



294.268  
294268

**MEMORIA DESCRIPTIVA**  
que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO PARA PRE-

PARAR ESTERES ALQUILO INFERIOR DE ACIDO 6,7-DI(IN-

FERIOR) ALCOXI-4-HIDROXI-3-QUINOLINACARBOXILICO"

a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en 17 Eaton Avenue, Norwich, New York,

EE.UU.

PRIORIDAD: de las solicitudes de patentes estado-  
unidenses Nos. 242.933 del 7 Diciembre  
1962 y 272.858 del 15 Abril 1963.

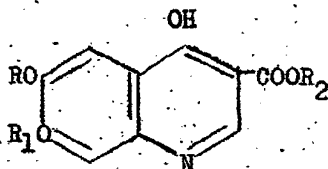
INVENTOR: Edward John Watson, Jr. de nacionali-  
dad estadounidense.

MGS.-



94268

Este invento se refiere a nuevos compuestos químicos, este res alquilo inferior de ácido 6,7-di-(inferior) alcoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxílico representado en la fórmula:



en la que R y R<sub>1</sub> representan cada una una parte del grupo que consiste de un radical alquilo inferior que contiene de dos a cuatro átomos de carbono y R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo inferior.

Se distinguen estos nuevos compuestos por su alto orden de actividad quimioterapéutica que muestran en el tratamiento de infecciones parasitarias en los animales cuando se administran en cantidades que distan mucho de ser tóxicas. Estos compuestos han constituido un éxito sorprendente administrados por vía oral en la lucha contra la coccidiosis.

La coccidiosis, una enfermedad muy común é importante en el aspecto económico de las aves de corral, se produce por una diversidad de coccidia que comprende Eimeria Tenella, Eimeria acervulina y Eimeria necatrix. Los nuevos compuestos de este invento son compuestos altamente eficaces contra tal coccidia. Cuando se añaden a una dieta equilibrada nutritivamente en una proporción aproximada desde 0.006 a poco más ó menos 0,1% en peso, y se da a pollos infectados con la coccidea, vencen la mortalidad y morbilidad corrientemente asociadas con la enfermedad coccidea y ejercen un saludable efecto en el crecimiento y aspecto de las aves.

La confección de estos nuevos compuestos en una forma que permite aplicarlos convenientemente se efectua con facilidad mediante la mezcla de los mismos en la dieta de los animales como se ha indicado anteriormente.

Se pueden combinar, si se desea, en comprimidos, cápsulas



27 FNE 1964

294268

de gelatina, suspensiones ó composiciones ó preparados similares que esten compuestos de vehículos adecuados y coadyuvantes comunes en el arte farmacéutico.

5 El método que se prefiere corrientemente para la confección de los nuevos compuestos de este invento consiste en reducir un 1,2-dialcoxi-4-nitrobenceno en presencia de un catalizador tal como el paladio-al-carbono y un disolvente tal como el etanol; adición del adecuado éster malónico dialquilalcoximetileno; por ejemplo malonato dietiloximetileno ó dimetilmtoximetileno, a la solución del producto  
10 reducido; eliminación del disolvente; y adición de un medio regulador de temperatura tal como el "Dowtherm" (R) (o medios transmisores de calor de la Dow Chemical Company) seguidos por la aplicación del calor a la mezcla.

15 Otros ésteres de alquilo inferior se pueden preparar mediante la saponificación de uno de ellos como resultado de someter el ácido formado a la reacción de Fisher-Speier ó a la de Schotten-Baumann. Sin embargo, otro método para preparar varios ésteres de alquilo inferior consiste en la transesterificación técnica por la cual una mitad de alcohol se cambia por otra.

20 Con el fin de que este invento pueda ser completamente útil y comprendido por los especializados en el arte, se describe brevemente un método específico para preparar sus compuestos:

EJEMPLO I

Etilo 6,7-Dietoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato

25 Se coloca 1,2-Dietoxi-4-Nitrobenceno (30 g., 0,142 mol gramo) en una botella de pared gruesa con 3 g. de 5% paladio-al-carbono y 130 ml. de etanol. En una hora se absorbe 38,5 psig. (=presión manométrica de una libra por pulgada cuadrada) de hidrógeno (en teoría 36,2). Se filtra del todo el catalizador y se lava con una pequeña cantidad  
30 de etanol.

27 FNE 196  
94268

Se coloca en un matraz de tres golletes, de 1 litro, la citada solución de alcohol y se añaden 30 gramos (0,142 mol gramo) de malonato dietiltoximetileno. Burbujea el nitrógeno a través de la mezcla, que se calienta al baño de vapor para destilar completamente el etanol. Después de esto se añade 300 ml. de "Dowtherm A" y se eleva la temperatura rápidamente a 250°C. mediante camiseta de calentamiento. Se deja hervir a reflujo la mezcla durante 30-40 minutos y se deja entonces que se enfríe la solución. Se filtran los cristales que se forman y se lavan con hexano. Se obtienen 18,6 g. (61% de rendimiento); punto de fusión 275-280°C; de éster de ácido etílico 6,7-dietoxi-4-hidroxi-3-quinolina carboxílico.

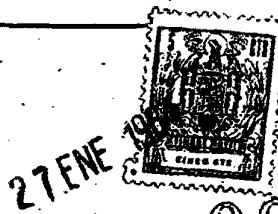
Calc. para	$C_{16}H_{19}NO_5$	C	H	N
Hallado:		62,94	6,27	4,59
		62,68	6,25	4,94

EJEMPLO II

Etilo 6,7-dibutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato

Se pone en una botella de pared gruesa 29,48 g (0,11 mol gramo) de 1,2-dibutoxi-4-nitrobenceno, 200 ml. de etanol y 3 g. de paladio-al-carbono.

La absorción teórica del hidrógeno en la reducción de esta mezcla en un aparato Parr se efectúa en una hora (30 psig.). Se repite la reducción con una cantidad igual de un compuesto nitroso. Se combina el material reducido, se filtra y se lava el catalizador con etanol. Se pone el filtrado en un matraz de tres golletes, de 1 litro junto con 47,5 g. de malonato dietiltoximetileno. Se calienta la mezcla al baño de vapor y se elimina el etanol por destilación. Se añade "Dowtherm A" (600 ml) y se calienta rápidamente la mezcla para hervirla a reflujo (250°C). Después de hacer hervir la mezcla a reflujo durante 40 minutos se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se añade hexano. Se filtra el precipitado cristalino y se lava con hexano. Se obtiene un 29% de ren



294268

dimiento de etilo crudo 6,7-dibutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato (22,76 g.) (punto de fusión 260-285° C.).

Esto se puede volver a cristalizar partiendo del dimetilformamida utilizando, si se desea, carbón vegetal, para rendir 19% de etilo 6,7-dibutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato que tiene un punto de fusión de 279-284° C.

Calc. para	$C_{20}H_{27}NO_5$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hallado:		66,46	7,53	3,87
		66,36	7,42	3,70

EJEMPLO III

Etilo 6,7-dipropoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato

Se pone en una botella de pared gruesa 38 g. (0,16 mol gramo) de 1,2-dipropoxi-4-nitrobenceno, 200 ml de etanol y 3 g. de 5% de paladio-al-carbono. Se hidrogena la mezcla en un aparato Parr para dar una absorción de hidrógeno de 41 psig. (teóricamente 42 psig), Se repite esto hasta que ha sido reducido un total de 172 g. (0,72 mol gramo) del compuesto nitroso. Se filtra completamente el catalizador y se combinan los filtrados de etanol para la siguiente operación.

Se mezcla la solución de etanol con malonato dietiletoximetileno (0,72 mol gramo) y se elimina el alcohol por destilación al baño de vapor. Se continua calentando durante 3 horas. Se añade "Dowtherm A" (750 ml) y se calienta rapidamente la mezcla para hervirla a reflujo. Se hace hervir a reflujo durante 30 minutos la solución y se deja enfriar. Se filtra el precipitado cristalino y se lava con hexano. El rendimiento de la titulación del compuesto es de 96 g. (40% de rendimiento del compuesto nitroso). Se puede volver a cristalizar partiendo de dimetilformamida (punto de fusión 271-273°C)

Calc. para	$C_{18}H_{23}NO_5$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hallado:		64,85	6,95	4,20
		64,70	6,80	4,43
		64,63	6,64	4,41



27 EN

294268

EJEMPLO IV

Metilo 6,7-dietoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato

5 A. Se pone en un matraz de 1 litro el éster del Ejemplo 1,73 g. (0,24 mol gramo), y 300 ml. de 10% de solución de hidróxido sódico. Se hierve a reflujo la mezcla durante 2½ horas. Se añade carbon vegetal y se filtra caliente la mezcla. Se deja entonces enfriar. Se acidifica (o acidula) la mezcla con 200 ml. aproximadamente de ácido clorhídrico de 1:1 (100 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua). Se forma un precipitado de color crema. Se filtra este, se lava con agua y se deja secar durante toda la noche a 110°C. De esta forma se obtiene ácido 6,7-dietoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxílico, punto de fusión 265-273°C. Este se puede volver a cristalizar partiendo del dimetilformamida para dar un punto de fusión de 266-269°C.

10 Se añade a 56 g. (0,2 mol gramo) del ácido suspendido en 1500 ml de benceno 15 ml. (0,2 mol gramo) de cloruro de tionilo agitando. Se calienta la mezcla hirviéndola a reflujo y agitándola durante 8½ horas hasta que no se desprende mas gas ClH. Después de un ligero enfriamiento, se recoge el sólido y se lava bien con benceno y después con éter, arrojando un rendimiento de 56 g. (94,7%) de cloruro de ácido punto de fusión 260°C.

15 Se calienta una suspensión de 54,5 g. (0,185 mol gramo) del cloruro de ácido en 1500 ml. de metanol hirviéndola a reflujo en el baño de vapor durante 5½ horas.

20 Se filtra caliente la mezcla de la reacción y se enfría el filtrado. Se filtra el sólido que se separa y se lava con éter; peso 13 g. Se obtiene más sólido al añadir agua al filtrado original que se recoge y se seca. Se obtiene un total aproximado de 50 g. (93%) de producto crudo. La recrystalización de 3 litros de dimetilformamida y carbón vegetal da 35,0 g. de metilo 6,7-dietoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato que funde a 276,5-278,5° C.

25

30



2712 4268

Calc. para	$C_{15}H_{17}NO_5$ :	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
		61,80	5,83	4,81
Hallado:		61,64	5,93	4,95

5 B. Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 7 días 6,1 g. (0,02 mol gramo) del compuesto del ejemplo I en 700 ml. de metanol y una pequeña cantidad de ácido sulfónico p-tolueno. Se filtra caliente la mezcla de la reacción y se lava el sólido con éter y se seca para que dé 2,3 g. de compuesto titulado, punto de fusión 275-278°C. Se puede obtener mediante la concentración de la mezcla de la reacción original un sólido adicional de 2,2 g. La cantidad total del compuesto titulado es de 4,5 gramos. (77,6%).

EJEMPLO V

Etilo 6,7-diisopropoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato

A. o-Diisopropoxibenceno

15 Se pasa una corriente lenta de nitrógeno a través de una solución de 220 g. (2 mol gramo) de catecol en 900 ml. de alcohol en un matraz de 3 golletes, de 3 litros provisto de agitador, condensador de reflujo, tunel cuenta-gotas y entrada de nitrógeno. Después de agitarse durante unos minutos, se añade 160 g. (4 mol gramo) de hidróxido sódico y se continúa agitando hasta que practicamente se ha disuelto todo el hidróxido sódico. Se añade a la agitada y gruesa suspensión 750 g. (6 mol gramo) de 2-bromopropano sobre un período de dos horas, manteniendo un suave hervor a reflujo por medio de un baño de vapor.

25 Después de la adición, se corta el paso del nitrógeno y se continúa el hervor a reflujo durante 18 horas. Se enfría la mezcla completamente y se filtra el bromuro sódico lavándose con alcohol. Se concentra in vacuo el filtrado y los lavados combinados hasta que se ha eliminado tanto alcohol como sea posible. Se elimina una nueva cantidad de bromuro sódico que se separa durante la concentración; se obtuvo un total de 390 g de bromuro sódico (95% de calcinado).

30



Se disuelve el residuo oleoso en 500 ml. de éter y se extrae con 4 partes de 200 ml. de 10% de una solución de hidróxido sódico, después con dos partes de 100 ml. de agua.

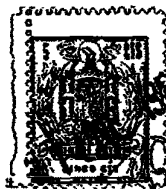
La solución de éter se seca sobre sulfato magnésico y se concentra, primero a presión atmosférica y después in vacuo, en un aceite de color ambar que pesa 182 gramos (47% en teoría para diisopropoxibenceno).

B. 1.2-Diisopropoxi-4-nitrobenceno

Se añade a gotas o-Diisopropoxibenceno (140 g. 0,72 mol gramo) a una solución agitada de 90 ml. de ácido nítrico concentrado en 90 ml. de agua por mas de una hora. Se mantiene la temperatura a 20-25°C mediante la aplicación intermitente de un baño de hielo. Se continúa agitando hasta que ha cesado toda la reacción exotérmica. Se diluye la mezcla de la reacción con un volumen igual de hielo derretido y se extrae el producto oscuro, aceitoso con tres partes de 250 ml. de cloroformo. Se lavan los extractos totales del cloroformo con partes iguales de 100 ml. de agua y se secan sobre sulfato megnésico. Se añade un volumen igual de tetracloruro de carbono y se vierte esta solución sobre una columna de alúmina de 60 por 600 mm. (Merck 71707; aproximadamente 3,5 lbs.). Se lava la columna por medio de una corriente mezclada de partes iguales de cloroformo y tetracloruro de carbono a una velocidad de corriente de 30 ml. por minuto. Después de recogerse aproximadamente 3 litros de solución amarilla, el eluato se hizo casi incoloro, quedando en la parte superior una zona parda oscura. La concentración del eluato amarillo in vacuo da 100 g. (58%) del compuesto nitroso titulado como aceite amarillo.

C. Etilo 6,7-diisopropoxi-4-hidroxi-3-guánolincarboxilato

Se hidrogena una porción de 20 g. (0,084 mol gramo) de 1,2 diisopropoxi-4-nitrobenceno sobre 2 gr. de catalizador de 10% de carbón vegetal-paladio en 200 ml. de alcohol a una presión inicial de 40



4268

libras por pulgada cuadrada. Cesa la reducción después de una baja de presión de 23 libras. (87% calcinado) en 30 minutos. Se filtra el catalizador, se añaden 18 g (0,084 mol gramo) de malonato de dietiletoximetileno y se calienta la solución hirviéndola a reflujo durante 2 horas. El residuo color ambar, oleoso que queda después de la cristalización del alcohol in vacuo se añade a 900 ml. de "Dowtherm A" a unos 245° C. Se hierve esta solución durante 30 minutos, luego se deja enfriar durante toda la noche. Se filtra el producto crudo, se lava con "Dowtherm" después con benceno y se seca a 80°C; se obtiene 9,7 gramos (35%) del compuesto titulado como cristales amarillos oscuros a la luz, punto de fusión 220-228°C. La recristalización partiendo del dimetilformamida da 6,4 gramos de cristales blancos, punto de fusión 233-234°C.

Calc. para	$C_{18}H_{23}NO_5$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hallado:		64,85	6,95	4,20
		64,53	6,94	4,37

EJEMPLO VI

Metilo 6,7-diisopropoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato

Se hidrogena una muestra de 25 gramos (0,11 mol gramo) de 1,2-diisopropoxi-4-nitrobenceno (Ejemplo V, B.) sobre 4 gramos de catalizador de 5% de carbono vegetal-paladio que contiene 50% de agua en 200 ml. de alcohol a una presión inicial de 40 psi (libras por pulgada cuadrada). Cesa la reacción después de una baja de presión de 23 libras (87% de calcinado) en 30 minutos. Se filtra el catalizador y se añade a los filtrados combinados de dos reducciones similares 38 gramos (0,22 mol gramo) de malonato dimetilmtoximetileno en 200 ml. de alcohol. Se calienta esta solución haciéndola hervir a reflujo durante 1- horas y después se concentra in vacuo hasta hacerse un residuo viscoso.

Se calienta este residuo en un baño de vapor y se añade a 1400 ml. de "Dowtherm A" precalentado a 245°C. Se hierve la solución durante 20 minutos; luego se deja enfriar. Se filtra el producto crudo,



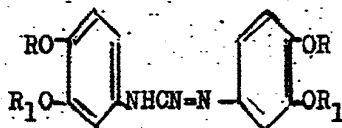
se lava con "Dowtherm", despues con acetona y se seca al aire; se obtiene 25 gramos (40%) del compuesto titulado, punto de fusión 244-252° C.

La recrystalización de 52 gramos de este producto partiendo de 550 ml. de dimetilformamida dá 43 gramos de cristales blancos, punto de fusión 253-256°C.

Calc. para $C_{17}H_{21}NO_5$ :	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hallado:	63,93	6,63	4,39
	64,03	6,52	4,53

Serán completamente evidentes a los especializados en el arte los nuevos métodos para el preparado de los valiosos coccidiostatos de este invento, puesto que la química comprendida en la síntesis de los compuestos de quinolina ha proporcionado medios por los que se pueden llegar a las deseadas configuraciones estructurales por medio de la adecuada selección y adaptación de las condiciones de reacción para asegurar mediante numerosas sucesiones unos grupos reactivos situados de tal forma que estén sujetos a asegurar el producto final mediante el desplazamiento, cierre anular ó mecanismo de intercambios. Ilustrativos de tales síntesis que llevan a la producción de este nuevos compuestos son los siguientes:

A. La formulación de una dialcoxianilina para producir una base de Schiff de la estructura general:



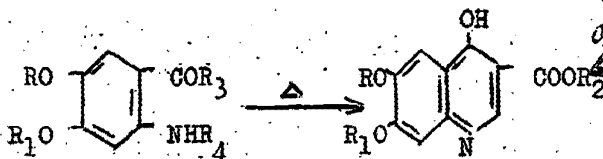
en la que R y R<sub>1</sub> tienen el valor significativo atribuido anteriormente seguido por reacción por un malonato dialquilo ó amida malónica:

B. La modificación de la bien conocida síntesis de quinolina de Camps (Ber. 32:3228 (1899) mediante el uso de anilinas dialoxi substituidas y en la que se efectua el cierre anular de acuerdo con los procedimientos normales; por ejemplo, de acuerdo con el siguiente



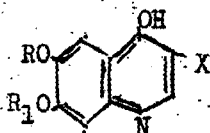
279  
294268

esquema:



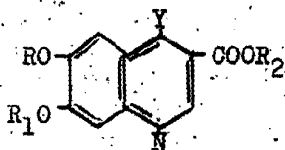
5  
en el que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el valor significativo previamente asignado, R<sub>3</sub> es un alcoxi-carbonilmetilo o un formilo sustituido por el grupo alcoxi-carbonilmetilo, y R<sub>4</sub> es hidrógeno ó formilo;

C. La producción de ácidos 3-quinolinacarboxílicos mediante la realización de la carboxilación de un compuesto de fórmula:



10  
en la que R y R<sub>1</sub> tienen el valor significativo previamente asignado y X es un radical susceptible de conversión al grupo carboxílico; por ejemplo, alcóxido carbonilo por medio de la descarbonilización; nitrilo alcóxicarbonilo, carbamilo, halocarbonilo por medio de la hidrólisis; alquilo hidroxialquilo, formilo, alquilcarbonilo por medio de la oxidación; y halo e hidrógeno mediante tratamiento con dióxido de carbono en presencia de un catalizador tal como el litio; seguido por esterificación;

20 D. El intercambio de un grupo funcional en un compuesto de fórmula:



25 en el que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el valor significativo previamente asignado y Y es un grupo funcional rápidamente intercambiado por hidróxilo tal como amino, halo, ácido sulfónico, alquilmercapto y alquilsulfonilo; y.

E. Deshidrogenación de las correspondientes quinolinas parcialmente hidrogenadas.

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita recae-



294268

rá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Método para preparar ésteres alquilo inferior de ácido 6,7-di(inferior)alcoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxílico que comprende las operaciones de (1) reducir un 1,2-di(inferior) alcoxi-4-nitrobenceno ó un 1,2-dietoxi-4-nitrobenceno; (2) poner en contacto el primer producto de reducción de (1) con un malonato di(inferior)alquilo (inferior) alcoxi metileno ó poner en contacto el segundo producto de reducción de (1) con malonato dietil-etoximetileno en presencia de un medio regulador de calor; y (3) calentar la mezcla.

10 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "METODO PARA PREPARAR ESTERES ALQUILO INFERIOR DE ACIDO 6,7-DI(INFERIOR) ALCOXI-4-HIDROXI-3-QUINOLINACARBOXILICO".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Diciembre de 1.963

ALFONSO UNGRIA  
P.P.

5

10

15

20

25

30