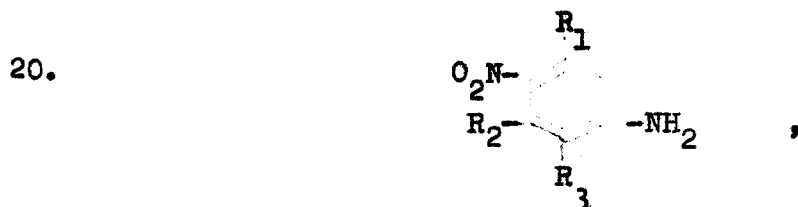
10. especialmente la 6-nitro-8-oxi-quinolina, tienen una excelente



199283

eficacia contra micro-organismos, tales como bacterios o protozoos, teniendo que destacar particularmente sus propiedades amibicidas. Tambien inhiben el crecimiento de hongos, en especial los del tipo patógeno, de modo que podrán hallar su aplicación, por ejemplo, contra enfermedades de la piel causadas por hongos.

15. Se obtienen las nuevas nitroquinolinas, si se ponen nitroanilinas de la fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno o átomos de halógeno y  $R_3$  el grupo de hidroxilo o bien un sustituyente susceptible de ser transformado en tal grupo, en reacción con compuestos capaces con anilinas tales quinolinas que no están sustituidas en el heterociclo, o bien conteniendo en posición "2" y/o en posición "4" grupos metílicos, transformando sustituyentes presentes en posición "8" y susceptibles de ser transformados

30. en el grupo oxi, en el oxigrupo libre, halogenando eventualmente al mismo tiempo o después, las oxiquinolinas así formadas, y/o transformándolas en sus ésteres o sales complejas metálicas.

Por tanto, de acuerdo con el procedimiento de la invención se ponen en reacción las citadas nitroanilinas, por ejemplo, con glicerina, o acroleina que de ella se forma, así como tambien con aldehido crotónico, formilacetona o acetyl-acetona, o sus derivados funcionales. Esta reacción se realiza en presencia de agentes de condensación tales como por ejemplo, ácido sulfúrico, y eventualmente oxidantes, tales

35.

199283

7 SEP.



40. como ácido arsénico.

Conteniendo las quinolinas así obtenidas, en posición "8" sustituyentes susceptibles de ser transformados en el grupo oxi, por ejemplo, un sulfogruppo o un grupo oxi eterizado, se los transforma de un modo usual en el grupo oxi. Así, por

45. ejemplo, se puede desdoblar un grupo oxi esterizado, mediante tratamiento con halógenohídrico, particularmente con bromhídrico. El sulfogruppo puede transformarse, por ejemplo, con álcalis, en el grupo oxi.

Con objeto de halogenar las oxiquinolinas así formadas, se tratan éstas con halógenos. La sustitución por halógeno puede realizarse también en el transcurso de la formación del ciclo quinolínico. Según sean las condiciones de la reacción, el halógeno necesario a este objeto se formará del ácido halogenohídrico presente.

55. Según el método usual se pueden obtener los ésteres de las nuevas nitroquinolinas. Así, por ejemplo, se pueden poner en reacción las 8-oxi-quinolinas o sus fenolatos, con ácidos o sus derivados reactivos, tales como halogenuros y anhídridos. También la formación de las sales complejas se

60. efectúa según métodos de por sí conocidos. Con preferencia se hacen reaccionar sales metálicas sobre las 6-nitro-8-oxi-quinolinas. Pero, también resulta posible obtener las sales complejas metálicas mediante doble reacción de los fenolatos con sales metálicas.

65. En los siguientes ejemplos se describe la invención, sin carácter limitativo, rigiendo entre la parte en peso y la parte volumétrica la misma relación que existe entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

199283



70.

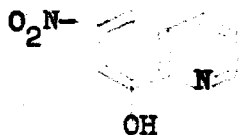
EJEMPLO 1.

100 partes en peso de ácido arsénico, 180 partes vol. de agua, 300 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado, 150 partes en peso de glicerina y 100 partes en peso de 4-nitro-2-oxi-anilina, se calientan durante 2 horas a 140º C., hasta que se inicie la reacción con formación de burbujas. Entonces se quita la calefacción, dejando seguir la reacción sin ayuda térmica. Al cabo de 1 hora, y para completar la reacción, se calienta todavía durante 2 horas a 130º C. Se deja enfriar se vierte sobre 2000 partes en peso de agua helada y se filtran las impurezas mediante aspiración. El producto de filtración se ajusta siempre enfriando con hielo, a un valor pH=7, mediante lejía de sosa cáustica 10 veces normal, produciéndose un precipitado amarillo. Se aspira filtrando y se recristaliza en mucho alcohol etílico hirviendo, adicionando carbón activo. Se obtiene la 6-nitro-8-oxi-quinolina, de la fórmula

75.

80.

85.



en forma de agujas enmarañadas que funden a 190-191º C.

90.

EJEMPLO 2.-

20 partes en peso de 6-nitro-8-metoxi-quinolina se calientan durante 24 horas a 120º C. con 600 partes vol. de una solución acuosa al 48% de bromhídrico. Se ajusta al valor pH= 6 - 7 mediante lejía de sosa cáustica 10 veces normal y se aspira filtrando el precipitado que se produce. Después se recristaliza en mucho alcohol etílico y se obtiene la 6-nitro-8-oxi-quinolina en forma de agujas amarillas enmarañadas que funden a 190-191º C.

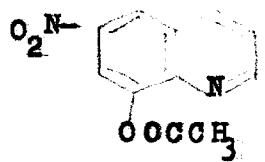
95.



199283

EJEMPLO 3.-

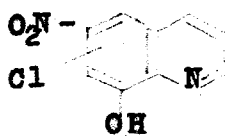
100. 10 partes en peso de 6-nitro-8-oxi-quinolina se calientan durante 4 horas a 110° C., con 100 partes en peso de anhídrido acético y 10 partes en peso de acetato sódico anhidro. Se deja enfriar, se introduce la solución de reacción en 1000 partes vol. de agua y se aspira filtrando el precipitado gris que se
105. forma. Mediante recristalización en alcohol etílico hirviendo se obtiene la 6-nitro-8-acetoxi-quinolina, de la fórmula



110. en forma de agujas blancas que funden a 180° C.

EJEMPLO 4.-

- A 10 partes en peso de 6-nitro-8-oxi-quinolina se agregan 500 partes vol. de ácido acético glacial. Después se hace entrar cloro durante 1 hora a la temperatura del ambiente
115. y se filtra, aspirando, el precipitado amarillo que se forma. Concentrando el producto de filtración, se obtienen otras cantidades más del producto amarillo. Se recristalizan los cristales amarillos en poca cantidad de alcohol metílico hirviendo y obtiene de este modo la 6-nitro-5(7)-cloro-8-oxi-quinolina
120. que funde a 265° C. y tiene la fórmula



EJEMPLO 5.-

125. Se reunen, agitando, 52 partes en peso de 4-nitro-2-



oxi-quinolina, 60 partes vol. de ácido clorhídrico concentrado y 45 partes vol. de paraaldehído. Se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente, produciéndose poco a poco la condensación, haciéndose notar por un ligero autocalentamiento.

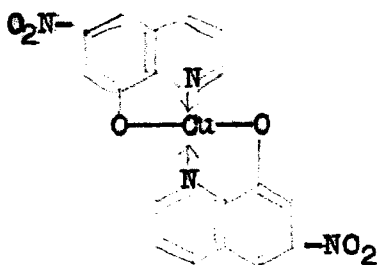
- 130. Para completar la reacción se calienta todavía durante 3 horas a 120° C., se agregan luego 500 partes vol. de agua y se ajusta con lejía de sosa cáustica a un valor pH = 6 - 7. El producto precipitado se filtra aspirando y se recristaliza en mucho alcohol etílico hirviendo, con adición de carbón activo,
- 135. obteniendo así la 6-nitro-5(7)-cloro-8-oxi-2-metilo-quinolina, de la fórmula



- 140. en forma de cristales amarillos que funden a 254° C., descomponiéndose.

EJEMPLO 6.-

- 145. 1.9 partes en peso de 6-nitro-8-oxi-quinolina se disuelven en 200 partes vol. de alcohol metílico hirviendo, agregando una solución de 0.8 partes en peso de sulfato de cobre anhidro en 20 partes vol. de agua. Inmediatamente se produce un precipitado amarillo que se filtra aspirando y se lava con agua y alcohol metílico. La sal compleja de cobre de la 6-nitro-8-oxi-quinolina así obtenida, no está todavía
- 150. fundida a los 280° C.



- 155.

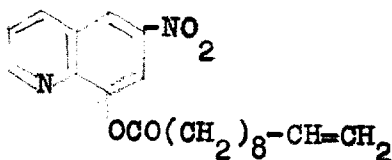


199283

EJEMPLO 7.-

155. A 20 partes en peso de 6-nitro-8-oxi-quinolina, disueltas en caliente en 100 partes vol. de piridina, se agregan 21'5 partes en peso de cloruro undecílico en 100 partes vol. de éter; se hierve la mezcla de reacción durante una hora al reflujo en el baño María. Después se agregan 300 partes vol. de éter y se lava la solución ~~eté~~rica con agua y lejía de sosa cáustica 2 veces normal. Después de evaporar el ~~éter~~, queda la 6-nitro-8-undecilenoiloxi-quinolina, de la fórmula

160.

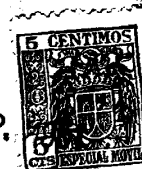


165. en forma de un amasijo cristalino, obteniéndose en alcohol abs. cristales blancos que funden a 77 - 78° C=

N O T A

170. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la practica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 22 de agosto de 1950, nº 59571, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor

175. y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas nitroquinolinas"; caracterizándose por lo siguiente:

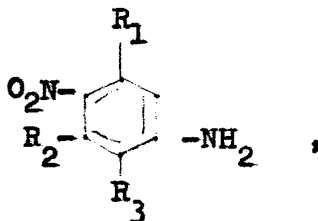


L 7 SEP.

- 8 -

199283

180. 1ª.= Procedimiento para la obtención de nuevas nitroquinolinas, caracterizándose porque se ponen nitroanilinas de la fórmula



185.

donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno o átomos de halógeno y  $R_3$  el grupo de hidroxilo o bien un sustituyente susceptible de ser transformado en tal grupo, en reacción con compuestos capaces con anilinas tales quinolinas que no están sustituidas en el heterociclo, o bien conteniendo en posición "2" y/o en posición "4" grupos metálicos, transformando sustituyentes presentes en posición "8" y susceptibles de ser transformados en el grupo oxi, en el oxigrupo libre, halogenando eventualmente, al mismo tiempo o después, las oxiquinolinas así formadas y/o transformándolas en sus ésteres o sales complejas metálicas.

190.

195.

2ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se pone en reacción 4-nitro-2-oxi-anilina con glicerina, respectivamente con acroleína.

200.

3ª.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se transforma la 6-nitro-8-oxi-quinolina en 6-nitro-8-acetoxi-quinolina.

20.5.

4ª.= Procedimiento para la obtención de nuevas nitroquinolinas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 de agosto de 1951.

G I B A, Société Anonyme.  
P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MOUET