

3 0646<sup>6</sup>



306466

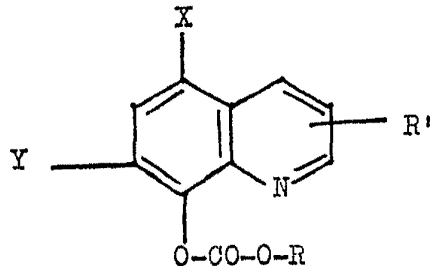
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES DE 8-HIDROXIQUINOLEINAS SUBSTITUIDAS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de 8-hidroxiquinoleinas substituidas de la fórmula general



así como de sus sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

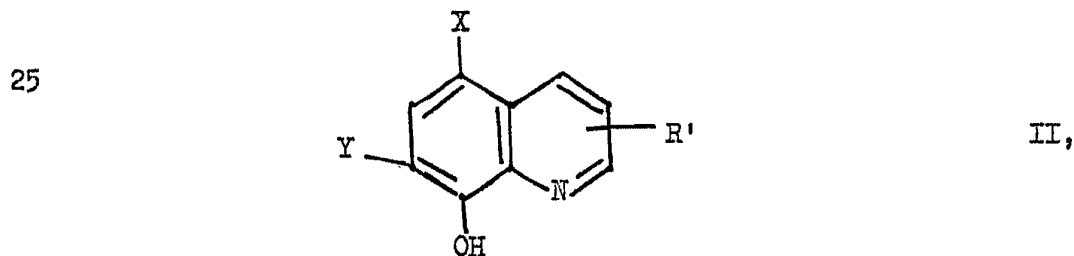
3 06 466



10 En la fórmula anterior, representan R un resto de hidrocar-  
 buro alifático saturado o sin saturar, de cadena recta o de cade-  
 na ramificada, con 1-12 átomos de carbono, que puede eventualmente  
 llevar como substituyentes átomos de halógeno, grupos nitro, hidro  
 xilo, aciloxi, alcoxi, ariloxi o alquiltio, un resto de cicloal  
 15 quilo un resto de arilo o de aralquilo, pudiendo llevar ambos en  
 el anillo aromático, como substituyentes, átomos de halógeno,  
 grupos nitro, hidroxilo, alquilo o alcoxi, un resto de furilo o  
 de furilmetilo eventualmente hidrogenado, un resto de piridilo o  
 de piridilalquilo, R' un átomo de hidrógeno o un resto inferior  
 de alquilo, X un átomo de halógeno o el grupo nitro, e Y un átomo  
 20 de hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro.

Según la invención, se obtienen los nuevos compuestos por  
 métodos corrientes. Los procedimientos siguientes dieron los me-  
 jores rendimientos:

1. Reacción de una 8-hidroxiquinoleina de la fórmula



30 donde R', X e Y tienen los significados anteriormente indicados,  
 con un éster de ácido carbónico halogenado de la fórmula



35 donde R tiene los significados anteriormente indicados y Hal re-  
 presenta cloro o bromo. La reacción se inicia convenientemente  
 con enfriamiento y se concluye a temperatura ambiente o a tem-  
 peraturas moderadamente elevadas, verificándose en presencia de

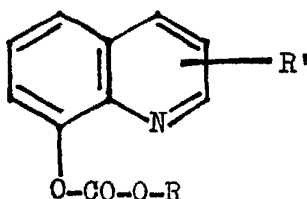
3 06 466



una sustancia neutralizante del hidrácido de halógeno y preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. Como sustancias neutralizadoras del hidrácido de halógeno, pueden emplearse bases inorgánicas u orgánicas terciarias, por ejemplo hidróxido de potasio, trietilamina o piridina; como disolventes inertes son de considerar, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos o tetrahidrofurano. Si, como sustancia neutralizadora del hidrácido de halógeno, se emplea una base orgánica terciaria, puede también emplearse como disolvente un exceso de dicha base.

2. Para la obtención de compuestos de la fórmula I, donde X e Y representan átomos de halógeno:

Halogenación de un quinoleil-(8)-carbonato de la fórmula



IV

donde R y R' tienen los significados indicados anteriormente. Se ejecuta la reacción en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en un hidrocarburo halogenado o en ácido acético glacial, y convenientemente a temperatura ambiente o con enfriamiento.

Cada mol del compuesto de la fórmula IV se emplean convenientemente 2 moles o un pequeño exceso del medio de halogenación, como cloro o bromo. Los cloruros o bromuros que se forman en principio pueden ser aislados directamente o transformados de manera conocida en las bases libres.

Los compuestos de la fórmula II empleados como materias primas para el procedimiento 1 son conocidos por la bibliografía y los compuestos empleados como materias primas para el procedimiento 2, de la fórmula IV, son también conocidos o pueden ob-

3 06 466

1 1 MAR



65 tenerse análogamente a procedimientos conocidos, por ejemplo  
por el procedimiento de la Patente estadounidense 3.031.373.  
Los compuestos obtenidos por el procedimiento 1 o 2 pueden,  
si así se desea, ser transformados por métodos corrientes en  
sus sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

70 Los nuevos compuestos poseen una excelente eficacia bacte-  
riostática y fungistática, superando en este sentido de manera  
considerable y sorprendente los ésteres hasta aquí conocidos de  
la 8-hidroxiquinoleína. Es de hacer resaltar particularmente su  
buena eficacia contra la levadura *Candida albicans*, difícil de  
combatir, y contra el *Aspergillus niger*, la *Escherichia coli* y  
75 el *Streptococcus aronson*. Además, son eficaces como molusquici-  
das, por ejemplo contra el *Australorbis glabratus* en una concen-  
tración de 1:1.000.000, mientras que los compuestos conocidos  
no poseen absolutamente ninguna acción molusquicida.

80 Una ventaja especial de los nuevos compuestos está consti-  
tuída por su buena estabilidad a la saponificación, y además  
son incoloros, inodoros y bien tolerados por la piel, de modo  
que son adecuados particularmente como adición desinfectante a  
tinturas, productos para rociar, aguas para el enjuague de la  
boca y similares.

85 Los ejemplos siguientes tienen que explicar más detallada-  
mente la invención, sin limitarla:

Ejemplo 1

Etil-5-cloroquinoleil-(8)-carbonato

90 Se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de benceno 9,0 g (0,05 mol) de 5-  
cloro-8-hidroxiquinoleína. A la solución a la que se han añadido  
5,5 g (0,055 mol) de trietilamina y enfriado a 0° C. se le añaden  
gota a gota, a +3 hasta +8° C., 6,0 g (0,055 mol) de éster

3 06 466

11 MAR



95 etílico de ácido clorofórmico. Se agita otros 30 minutos con enfriamiento con hielo y 3 horas a 20° C., se separa mediante filtración el clorhidrato de trietilamina, se seca el filtra- do sobre sulfato sódico y se concentra a una temperatura de baño de 40°C. con vacío. Rendimiento 11,5 g (95% del teórico) de residuo cristalino. Punto de fusión 79,5 - 80,5° C. (previa recristalización en ligroína).

100 Ejemplo 2

Isopropil-5,7-dibromoquinoleil-(8)7-carbonato

A una solución de 15,1 g (0,05 mol) de 5,7-dibromo-8-hidroxiquinoleína y 5,5 g (0,055 mol) de trietilamina en 300 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota, agitando, 6,74 g (0,055 mol) de éster isopropílico de ácido clorofórmico. La temperatura interna es mantenida, mediante enfriamiento en caso necesario a 20° C. A continuación, se agita la mezcla otras 3 horas a 20° C., luego 3 horas a 50° C., dejándose reposar durante la noche a temperatura ambiente. Previa filtración del clorhidrato de trietilamina, se concentra con vacío a 40° C. obteniendo 16,8 g (89%) de producto cristalino. Punto de fusión 120-121° C. (previa recristalización en ligroína).

Ejemplo 3

Metil-5-cloro-7-nitroquinoleil-(8)7-carbonato

115 Se transforman 11,2 g (0,05 mol) de 5-cloro-7-nitro-8-hidroxiquinoleína en 200 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, de la manera descrita en el Ejemplo 2, con 5,5 g (0,055 mol) de trietilamina y 5,2 g (0,055 mol) de éster metílico de ácido clorofórmico. Se agita la mezcla durante 6 horas a 20° C.; se filtra y se concentra con vacío. Quedan 12,2 g (90% de la teoría) de metil-5-cloro-7-nitroquinoleil-(8)-carbonato. Punto de fusión 130-132° C. (previa recristalización en ligroína).



3 06466

1 1 MAR 1957

Ejemplo 4

p-clorofenil-5,7-dicloroquinoleil-(8)7-carbonato

125           Se añaden gota a gota, agitando, a +5° C., a una solución  
de 10,7 g (0,05 mol) 5,7-dicloroquinoleina y 5,5 g (0,055 mol)  
de trietilamina en 200 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, 10,6 g (0,055  
mol) de éster p-clorofenílico de ácido clorofórmico. Se sigue  
agitando durante 1 hora a 20° C. y 24 horas a 40° C. Se seca  
130 durante corto tiempo sobre sulfato sódico la solución filtrada  
y se concentra en vacío obteniendo un aceite parduzco que, me-  
diante solución en 120 cm<sup>3</sup> de ligroína hirviendo, produce con  
adición de carbón y mediante filtración y enfriamiento 14 g de  
éster cristalino (78% de la teoría). Punto de fusión 96° C.  
135 (previa ulterior recristalización en ligroína).

Por el procedimiento de los Ejemplos 1 a 4, se obtuvieron también los compuestos siguientes:

- |     |   |                    |
|-----|---|--------------------|
|     | 5. metil- <u>5</u> -cloroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato                | P.f. 89-90° C.     |
| 140 | 6. beta-cloroetil- <u>5</u> -cloroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato       | P.f. 76-77,5° C.   |
|     | 7. isopropil- <u>5</u> -cloroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato            | P.f. 60,5-61,5° C. |
|     | 8. metil- <u>5</u> ,7-dibromoquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato            | P.f. 108° C.       |
| 145 | 9. etil- <u>5</u> ,7-dibromoquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato             | P.f. 109° C.       |
|     | 10. etil- <u>5</u> -cloro-7-nitroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato        | P.f. 104° C.       |
| 150 | 11. isopropil- <u>5</u> -cloro-7-nitroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato   | P.f. 104,5-106° C. |
|     | 12. metil- <u>5</u> ,7-dicloroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato           | P.f. 93-94,5° C.   |
|     | 13. etil- <u>5</u> ,7-dicloroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato            | P.f. 93° C.        |
| 155 | 14. beta-metoxietil- <u>5</u> ,7-dicloroquinoleil-(8) <u>7</u> -carbonato | P.f. 105-106° C.   |

3 06 466

11 MAR.



15. n-dodecil- $\zeta$ 5,7-dicloroquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato; aceite no destilable.

Ejemplo 16

160 Clorhidrato de etil- $\zeta$ 5,7-dicloro-quinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato

Se satura con HCl gaseoso seco una solución de 1 g de etil- $\zeta$ 5,7-dicloroquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato en 20 cm<sup>3</sup> de benceno absoluto. Añadiendo con cuidado 60 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo, precipita el clorhidrato en forma de polvo cristalino incoloro. Punto de fusión 123-125° C.

Ejemplo 17

Dicloroacetato de etil- $\zeta$ 5,7-dibromoquinolil-(8) $\gamma$ -carbonato

170 Se calienta durante 1 hora a 30°C. una solución de 3,75 g (0,01 mol) de etil- $\zeta$ 5,7-dibromoquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato en 20 cm<sup>3</sup> de benceno con 1,35 g (0,01 mol + 5%) de ácido dicloroacético. Previa concentración en vacío, queda un aceite que se ha cristalizado completamente a las 24 horas. Previa recristalización en ligroína, se obtienen 3,4 g de cristales incoloros de punto de fusión 81-83° C.

175 Por el procedimiento de los Ejemplos 1 a 4, se obtuvieron también los compuestos siguientes:

Ejemplo 18

Ciclohexil- $\zeta$ 5,7-dicloroquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato P.f. 72-73° C.

Ejemplo 19

180 Ciclohexil- $\zeta$ 5,7-dibromoquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato P.f. 92-93° C.

Ejemplo 20

n-butil- $\zeta$ 5-cloroquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato P.f. 75,5° C.

Ejemplo 21

Bencil- $\zeta$ 5,7-dibromoquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato P.f. 109° C.

185 Ejemplo 22

Alil- $\zeta$ 5,7-dibromoquinoleil-(8) $\gamma$ -carbonato P.f. 75,5° C.

3 06466

11 MAR

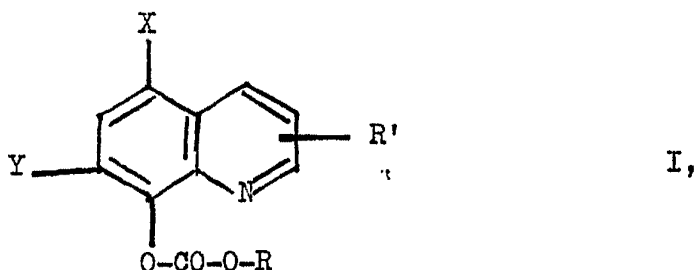


Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el  
 28 de Noviembre de 1.963 bajo el número T 25 155 IVd/12p, se  
 acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-  
 bre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de  
 la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de 8-hidroxi  
 quinoleinas de la fórmula

195



200

205

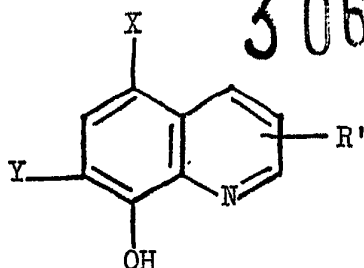
210

donde R representa un resto de hidrocarburo alifático saturado o  
 sin saturar, de cadena recta o ramificada, con 1-12 átomos de car-  
 bono - que puede eventualmente llevar como sustituyentes átomos  
 de halógeno, grupos nitro, hidroxilo, aciloxi, alcoxi, ariloxi  
 o alquil - o un resto de cicloalquilo, un resto de arilo o de  
 aralquilo, que pueden llevar ambos eventualmente en el anillo  
 aromático, como sustituyentes, átomos de halógeno, restos de ni-  
 tro, de hidroxilo, de alquilo o de alcoxi, un resto de furilo o  
 de furilmetilo eventualmente hidrogenado, un resto de piridilo o  
 de piridilalquilo, R' un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo in-  
 ferior, X un átomo de halógeno o el grupo nitro, e Y un átomo de  
 hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro, caracterizado por 1)  
 transformarse, preferiblemente en un disolvente inerte, en presen-  
 cia de una sustancia neutralizadora del hidrácido de halógeno,  
 un 8-hidroxiquinoleina de la fórmula

3 0 6 4 6 6



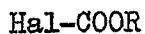
215



II

donde R tiene los significados anteriormente citados y  
 donde R', X e Y tiene los significados anteriormente indicados,  
 con un éster de ácido carbónico halogenado de la fórmula

220

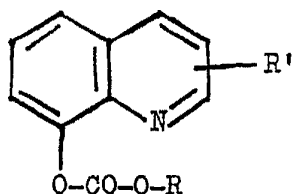


III

donde R tiene los significados anteriormente indicados y Hal re-  
 presenta cloro o bromo, o, 2).

para la obtención de compuestos de la fórmula I, donde X e Y re-  
 presentan átomos de halógeno, halogenarse en un disolvente inerte  
 un quinoileil-(8)-carbonato de la fórmula

225



IV

230

donde R y R' tienen los significados anteriormente indicados, y  
 transformarse eventualmente a continuación el compuesto obtenido,  
 por métodos corrientes, en sus sales ácidas de adición con un  
 ácido inorgánico u orgánico.

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES DE 8-HIDROXI  
 QUINOLEINAS SUSTITUIDAS.

235

Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografía-  
 das por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 26 de Noviembre de 1.964