

223 231

PATENTE DE INVENCION



I.C.I. Case No.D 11563.

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE
QUINOLEINA".

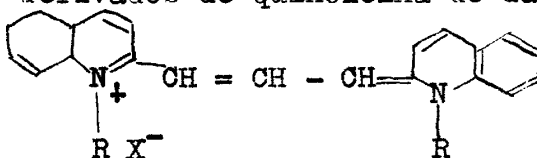
=====

SOLICITANTES: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad
inglesa, domiciliada en Imperial Chemical
House, Millbank, Londres, Inglaterra.

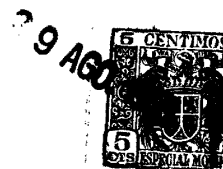
=====

Este invento se refiere a nuevos derivados de
quinoleina y, más especialmente, a nuevas sales de
1:1'-dialquil-2:2'-quinocarbocianina.

De acuerdo con este invento, se proporcionan
5. los nuevos derivados de quinoleina de la fórmula



en la que R representa un radical alquilo lineal de 3 a
5 átomos de carbono , y X representa un radical aniónico.



10. Pueden ser radicales aniónicos adecuados, por ejemplo, los radicales haluro, sulfato alquílico, sulfonato arílico, y perclorato, o los de ácido orgánico.

Los nuevos derivados de quinoleína a que este invento se refiere, poseen una acusada actividad anti-

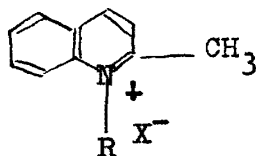
15. helmíntica en los animales de experimentación, especialmente contra los vermes o lombrices intestinales, por ejemplo contra las especies "Trichostrongylus" y "Cooperia" y, consiguientemente, pueden ser interesantes en el tratamiento

de las infecciones vermiculares en los animales domésticos

20. y del hombre, por ejemplo la helmintiasis de los corderos y de algunas lombrices intestinales humanas.

De acuerdo con otra característica de este invento, se facilita un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de quinoleína, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

25.



en la que R y X tienen las significaciones anteriores, con un ortoformiato alquílico inferior, por ejemplo el ortoformiato etílico, en presencia de una base.

30.

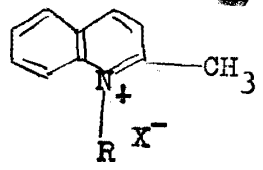
La base sólida puede ser, por ejemplo, una base orgánica, tal como una base orgánica terciaria, por ejemplo, la piridina o la trietilamina.

35. De acuerdo con una nueva característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de quinoleína mencionados, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

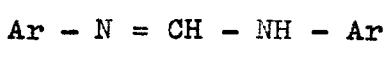


- 3 - 223 734

40.



en la que R y X tienen los significados antes indicados, con un compuesto de la fórmula:



45.

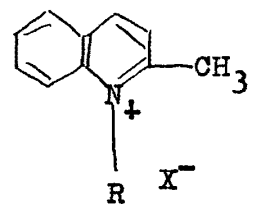
en la que Ar representa un radical arilo que, opcionalmente, puede contener sustitutos, por ejemplo la difenilformamida, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

Un agente adecuado de fijación de ácidos, puede ser, por ejemplo, un acetato de metal alcalino, tal como el acetato sódico. Este procedimiento puede aplicarse convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, o en presencia de un agente de acilación, tal como un anhídrido de ácido alifático inferior, por ejemplo el anhídrido acético.

55.

De acuerdo con una nueva característica de este invento, se suministra un procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de quinoleína, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

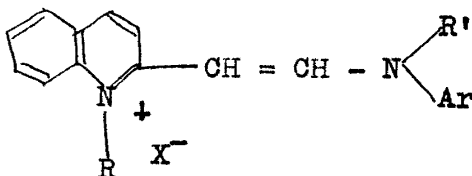
60.



en la que R y X tienen los significados anteriores, con un compuesto de la fórmula:



65.



en la que R' representa hidrógeno, o el grupo COR" en el que R" indica un radical alquilo inferior, teniendo R , Ar y X los significados antes indicados, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

70.

Un agente apropiado de fijación de ácidos, puede ser, por ejemplo una base orgánica, tal como una base terciaria, por ejemplo la trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar proporciones equimoleculares de los reactivos en presencia de un diluyente o disolvente inerte, y, como tal, puede citarse el etanol, por ejemplo.

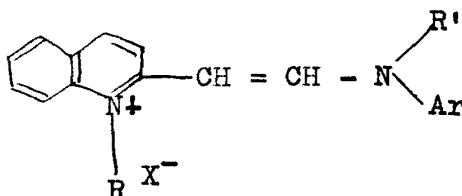
75.

Como radicales alquilo inferiores (R") adecuados, pueden mencionarse los radicales ^{metilo} y etilo, por ejemplo, y como radical arilo (Ar) apropiado, puede citarse, por ejemplo, un radical fenilo que, opcionalmente, puede contener sustitutivos tales como radicales alquilo, por ejemplo radicales metilo o etilo; radicales alcoxi, por ejemplo radicales metoxi o etoxi, y átomos halógenos tal como átomos de cloro o bromo.

80.

85.

Se ha comprobado también que el compuesto de la fórmula

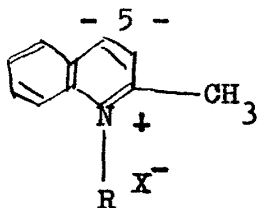


90.

en la que R, R' , Ar y X tienen los significados ya indicados, puede producirse in situ por interacción de un compuesto de la fórmula



95.

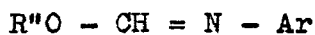


y bien de un compuesto de la fórmula



en la que Ar tiene el significado antes indicado, o bien de un compuesto de la fórmula

100.

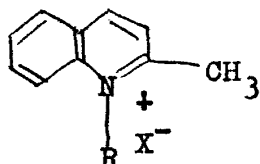


en la que R'' y Ar tienen el significado ya indicado, opcionalmente en presencia de un agente de acilación capaz de introducir el grupo -COR'' en el que R'' tiene el significado anteriormente mencionado.

105.

De acuerdo con otra característica de este invento, por tanto, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de quinoleína, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

110.

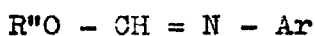


en la que R y X tienen el significado antes citado, bien con un compuesto de la fórmula

115.



en la que Ar tiene el significado antes mencionado, o bien con un compuesto de la fórmula



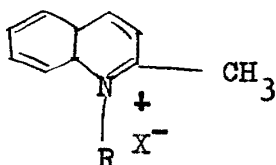
120.

en la que R'' y Ar tienen el significado antes citado, y opcionalmente en presencia de un agente de acilación



capaz de introducir el grupo -COR" en el que R" tiene el significado ya indicado, y el hacer reaccionar luego el producto así formado, con un compuesto de la fórmula:

125.



en la que R y X tienen el significado que se indicó, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

130.

Como agente de acilación adecuado, puede citarse, por ejemplo, un anhídrido de ácido alifático inferior, tal como el anhídrido acético, y como agente apropiado de fijación de ácidos, puede mencionarse, por ejemplo, un acetato de metal alcalino, tal como el acetato sódico y una base orgánica, por ejemplo una base orgánica terciaria, tal como la trietilamina.

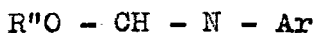
135.

Como compuesto apropiado de la fórmula



en la que Ar tiene el significado ya citado, puede mencionarse, por ejemplo, la difenilformamida, y como compuesto adecuado de la fórmula

140.



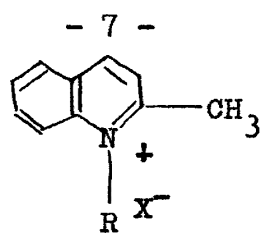
en la que R'' y Ar tienen el significado ya indicado, puede citarse, por ejemplo, la O-etilisoformanilida.

145.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de quinoleina, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



23 734



150.

en la que R y X tienen el significado que antes se indicó, bien con cloroformo, o bien con formaldehído, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

155.

Como agente de fijación de ácidos adecuado, puede citarse, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como el hidróxido sódico. La reacción puede también llevarse a cabo, convenientemente, en presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo el etanol.

160.

Este invento se aclara, sin limitarlo, por los ejemplos siguientes, en los que las partes son ponderales.

EJEMPLO 1 - Se calienta, durante 3 horas, sometida a reflujo, y luego se enfría, una mezcla de 10 partes de *n*-butirato de quinaldina, 9 partes de ortoformiato de etilo y 30 partes de piridina. Se filtra la mezcla, y

165.

el residuo sólido así obtenido está constituido por ioduro de 1:1' -di-*n*-butil-2:2'-quinocarbocianina, en forma de sólido cristalino; punto de fusión, 286° C.

El *n*-butioduro de quinaldina, empleado como material de partida, puede obtenerse calentando 1 parte de quinaldina con 1,41 partes de ioduro de *n*-butilo a 130° C. durante 24 horas, con lo cual se obtiene *n*-butioduro de quinaldina; punto de fusión 135° C.

170.

El ioduro de 1:1'-di-*n*-butil-2:2'-quinocarbocianina,

puede convertirse en cloruro de 1:1'-di-*n*-butil-2:2'-quinocarbocianina, añadiendo 2,5 partes de cloruro de plata a una mezcla agitada de 1,8 partes de ioduro de

175.

1:1'-di-^{butil}*n*-2:2'-quinocarbocianina y 80 partes de metanol.



La mezcla se agita y calienta sometida a reflujo durante 6 horas y luego se filtra, y el filtrado se concentra hasta 1/10 de su volumen. Se añaden luego 120 partes de éter, y se obtiene cloruro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina al estado de dihidrato.

180. Cuando se sustituyen las 10 partes de n-butioduro de quinaldina usadas en el procedimiento del Ejemplo anterior, por 10 partes de n amioduro de quinaldina, se obtiene ioduro de 185. 1:1'-di-n-amil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 274° C. con descomposición.

El n-amioduro de quinaldina empleado como producto de partida puede obtenerse calentando 1 parte de quinaldina con 1,52 partes de ioduro de n-amilo, a 130° C. durante 24 horas, con 190. lo cual se obtiene n-amioduro de quinaldina, punto de fusión 130-132° C.

Cuando las 10 partes de n-butioduro de quinaldina usadas en el procedimiento del ejemplo anterior, se sustituyen por 10 partes de n-propioduro de quinaldina, se obtiene ioduro de 195. 1:1'-di-n-propil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 308° C. con descomposición.

EJEMPLO 2 - . Se hierve durante 2 horas, sometida a reflujo, una mezcla de 7 partes de n-butilsulfato de N-n-butilquinaldinio, 10 partes de ortoformiato de etilo y 15 partes de piridina, que luego se enfría y se vierte en 200 partes de agua y se filtra. El 200. residuo sólido se disuelve en 25 partes de metanol y a la solución se le añaden 200 partes de éter, con lo cual se obtiene n-butil-sulfato de 1:1'-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 168° C.

205. El n-butilsulfato de N-n-butilquinaldinio empleado como producto de partida, puede obtenerse calentando juntas 286 partes de quinaldina y 410 partes de sulfato de di-n-butilo a 90-95° C. durante 18 horas. La mezcla se vierte luego en 100



partes de tolueno, y se filtra la mezcla así obtenida. El
210. residuo sólido es n-butilsulfato de N-n-butilquinaldinio;
punto de fusión 95° C.

Cuando las 7 partes de n-butilsulfato de N-n-butil-
quinaldinio usadas en el procedimiento del Ejemplo anterior,
se sustituyen por 8,2 partes de p-toluenosulfonato de
215. N-n-butilquinaldinio, se obtiene p-toluenosulfonato de
1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 170° C.

EJEMPLO 3 -. Se calienta durante 25 minutos, sometida a re-
flujo, una mezcla de 5,0 partes de n-butioduro de quinal-
dina, 2 partes de difeniloformamidina, 1 parte de acetato
220. sódico anhidro y 45 partes de anhídrido acético, que
luego se enfría y se filtra. El residuo sólido se lava
con agua y se obtiene ioduro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-
quinocarbocianina, punto de fusión 286° C.

EJEMPLO 4 -.

225. A una mezcla de 2,5 partes de n-butioduro
de 2-(β N'-acetil-N'-fenilaminovinil)quinoleina y 1,7
partes de n-butioduro de quinaldina, en 12 partes de
etanol hirviente, se añade 0,56 parte de trietilamina. La
mezcla se calienta durante 30 minutos sometida a reflujo;
230. luego se enfría y se filtra, obteniéndose ioduro de
1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión
286° C.

El n-butioduro de 2-(β -N'-acetil-N'-fenil-
aminovinil)quinoleina, empleado como material de
235. partida, puede obtenerse calentando una mezcla de 13
partes de n-butioduro de quinaldina, 8 partes de difenil-
formamidina y 50 partes de anhídrido acético, sometida a
reflujo, durante 25 minutos. La mezcla se enfría luego,
se añaden 40 partes de éter y la mezcla se filtra.



240. El residuo sólido se cristaliza en 25 partes de metanol y se obtiene n-butioduro de 2-(-N'-acetil-N'-fenilamino-
vinil) quinoleína, punto de fusión 211° C.

EJEMPLO 5.- Se calienta durante 3 horas, sometida a reflujo, una mezcla de 10 partes de n-butobromuro de quinaldina, 30 partes de piridina y 9 partes de ortoformiato de etilo, que luego se enfría y se vierte en una mezcla agitada de 100 partes de agua, 50 partes de éter y 10 partes de bromuro potásico. La mezcla así obtenida se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en etanol, para dar bromuro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, en forma de monohidrato, punto de fusión 200° C., después de la contracción.

EJEMPLO 6.- Se agita y se calienta a 130-135° C. durante 2 horas, una mezcla de 176 partes de sulfato de N-n-butilo y 98 partes de difenilformamida. El producto fundido se enfría luego a 100-110° C. y se le añaden 176 partes de n-butil sulfato de N-n-butilquinaldinio, junto con 41 partes de acetato sódico. En estas condiciones, se añaden a la mezcla 200 partes de anhídrido acético durante

un periodo de 15 minutos, y la mezcla así obtenida se agita y calienta a 110° C. durante 90 minutos. Luego se vierte, caliente, en una solución de 75 partes de ioduro sódico en 1.000 partes de metanol, y la mezcla se agita durante 30 minutos y se filtra. El residuo sólido se lava con metanol y éter y se seca. El producto así obtenido está constituido por ioduro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 286° C.

EJEMPLO 7.- Se agita y calienta a 160° durante 1 hora una mezcla de 7 partes de n-butilsulfato de N-n-butilquinaldinio y 4 partes de difenilformamida, que luego se enfría.

2237



275. A la mezcla se le añaden 7 partes de butilsulfato de N-n-butilquinaldinio, 40 partes de etanol y 2 partes de trietilamina. La mezcla se calienta luego durante 8 horas, sometida a reflujo y a continuación se enfría y se mezcla con una solución de 20 partes de ioduro sódico en 50 partes de metanol. Se filtra la mezcla final y el residuo sólido se lava con metanol hirviente. El producto así obtenido es ioduro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 286° C.
280. EJEMPLO 8 - A una solución de 17,6 partes de n-butil sulfato de N-n-butilquinaldinio en 160 partes de etanol, se le añaden 20,5 partes de cloroformo y 44 partes de una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico. La mezcla se calienta durante 2 horas, sometida a reflujo y luego
285. se vierte en una solución de 3,75 partes de ioduro sódico en 48 partes de metanol. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con metanol y agua y se seca. El producto así obtenido está constituido por ioduro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 286° C.
290. EJEMPLO 9 - A una solución de 17,6 partes de n-butilo-sulfato de N-n-butilquinaldinio en 80 partes de etanol, se le añaden 11,6 partes de una solución acuosa al 40% de formaldehído y 17,6 partes de una solución acuosa al 16% de hidróxido sódico. La mezcla se calienta durante
295. una hora, sometida a reflujo y luego se vierte en una solución de 3,75 partes de ioduro sódico en 48 partes de metanol. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con éter, metanol y agua y luego se seca. El producto así obtenido es el ioduro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina,
300. na, punto de fusión 286° C.

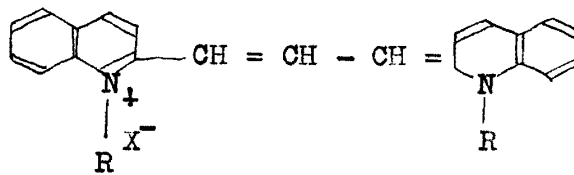


EJEMPLO 10.- Se calientan juntas durante 1 hora, 35,2 partes de n-butilsulfato de N-n-butilquinaldinio y 14,9 partes de O-etilisoformanilida, a 130-140° C. La mezcla se enfría luego a 110° C. y se la añaden 35,2 partes de n-butilsulfato de N-n-butilquinaldinio, 8,2 partes de acetato sódico y 40 partes de anhídrido acético. La mezcla se calienta luego a 105-115° C. durante una hora y se vierte a continuación en una solución de 15 partes de ioduro sódico en 200 partes de metanol. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con metanol y agua y se seca. El producto así obtenido es el ioduro de 1:1'-di-n-butil-2:2'-quinocarbocianina, punto de fusión 286° C.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 1º de Septiembre de 1954, nº 25.377 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años en España: " PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE QUINOLEINA"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinoleina, caracterizándose porque éstos son de la fórmula:



335. en la que R representa un radical alquilo no ramificado de 3 a 5 átomos de carbono, y X representa un radical aniónico.

2^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado por comprender el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

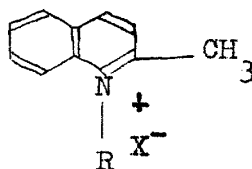


345. en la que R y X tienen los significados anteriores, con un ortoformiato alquílico inferior, en presencia de una base.

3^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2^a, caracterizado porque el ortoformiato alquílico inferior es el ortoformiato etílico.

350. 4^o.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 2^a y 3^a, caracterizado porque la base es una base orgánica, por ejemplo, la piridina o la trietilamina.

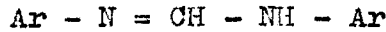
355. 5^o.- Procedimiento. según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizándose por comprender el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



223 73426



360. en la que R y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, con un compuesto de la fórmula



en la que Ar representa un radical arilo que, opcionalmente, puede contener sustitutivos, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

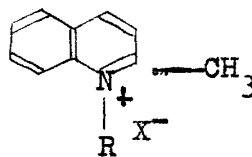
365. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5ª, caracterizado porque el radical arilo es un radical fenilo.

370. 7ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 5ª y 6ª, caracterizado porque el agente de fijación de ácidos es un acetato de metal alcalino por ejemplo el acetato sódico.

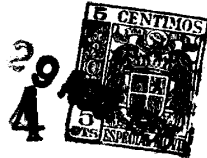
375. 8ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 5ª a 7ª, caracterizado porque está presente un diluyente o disolvente inerte, tal como el etanol.

380. 9ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 5ª a 7ª, caracterizado por hallarse presente un agente de acilación, por ejemplo un anhídrido de ácido alifático inferior, tal como el anhídrido acético.

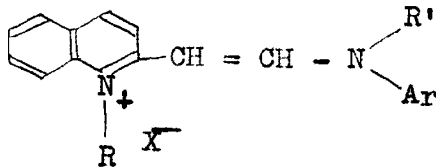
10ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



380.



en la que R y X tienen los significados indicados en aquella reivindicación, con un compuesto de la fórmula



385.

en la que R y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, Ar tiene el significado que se indica en la reivindicación 5ª y R' representa hidrógeno o el grupo COR", en el que R" indica un radical alquilo inferior, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

390.

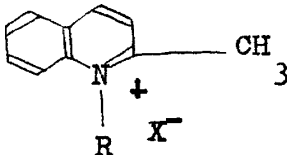
11ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 10ª, caracterizándose porque el agente de fijación de ácidos es una base orgánica, por ejemplo la trietilamina.

395.

12ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 10ª y 11ª, caracterizado por hallarse presente un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo el etanol.

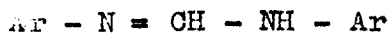
400.

13ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por comprender el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



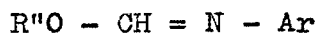
405.

en la que R y X tienen los significados que en aquella reivindicación se indican, bien con un compuesto de la fórmula



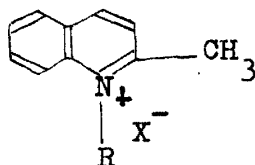


410. en la que Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 5ª, o bien con un compuesto de la fórmula



410. en la que Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 5ª y R'' tiene el significado expuesto en la reivindicación 10ª, opcionalmente en presencia de un agente de acilación capaz de introducir el grupo -COR'' en el que R'' tiene el significado expuesto en la reivindicación 10ª, y el hacer reaccionar luego el producto así formado con un compuesto de la fórmula

415.



en la que R y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

420. 14ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 13ª, caracterizándose porque el agente de acilación es un anhídrido de ácido alifático inferior por ejemplo el anhídrido acético.

425. 15ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 13ª y 14ª, caracterizándose porque el agente de fijación de ácidos es un acetato de metal alcalino, por ejemplo el acetato sódico, o una base orgánica tal como la trietilamina.

430. 16ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 13ª a 15ª, caracterizándose porque el compuesto de la fórmula

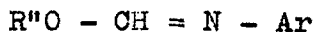




734

en la que Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 5ª, es la difeniloformamidina.

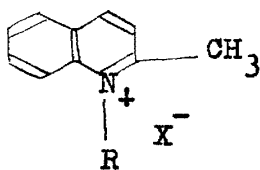
435. 17ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 13ª a 15ª, caracterizándose porque el compuesto de la fórmula



440. en la que Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 5ª, y R'' tiene el significado que se indica en la reivindicación 10ª, es la O-etilisoformanilida.

18ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por comprender el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

445.



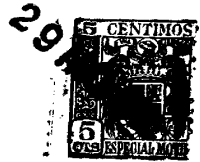
450. en la que R y X tienen el significado expuesto en la reivindicación 1ª, bien con cloroformo, o bien con formaldehído, en presencia de un agente de fijación de ácidos.

455. 19ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 18ª, caracterizado porque el agente de fijación de ácidos en un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo el hidróxido sódico.

20ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 18ª y 19ª, caracterizado por encontrarse presente un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo el metanol.

460. 21ª.- Procedimiento, según lo especificado en

003734



la reivindicación 1ª, caracterizado por aplicarse práctica-
mente tal como se ha descrito y especialmente con referencia
a los Ejemplos anteriores.

465. 22ª.- Procedimiento de obtención de nuevos
derivados de quinoleina; tal y como queda substancialmente
descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 AGO. 1955
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P.P