

267171



PATENTE DE INVENCION

Case 1332.&1342.

Memoria Descriptiva 267171

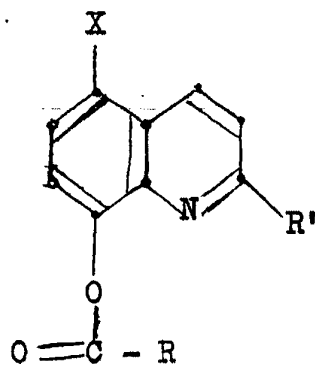
sobre:

"Procedimiento de preparación de derivados de 5-halo-  
"geno- $\alpha$   $\beta$  -benzo-piridina".

*Solicitante:* S A N D O Z, A.G., entidad suiza residente en:  
Basilea, Suiza.

Este invento se refiere a nuevos derivados de 5-halógeno- $\alpha$   $\beta$ -benzo-piridina y a un procedimiento para su preparación.

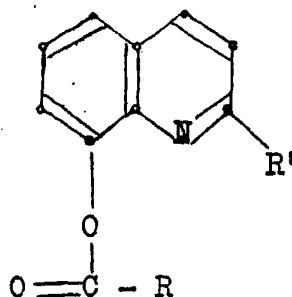
Este invento proporciona derivados de 5-halógeno- $\alpha$   $\beta$ -benzo-piridina de la fórmula general



I

5. -en la que R representa un grupo alkilo que contenga como máximo 4 átomos de carbono, un grupo fenilo, halógeno-fenilo o nitro-fenilo; R' representa H o CH<sub>3</sub>, teniendo en cuenta que cuando R' es H, R'' ha de ser un grupo fenilo, halógeno-fenilo o nitro-fenilo, y X representa un átomo de cloro- o bromo- y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte inerte, uno de los compuestos I.

10. Es invento proporciona también un primer procedimiento para la preparación de los compuestos I, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II



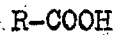
II

en la que R y R' tienen los significados anteriores, con cloro o bromo para preparar dicho compuesto I.

15. Este invento proporciona además un segundo método para preparar dichos compuestos I, caracterizado porque se esterifica 5-cloro- o 5-bromo-8-hidroxi-quinaldina o -quinolina, por reacción con un anhídrido



de ácido o un haluro de ácido, de un ácido orgánico cuyo ácido libre tiene la fórmula general III,



III

5. en la que R tiene el significado anterior, o con una mezcla de un haluro y un anhídrido de ácido del tipo indicado.

10. Debe observarse que en el primer método de este invento es posible obtener in situ el cloro o el bromo necesario para la reacción. Además, esta cloración o bromación debe realizarse a una temperatura relativamente baja, dado que la agrupación éster, es susceptible de hidrolizarse a temperaturas superiores a la del ambiente; con preferencia, ésta halogenación se realiza a una temperatura de 0 a  $-20^{\circ}\text{C}$ , ya que esto no solo reduce al mínimo cualquier tendencia del grupo éster a hidrolizarse, sino que además dá por resultado la producción del 5-cloro- o 5-bromo-éster, sin ninguna proporción apreciable de otro producto indeseado de halogenación.

15. El primer método de este invento puede aplicarse, por ejemplo, como sigue: Se hace reaccionar un compuesto II con bromo o cloro en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloruro de etileno, tricloroetileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o dimetilformamida, en presencia de un amortiguador o de un agente de fijación de ácido, por ejemplo acetato sódico, borato sódico o fosfato sódico. Después de terminarse la reacción, se eliminan por filtración cualquier amortiguador o agente de fijación de ácido sin reaccionar, que se halle presente. y las sales inorgánicas formadas du
- 20.
- 25.
- 30.

267171



- 4 -

rante la reacción; el halógeno sin reaccionar, se separa por extracción con bisulfito sódico acuoso. El aislamiento del producto I requerido, se realiza de acuerdo con métodos conocidos en esencia.

5. El segundo método de este invento puede aplicarse, por ejemplo del modo siguiente: se calienta 5-cloro- o 5-bromo-8-hidroxi-quinaldina o -quinolina, con un anhídrido de ácido cuyo ácido libre tenga la fórmula III, en presencia de un catalizador de esterificación por ejemplo ácido sulfúrico concentrado o piridina; la temperatura de calefacción preferida es de 130 á 160°C. El aislamiento del compuesto I preciso, se realiza de modo en esencia conocido.
10. Otro método específico de llevar a cabo el segundo procedimiento de este invento, utilizando un haluro de ácido (el haluro de ácido preferido es el cloruro de ácido) del cual el ácido libre tenga la fórmula III, es como sigue: la 5-cloro- o 5-bromo-8-hidroxi-quinaldina, o -quinolina, con el haluro de ácido, se disuelve o suspenden en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, cloruro de etileno, tricloro-etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o dimetil-formamida, en presencia de un agente fijador de ácido, por ejemplo piridina, trietilamina, dimetil-anilina o bicarbonato sódico. La suspensión o solución resultante se agita a continuación con o sin calefacción. La separación del compuesto I resultante se realiza de modo en esencia conocido.
15. Se llama la atención sobre el hecho de que
20. en el segundo método de este invento, es posible utili-
- 25.
- 30.

267171

- 5 -



zar para la acilación una mezcla del haluro de ácido y del anhídrido del ácido antes citado.

- Los compuestos I son bases sólidas menos solubles en agua que la 5-cloro- o 5-bromo-8-hidroxi-quinaldina o -quinolina y, por tanto, se absorben con menor facilidad. Tienen interesantes propiedades farmacodinámicas y/o son compuestos intermediarios útiles para la obtención de compuestos farmacéuticos. Son eficaces en la supresión de gérmenes patógenos y de otras causas de enfermedad.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 1 - 5-cloro-8-acetoxiquinaldina.

- Una mezcla de 19,3 g. de 5-cloro-8-oxiquinaldina (P.M. 65,5 - 66,5<sup>2</sup>), 92,5 g. de anhídrido de ácido acético y 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado se calienta durante 3 horas en un baño de aceite de 160<sup>2</sup>. Después de enfriar se vierte toda la preparación sobre 500 g. de hielo y después de fundir totalmente el hielo se recibe en 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo el material aceitoso precipitado. Esta solución cloro<sup>3</sup>rofórmica se extrae con un total de 200 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico y 100 cm<sup>3</sup> de agua, las partes acuosas se lavan ulteriormente con un total de 200 cm<sup>3</sup> de cloroformo y después de sacar en vacío las partes cloro<sup>3</sup>fórmicas reunidas sobre sulfato sódico se concentra por evaporación hasta secar. Después de recrystalizar dos veces el producto en bruto de bencina ligera se obtiene la 5-cloro-8-acetoxiquinaldina de análisis puro del punto de fusión constante 81 - 82,5<sup>2</sup>.
- 15.
- 20.
- 25.



5. A una solución de 40,7 g. de 5-cloro-8-oxiquinaldina (P.F. 65,5 - 66,5<sup>2</sup>), 17,0 cm<sup>3</sup> de piridina y 250 cm<sup>3</sup> de cloruro etilénico se gotean, agitando, a temperatura de ambiente, 29,5 g. de cloruro benzóico (P.E. 194 - 196<sup>2</sup>). La preparación se agita a continuación durante 4 horas a una temperatura del baño de 50<sup>2</sup>. Después de enfriar a temperatura de ambiente se filtra en vacío el hidrocloreto de la piridina formado, se lava a continuación con 100 cm<sup>3</sup> de benzol y el filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta secar. La 5-cloro-8-benzoxiquinaldina en bruto tiene un punto de fusión de 91 - 94<sup>2</sup>. Después de recrystalizar la substancia dos veces de tetraclorocarbono se obtiene la 5-cloro-8-benzoxiquinaldina de análisis puro con el punto de fusión constante 93 - 95<sup>2</sup>.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3 - 5-cloro-8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina.

20. A una solución de 19,3 g. de 5-cloro-8-oxiquinaldina (P.E. 65,5 - 66,5<sup>2</sup>), 10,1 g. de amina trietilica y 250 cm<sup>3</sup> de cloruro etilénico se gotean a temperatura de ambiente y agitando 19,2 g. de cloruro p-cloro-benzóico (P.E. = 97 - 100<sup>2</sup>/ 12 mm Hg). La preparación se agita a continuación durante 4 horas a una temperatura del baño de 50<sup>2</sup>. El hidrocloreto de la amina trietilica formado se filtra en vacío, se lava con 100 cm<sup>3</sup> de benzol y el filtrado se concentra en vacío por evaporación hasta secar. La 5-cloro-8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina en bruto tiene un punto de fusión de 161 - 164<sup>2</sup>. Después de recrystalizar dos veces la substancia de tetracloro-
- 25.
- 30.

20 d . . .



carbono se obtiene la 5-cloro-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina de análisis puro con el punto de fusión constante 163 - 164°.

EJEMPLO 4 - 5-cloro-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina.

5. Una suspensión de 5-cloro-8-oxiquinaldina (P.F. 65,5 - 66,5°), 10,1 g. de amina trietílica, 300 cm<sup>3</sup> de cloruro etilénico y 19,2 g. de cloruro p-nitrobenzoílico (P.F. 72°) se agita durante 4 horas a una temperatura del baño de 50°. El hidroclo-
10. ruro trietilo-amínico precipitado se filtra en vacío, se lava con 100 cm<sup>3</sup> de benzol y el filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta secar. La 5-cloro-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina en bruto tiene un punto de fusión de 177 - 181°. Después de re-
15. cristalizar dos veces la sustancia de tetracloro-carbono se obtiene la 5-cloro-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina de análisis puro con el punto de fusión constante 181 - 182°.

EJEMPLO 5 - 5-bromo-8-benzoxiquinaldina.

20. A una solución de 17,8 g. de 5-bromo-8-oxiquinaldina (P.F. 68°), 5,9 g. de piridina y 50 cm<sup>3</sup> de benzol se gotean a temperatura de ambiente 10,5 g. de cloruro benzoílico (P.F. 194 - 196°). La preparación se agita a continuación a una temperatura del baño de
25. 100° durante 3 horas al reflujo. La preparación se concentra por evaporación al vacío, se agregan 100 cm<sup>3</sup> de agua y la 5-bromo-8-benzoxiquinaldina se filtra en vacío, El material secado hasta mantener un peso constante tiene un punto de fusión de 99 - 102°. Después
30. de recrystalizar dos veces de benzol/bencina ligera



se obtiene la 5-bromo-8-benzoxiquinaldina de análisis puro con el punto de fusión constante 103 - 104°.

EJEMPLO 6 - 5-bromo-8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina.

5. A una solución de 11,9 g. de 5-bromo-8-oxi quinaldina (P.F. 68°), 7 cm<sup>3</sup> de amina trietílica y 150 cm<sup>3</sup> de cloruro etilénico se gotean a temperatura de ambiente 9,6 g. de cloruro p-clorobenzóilico (P.E. 97 - 100/12 mm. Hg). La preparación se agita a continuación a una temperatura del baño de 50° durante
10. 4 horas. El hidrocioruro trietilamínico formado se filtra en vacío, se lava con 100 cm<sup>3</sup> de benzol y el filtrado se concentra en vacío hasta secar. La 5-bromo-8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina en bruto tiene un punto de fusión de 166 - 169°. Después de recrigr
15. talizar la substancia 2 veces de tetraclorocarbono se obtiene la 5-bromo-8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina de análisis puro con el punto de fusión constante 168 - 170°.

EJEMPLO 7 - 5-bromo-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina.

20. Una suspensión de 23,8 g. de 5-bromo-8-oxi quinaldina (P.F. 68°), 7,9 g. de piridina, 250 cm<sup>3</sup> de tetraclorocarbono y 19,5 g. de cloruro p-nitrobenzóilico (P.F. 72°) se agita durante 4 horas a una temperatura interior de 50°. La preparación se filtra en
25. vacío y el hidrocioruro piridínico se lava con 100 cm<sup>3</sup> de benzol. El filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta secar. Después de recrystalizar de benzol se obtiene la 5-bromo-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina de análisis puro con el punto de fusión
30. constante 194 - 196°.

267171

- 9 -



EJEMPLO 8 - 5-cloro-8-benzoxiquinaldina.

- A una solución de 239,0 g. de 8-oxiquinaldina (P.F. 73 - 75<sup>o</sup>) en 350 cm<sup>3</sup> de piridina se agregan enfriando y agitando en porciones 328,0 g. de cloruro benzóico. Después de haber dejado la preparación reposar bajo exclusión de humedad durante 4 horas a temperatura de ambiente, se concentra la preparación en vacío a un aceite viscoso. Este se recibe en 500 cm<sup>3</sup> de cloroformo y se extrae con un total de 750 cm<sup>3</sup> de una solución de bicarbonato Sódico al 5% y a continuación con 500 cm<sup>3</sup> de agua. Las partes acuosas se lavan entonces con un total de 500 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Las partes clorofórmicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y en vacío se concentran hasta secar. La 8-benzoxiquinaldina destila a 162 - 170<sup>o</sup> / 0,08 mm. Hg. El destilado dá, después de recrystalizar dos veces de isopropanol, la 8-benzoxi-quinaldina de análisis puro con el punto de fusión constante 76 - 79<sup>o</sup>.
- A una solución de 39,5 g. de 8-benzoxiquinaldina (P. F. 76 - 79<sup>o</sup>) en 250 cm<sup>3</sup> de formamida dimetálica se introducen agitando y enfriando en un baño de hielo-sal común, 26,6 g. de cloro y a continuación se sigue agitando la preparación a temperatura de ambiente durante 1/2 hora. Después de conducir nitrógeno a través de la solución se mezcla ésta lentamente con 750 cm<sup>3</sup> de agua, precipitándose en forma cristalina el producto que primeramente se obtiene en forma viscosa. Este se filtra en vacío, y se lava con agua fría hasta que el filtrado no esté más ácido. El producto en bruto secado se recrystaliza dos veces de
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



267171

bencina ligera y dá la 5-cloro-8-benzoxiquinaldina con el punto de fusión constante 93 - 95°.

EJEMPLO 9 - 5-bromo-8-acetoxiquinaldina.

5. A una solución de 80,4 g. de 8-acetoxiquinaldina (P.F. 63 - 64°) en 750 cm<sup>3</sup> de cloroformo, en la que se han suspendido 133,0 g. de acetato sódico, anhidro, se gotean agitando y enfriando en una mezcla de hielo-sal común, durante 25 minutos 160,0 g. de bromo. La preparación se sigue agitando aún durante 2 1/2 horas a una temperatura de aproximadamente 0°, el material sólido se filtra por vacío y se lava a continuación con un total de 1,4 litros en proporciones. El filtrado se agita primeramente con un total de 1,4 litros de una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y después con 2 veces 250 cm<sup>3</sup> en total con 500 cm<sup>3</sup> de agua. Estas partes acuosas se eliminan después de lavarlas ulteriormente con 300 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Las partes cloroformicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y después se concentra en vacío hasta secar. El residuo se recristaliza dos veces de bencina ligera y se obtiene la 5-bromo-8-acetoxiquinaldina de análisis puro del punto de fusión constante 83 - 85°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 10 - 5-bromo-8-benzoxiquinaldina.

25. A una solución de 39,5 g. de 8-benzoxiquinaldina, (P.F. 76 - 79°) en 260 cm<sup>3</sup> de cloroformo, en la que se han suspendido 49,8 g. de acetato sódico anhidro, se gotean agitando y enfriando en una mezcla de hielo-sal común durante 11 minutos 60,0 g. de bromo. Después de la adición del bromo se agita la
- 30.



- preparación a una temperatura de ambiente durante 4 1/2 horas, el material sólido se filtra en vacío y se lava ulteriormente con un total de 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo. El filtrado se extrae primeramente con 180 cm<sup>3</sup> de una solución de tiosulfato sódico acuoso al 50%, después con 150 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 50 % de acetato sódico y finalmente con un total de 375 cm<sup>3</sup> de agua. Las partes acuosas se lavan ulteriormente con un total de 200 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Las partes clorofórmicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y después se concentra en vacío hasta secar. El residuo se reprecipita dos veces de bencina ligera y da la 5-bromo-8-benzoxiquinaldina con el punto de fusión constante 103 - 104°.
15. EJEMPLO 11 - 5-bromo-8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina.
- A una solución de 80,0 g. de 8-oxiquinaldina (P. F. 73 - 75°) en 320 cm<sup>3</sup> de benzol y 40,0 g. de piridina se agregan enfriando y agitando 96,3 g. de cloruro p-clorobenzóico (P.E. 97 - 100°/12 mm. Hg). Después se agita la preparación, bajo exclusión de humedad, durante 4 horas en un baño de aceite de 50°, se filtra en vacío el hidrocioruro piridinico precipitado y se lava con 150 cm<sup>3</sup> de benzol.
20. El filtrado se concentra en vacío hasta secar y el residuo se recristaliza varias veces de bencina ligera. La 8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina de análisis puro tiene el punto de fusión constante 114 - 117°.
25. A una solución de 42,7 g. de 8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina (P.F. 114 - 117°) en 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo.
- 30.



- donde se han suspendido 49,8 g. de acetato sódico anhidro, se gotean agitando y enfriando en una mezcla de hielo-sal común, durante 11 minutos, 60,0 g. de bromo. Después de la adición de bromo se agita la
5. preparación a temperatura de ambiente durante 4 1/2 horas, el material sólido se filtra en vacío y se lava ulteriormente con un total de 200 cm<sup>3</sup> de cloroformo. El filtrado se extrae primero con 150 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 50% de tiosulfato sódico, después
10. con 150 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 50 % de acetato sódico y finalmente con 125 cm<sup>3</sup> de agua. Las partes acuosas se lavan con un total de 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Las partes clorofórmicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y después se concentran por evaporación en vacío hasta secar. El residuo se recrystaliza tres veces de tetraclorocarbono y dá la 5-bromo-8-(p-clorobenzoxi)-quinaldina de análisis pro con el punto de fusión constante 168 - 170°.
- 15.

EJEMPLO 12 - 5-bromo-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina.

20. Una suspensión de 80,0 g. de 8-oxiquinaldina (P.F. 73 - 75°), 40,0 g. de piridina, 400 cm<sup>3</sup> de cloruro etilénico y 102,0 g. de cloruro p-nitrobenzoílico (P.F. 72°), se agita durante 4 horas a una temperatura del baño de 50°. Después de enfriar a temperatura de ambiente se filtra en vacío el hidrocloreuro piridínico
25. formado, se lava con 150 cm<sup>3</sup> de benzol y el filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta secar. El producto en bruto se recrystaliza repetidas veces de benzol y dá la 8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina de
30. análisis puro con el punto de fusión constante 145 -

147<sup>o</sup>.

- A una solución de 15,4 g. de 8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina (P. F. 145 - 147<sup>o</sup>) en 150 cm<sup>3</sup> de cloroformo, donde se han suspendido 16,6 g. de acetato sódico anhidro, se gotean agitando y enfriando en una mezcla de hielo-sal común, durante 8 minutos 20,0 g. de bromo. La preparación se sigue agitando durante 5 horas a temperatura de ambiente, el material sólido se filtra en vacío y se lava con 90 cm<sup>3</sup> de cloroformo. El filtrado se extrae primeramente con un total de 75 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 50 % de tiosulfato sódico, después con 55 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 50 % de acetato sódico y finalmente con un total de 75 cm<sup>3</sup> de agua. Las partes clorofórmicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y después se concentra en vacío hasta secar. El residuo se recristaliza 3 veces de benzol y dá la 5-bromo-8-(p-nitrobenzoxi)-quinaldina con el punto de fusión constante 194 - 196<sup>o</sup>.

20. EJEMPLO 13 - 5-cloro-8-benzoxiquinolina.

- Se añaden gota a gota y a la temperatura ambiente, 9,5 g. de cloruro de benzóilo (punto de ebullición 194 - 196<sup>o</sup>) a una solución de 12 g. de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (punto de fusión 124 - 125<sup>o</sup>), 5,5 g. de piridina y 150 cm<sup>3</sup> de benceno, agitándose la solución. La agitación de la mezcla de reacción, se continúa durante 4 horas en un baño a una temperatura de 90<sup>o</sup>. El cloruro de piridina que se forma, se separa en un filtro de aspiración y se lava con 100 cm<sup>3</sup> de benceno mientras el filtrado se concen-



tra a presión reducida, hasta sequedad. El producto bruto se recrystaliza dos veces en tetracloreuro de carbono, y proporciona la 5-cloro-8-benzoxiquinaldina analíticamente pura de punto de fusión constante 97 - 98,5°.

EJEMPLO 14 - 5-cloro-8-(p-clorobenzoxi)-quinolina.

A la temperatura ambiente se añaden, gota a gota, 9,4 g. de cloruro de p-cloro-benzoilo (punto de ebullición 97 - 100°/12 mm. Hg), a una solución de 9,6 g. de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (punto de fusión 124 - 125°) y 5,4 g. de trietilamina en 200<sup>3</sup> cm de benceno, mientras la solución se agita, la agitación de la mezcla de reacción se continúa durante 4 horas en un baño a 50°. El cloruro de trietilamina formado se separa en un filtro de aspiración y se lava con 100 cm<sup>3</sup> de benceno, mientras el filtrado se concentra a presión reducida, hasta la sequedad. La 5-cloro-8-(p-clorobenzoxi)-quinolina bruta, funde a 121 - 126°. Por doble recrystalización, de la substancia en tetracloreuro de carbono, se obtiene la 5-cloro-8-(p-clorobenzoxi)-quinolina analíticamente pura de punto de fusión constante 126 - 127,5°.

Ejemplo 15 - 5-cloro-8-(p-nitrobenzoxi)-quinolina.

Se agita durante 4 horas en un baño a 50°, una suspensión de 5-cloro-8-hidroxi-quinolina (punto de fusión 124 - 125°), 8 g. de piridina, 250<sup>3</sup> cm de benceno y 18,5 g. de cloruro de p-nitrobenzoilo (punto de fusión 72°). El cloruro de piridina precipitado, se separa en un filtro de as-

267171



3

piración y se lava con 100 cm de benceno, mientras el filtrado se concentra a presión reducida hasta la sequedad. El producto bruto se cristaliza primero en benceno y luego dos veces en tetracloruro de carbono, produciendo 5-cloro-8-(p-nitro-benzoxi)-quinolina analíticamente pura, de punto de fusión constante 144 - 146°.

EJEMPLO 16 - 5-bromo-8-benzoxiquinolina.

Durante 11 minutos se añaden gota a gota 60 g. de bromo a una solución agitada enfriada en una mezcla de hielo y sal, de 37,3 g. de 8-benzoxiquinolina (punto de fusión 122 - 122,5°) en 350 cm<sup>3</sup> de cloroformo, en el que se han suspendido 49,8 g. de acetato sódico anhidro. Cuando se ha añadido todo el bromo, la mezcla de reacción se agita a 20° durante 4,5 horas. A continuación se eliminan los sólidos en un filtro de aspiración y se lavan, con un total de 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo.

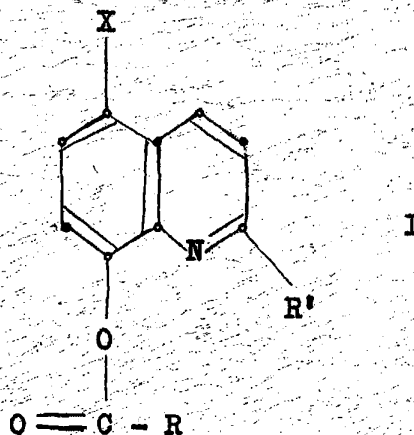
El filtrado se extrae primero con 180 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 50% de tiosulfato sódico luego con 150 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 50% de acetato sódico y, finalmente, con un total de 450 cm<sup>3</sup> de agua. Las porciones acuosas se lavan con un total de 200 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Las porciones combinadas de cloroformo se secan sobre sulfato sódico y luego se concentran a presión reducida, hasta la sequedad. El residuo se recristaliza tres veces en ciclohexano y proporciona la 5-bromo-8-benzoxiquinolina, de punto de fusión constante 117 - 119°



N O T A

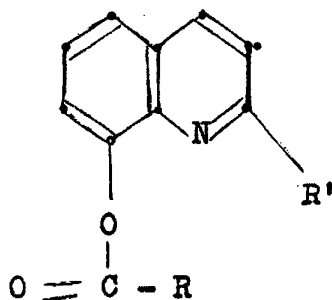
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza nº 5.181 de 6 de mayo de 1.960 y Nº 5.784/60 de 20 de mayo de 1.960, 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 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 5-HALÓGENO- $\alpha$   $\beta$  - BENZO-PIRIDINA", caracterizándose por lo siguiente.

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de 5-halógeno- $\alpha$   $\beta$  -benzo-piridina, caracterizado porque estos son de la fórmula general I





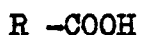
- en la que R representa un grupo alkilo que contenga como máximo 4 átomos de carbono, un grupo fenilo, halógeno-fenilo o nitro-fenilo; R' representa H o  $CH_3$ , teniendo en cuenta que cuando R' es H, R ha de ser un grupo fenilo, halógeno-fenilo o nitro-fenilo, y X representa un átomo de cloro o de bromo- y por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II



II

10. en la que R y R' tienen el significado anterior, con cloro o bromo para obtener el compuesto I mencionado.

15. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por esterificarse la 5-cloro- o 5-bromo-8-hidroxi-quinolina o -quinolina, por reacción con un anhídrido de ácido o un haluro de ácido, de un ácido orgánico cuyo ácido libre tiene la fórmula general III



III

20. en la que R tiene el significado anterior, o con una mezcla del anhídrido y del haluro de ácido citados.

- 3ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reac-

267171

- 18 -



ción se realiza a una temperatura de 0 a 20° C, inclusive.

- 4ª.- Procedimiento de preparación de derivados de 5-halógeno- $\alpha$   $\beta$ -benzo-piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.
- 5.

Esta memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 MAY 1961

S A N D O Z, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET