



30 6967

PATENTE DE INVENCION  
=====

Case 1894. 37/ST/MK.

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  
COMPUESTOS HETEROCICLICOS".

---

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en BASILEA,  
Suiza.

---

La presente invención se refiere a un  
procedimiento para la obtencion de nuevos compues-  
tos de fórmula general I, (ver página de fórmulas)  
donde  $R_1$  significa hidrógeno o el grupo metílico  
5. y  $R_2$  un resto alquílico, arílico o aralquílico

30 6967



y X é Y son cada uno cloro, bromo o yodo, pudiendo X e Y ser iguales o distintos.

- De acuerdo con la presente invencion, los compuestos de fórmula general I y sus sales se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general II, (ver página de fórmulas), donde R<sub>1</sub>, X e Y tienen el significado arriba indicado, con un éster del ácido halógeno-fórmico de fórmula general III, (ver página de fórmulas), donde Hal es cloro o bromo y R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado, y en caso dado los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en forma en sí conocida, se transforman en sus sales de adición de ácido.
- 5.
- 10.

- El procedimiento se puede efectuar por ejemplo dejando reaccionar un compuesto de fórmula general II, ventajosamente en presencia de un medio ligador de ácido, con un éster del ácido halógeno-fórmico de fórmula general III, a temperatura más elevada, en un disolvente orgánico inerte, anhidro, por ejemplo, en un hidrocarburo de la serie benzólica, de la mezcla de reacción, así obtenida, se aísla el producto final deseado según métodos ya conocidos, y se limpia y, en caso dado, mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos se transforma en sus sales.
- 15.
- 20.

- Sin embargo, a una suspensión de sales alcalinas del compuesto de fórmula general II, en un disolvente orgánico inerte se puede gotear directa-
- 25.



mente un éster de ácido halógeno-fórmico de fórmula general III, y calentar la mezcla de reacción a continuación hasta hervir.

5. Como compuestos de partida de fórmula general II se pueden emplear por ejemplo, 5,7-dicloro-, 5,7-dibromo-, 5-cloro-7-bromo- ó 5-bromo-7-cloro-8-hidroxi-quinaldina o las correspondientes 8-hidroxi-quinolinas.

10. Como éster del ácido halógeno-fórmico de fórmula general III entran en consideración por ejemplo, el éster del ácido cloro-ó bromo-fórmico de metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico, hexanol, 2-etil-hexanol, fenol o alcohol bencílico.

15. Los compuestos obtenidos según la presente invención, de fórmula general I, son bases amorfas o cristalinas a temperatura ambiente, que con ácidos inorgánicos ú orgánicos forman sales estables, cristalinas a temperatura ambiente. Tales sales son por ejemplo, aquellas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, ó con ácidos orgánicos tales como el ácido fumárico, maleínico, ácido tártrico, ácido metanosulfónico, ácido naftalin-1,5-disulfónico, etc.

25. La utilidad de los compuestos de fórmula I obtenidos según el procedimiento de la presente invención consiste en su eficacia contra distintos microorganismos, bacterias, amibas y protozoos, así

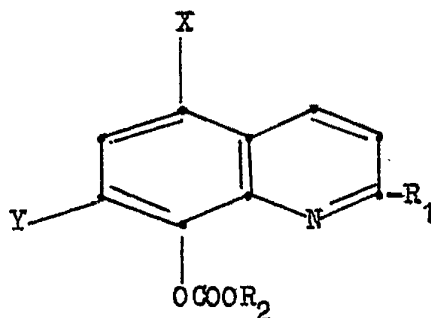
10 DIC 1957

306967

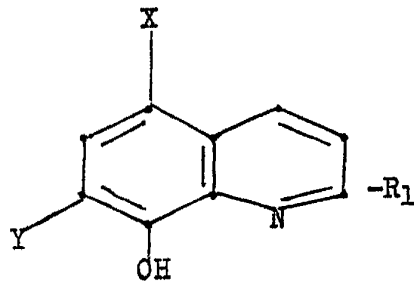
como contra hongos patógenos. Por lo tanto se pueden emplear tanto terapéuticamente como bactericidas y amibocidas, así como también para la desinfección técnica.

5. Los compuestos se pueden emplear como medicamentos sólo ó en forma de medicamentos correspondiente para aplicación enteral o parental. Para la obtención de medicamentos adecuados se administran con materiales auxiliares inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ejemplo, para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido estearínico, etc.; para polvos: materiales indiferentes tales como talco, aerosil y en pequeñas cantidades estearato de magnesio. Además los preparados pueden contener medios adecuados para la conservación, estabilización, humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromatizantes, etc.
- 10.
- 15.

20. En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, pero que de ninguna forma limitan el alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en centígrados. Los puntos de fusión están corregidos.

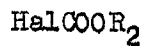


I



II

5.



III

10.

EJEMPLO 1 Metil-(5,7-dibromo-quinolil-8)-carbonato

A una solución hirviendo de 40,0 g de 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina (P.F. 195-197°) en 170 cm<sup>3</sup> de xilol se gotea, agitando, durante  $\frac{1}{4}$  hora, una solución de 15,0 g de éster metílico del ácido cloro-fórmico (P.E. 71,4°) en 20 cm<sup>3</sup> de xilol y la mezcla de reacción se calienta durante otras 3 horas hasta hervir. Después de enfriar se diluye con 200 cm<sup>3</sup> de benzol, la solución orgánica se agita primeramente con 100 cm<sup>3</sup> de solución de sosa cáustica 1-n y después se lava con 150 cm<sup>3</sup> de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación. Recristalizando dos veces el residuo de evaporación, cada vez en 80 cm<sup>3</sup> de acetona, se obtiene el metilo-(5,7-dibromo-quinolil-8)-carbonato puro de P.F. 112-114°.

25.



EJEMPLO 2 Etil-5-(5,7-dibromo-quinolil-8)-carbonato

- A una suspensión hirviendo de 40,0 g de sal potásica de la 5,7-dibromo-8-hidroxi-quinolina (obtenida de 5,7-dibromo-8-hidroxi-quinolina, P.F. 195-197<sup>o</sup>, con hidróxido potásico en agua) en 170 cm<sup>3</sup> de benzol se gotean, agitando, a 110<sup>o</sup> de temperatura del baño de aceite, durante 3/4 de hora, 14,0 g de éster etílico del ácido cloro-fórmico (P.E. 94-95<sup>o</sup>) y la mezcla de reacción se hierve a continuación durante otras 6 horas al reflujo. Después se filtra y el filtrado se concentra por evaporación en vacío parcial. Cristalizando dos veces el residuo de evaporación, cada vez en 125 cm<sup>3</sup> de etanol abs., se obtienen el etilo-(5,7-dibromo-quinolil-8)-carbonato puro, de P.F. 105-107<sup>o</sup>.

EJEMPLO 3 Fenil-(5,7-dibromo-quinolil-8)-carbonato

- A una suspensión hirviendo de 40,0 g de sal potásica de la 5,7-dibromo-8-hidroxi-quinolina en 170 cm<sup>3</sup> de benzol se gotean agitando, a 110<sup>o</sup> de temperatura del baño de aceite, durante 3/4 de hora 20,2 g de éster fenílico del ácido cloro-fórmico (P.E. 187<sup>o</sup>) y la mezcla de reacción se hierve a continuación durante otras 6 horas de reflujo. Después se filtra y el filtrado se concentra por evaporación en vacío parcial. Cristalizando dos veces el residuo de evaporación, cada vez en 125 cm<sup>3</sup> de acetona, se obtiene el fenilo-(5,7-dibromo-quinolil-8)-carbonato puro del P.F. 114-116<sup>o</sup>.



EJEMPLO 4 Etil-(5,7-dicloro-quinolil-8)-carbonato

A una solución hirviendo de 20,0 g de 5,7  
-dicloro-8-hidroxi-quinolina en 85 cm<sup>3</sup> de xilol se  
gotea agitando, durante 1/2 hora, una solución de 12,2  
5. g de éster etílico del ácido cloro-fórmico en 20 cm<sup>3</sup>  
de xilol y la mezcla de reacción se calienta aún du-  
rante otras 3 horas hasta hervir. Después de enfriar  
se diluye con 100 cm<sup>3</sup> de benzol, la solución orgánica  
se agita primeramente con 50 cm<sup>3</sup> de solución de sosa  
10. caústica l-n y después se lava con 100 cm<sup>3</sup> de agua, se  
seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra  
por evaporación. Recristalizando dos veces el residuo  
de evaporación, cada vez en 90 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropí-  
lico, se obtiene el etilo-(5,7-dicloro-quinolil-8)-car-  
15. bonato puro, de P.F. 93-95°.

EJEMPLO 5 n-hexil-(5,7-dibromo-quinolil-8)-carbonato

A una solución hirviendo de 40,0 g de 5,7  
-dibromo-8-hidroxi-quinolina en 170 cm<sup>3</sup> de xilol se  
gotea agitando, durante 1/2 hora, una solución de  
20. 26,1 g de éster n-hexílico del ácido cloro-fórmico  
en 30 cm de xilol y la mezcla de reacción se calienta  
aún durante otras 3 horas hasta hervir. Después de  
enfriar se diluye con 200 cm<sup>3</sup> de benzol, la solución  
orgánica se agita primeramente con 100 cm<sup>3</sup> de solución  
25. de sosa caústica l-n y después se lava con 100 cm<sup>3</sup> de  
agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se con-  
centra por evaporación. Para la obtención del naftalin-



- 1,5-disulfonato se disuelven 45,23 g del residuo de evaporación en 100 cm<sup>3</sup> de etanol abs., se reúne con una solución de 31,8 g de ácido naftalin-1,5-disulfónico en 100 cm<sup>3</sup> de etanol abs., y a continuación se enfría. Después de recristalizar en 280 cm<sup>3</sup> de etanol abs. se obtiene el di-*n*-hexilo-(5,7-dibromoquinolil-8)-carbonato/naftalina-1,5-disulfonato puro, de punto de descomposición 178-180°.
5. EJEMPLO 6 Metil-(5-cloro-7-bromo-quinaldil-8)-carbonato
10. A una solución hirviendo de 20,0 g de 5-cloro-7-bromo-8-hidroxi-quinaldina en 85 cm<sup>3</sup> de xilol se gotea durante 1/2 hora, agitando, a 170° de temperatura del baño de aceite, una solución de 8,32 g de éster metílico del ácido cloro-fórmico en 10 cm<sup>3</sup>
15. de xilol, la mezcla de reacción se hierve a continuación durante otras 3 horas al reflujo, se diluye con 100 cm<sup>3</sup> de xilol y primeramente se agita con 45 cm<sup>3</sup> de solución de sosa cáustica 1-n, después tres veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de agua. La solución xilólica se concentra por evaporación en vacío. Después de cristalizar dos veces el residuo de evaporación, cada una en 70 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico, se obtiene el metilo-(5-cloro-7-bromo-quinaldil-8)-carbonato puro, de P.F. 106-108°.
20. EJEMPLO 7 n-hexil-(5,7-dibromo-quinaldil-8)-carbonato
25. A una solución hirviendo de 40,0 g de 5,7-dibromo-8-hidroxi-quinaldina en 170 cm<sup>3</sup> de xilol se gotea durante 1/2 hora, agitando, a 170° de temperatu-



- ra del baño de aceite, una solución de 24,9 de éster n-hexílico del ácido cloro-fórmico en 30 cm<sup>3</sup> de xilol y se hierve durante otras 3 horas al reflujo. La mezcla de reacción se diluye entonces con 200 cm<sup>3</sup>
5. de benzol y primeramente se agita con 100 cm<sup>3</sup> de solución de sosa caústica 1-n, después tres veces, cada una con 75 cm<sup>3</sup> de agua. El disolvente se concentra por evaporación en vacío, 28,3 g del residuo de la evaporación se disuelven en 280 cm<sup>3</sup> de éter y se mezcla
10. con una solución de 10,55 g de ácido benzolsulfónico en 140 cm<sup>3</sup> de éter. Aquí se precipita el sulfonato benzólico y este se filtra, después de enfriar en la nevera, se lava con éter y se seca. El n-hexilo-(5,7-dibromo-quinaldíl-8)-carbonato-benzolsulfonato puro obtenido
15. tiene el p.F. 111-113°.
- EJEMPLO 8 Metil-(5,7-dibromo-quinaldíl-8)-carbonato
- A una suspensión hirviendo de 40,0 g de sal potásica del 5,7-dibromo-8-hidroxi-quinaldina en 170 cm<sup>3</sup> de benzol se gotean, agitando, a 110° de temperatura del baño de aceite, durante 45 minutos, 11,7 g de éster metílico del ácido cloro-fórmico (P.E. 71,4°) y la mezcla de reacción se hierve a continuación durante
20. otras 6 horas al reflujo. Después se filtra y el filtrado se concentra por evaporación en vacío parcial. Cristalizando dos veces el residuo de evaporación, cada vez de
25. 120 cm<sup>3</sup> en acetona, se obtiene el metilo-(5,7dibromo-quinaldíl-8)-carbonato puro, de P.F. 120-122°.

- 10 - 30 6967

10



EJEMPLO 9 Etil-(5,7-dibromo-quinaldil-8)-carbonato

- A una solución hirviendo de 20,0 de 5,7-dibromo-8-hidroxi-quinaldina (P.F.125-126°) en 85 cm<sup>3</sup> de xilol se gotean, agitando, a 170° de temperatura del baño de aceite durante 20 minutos 7,53 g de
5. éster etílico del ácido cloro-fórmico (P.E. 94-95°) La mezcla de reacción se hierve a continuación durante 4 horas al reflujo, se diluye con 100 cm<sup>3</sup> de xilol y primeramente se agita con 40 cm<sup>3</sup> de solución de sosa
10. caústica l-n, después 3 veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de agua. La solución xilólica se encuentra por evaporación en vacío. Después de cristalizar dos veces el residuo de evaporación, cada una en 120 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico, se obtiene el etilo-(5,7-dibromo-quinaldil-8)-carbonato puro, de P.F. 85-87°.
- 15.

EJEMPLO 10 Fenil-(5,7-dibromo-quinaldil-8)-carbonato

- A una suspensión hirviendo de 20,0 g de sal potásica de la 5,7-dibromo-8-hidroxi-quinaldina en 85 cm<sup>3</sup> de benzol se gotean, agitando, a 110° de temperatura del baño de aceite, durante 45 minutos, 9,7 g de
20. éster fenílico del ácido cloro-fórmico (P.E. 187°) y la mezcla de reacción se hierve durante otras 6 horas al reflujo. Después se filtra y el filtrado se concentra por evaporación en vacío parcial. Cris-  
tali-
25. zando dos veces el residuo de evaporación, cada una de 125 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico, se obtiene el fenilo-(5,7-dibromo-quinaldil-8)-carbonato puro, de P.F. 110-112°.

EJEMPLO 11 Etil-(5,7-dicloro-quinaldil-8)-carbonato

- A una solución hirviendo de 14,4 g de 5,7-dicloro-8-hidroxi-quinaldina (P.F. 110-112°) en 85 cm<sup>3</sup> de xilol se gotean agitando a 170° de temperatura
5. del baño de aceite, durante 20 minutos 7,53 g de éster etílico del ácido cloro-fórmico, la mezcla de reacción se hierve a continuación durante 4 horas al reflujo, se diluye con 100 cm<sup>3</sup> de xilol y primeramente se agita con 40 cm<sup>3</sup> de solución de sosa cáustica
10. 1-n, después 3 veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de agua. La solución xilólica se concentra por evaporación en vacío. Después de cristalizar dos veces el residuo de evaporación, cada una en 75 cm<sup>3</sup> de etanol abs. se obtiene el etilo-(5,7-dicloro-quinaldil-8)-carbonato puro, de P.F. 83-85°.
- 15.

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.
20. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas y números siguientes: 11 de diciembre de 1.963, nº 15.161/63, 4 de enero de 1.964, nº 14/64, 7 de abril de 1.964, nº 4.367/64 y 9 de abril de 1.964, nº 4.546/64, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden
- 25.

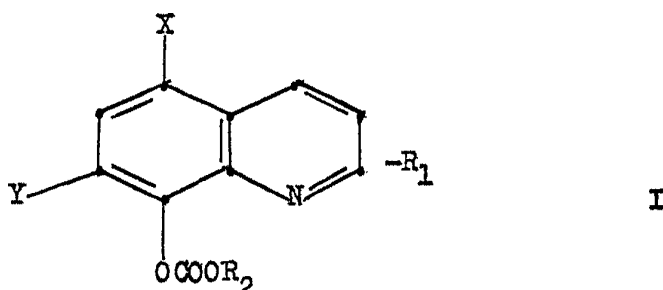


3069671

los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos de la fórmula I

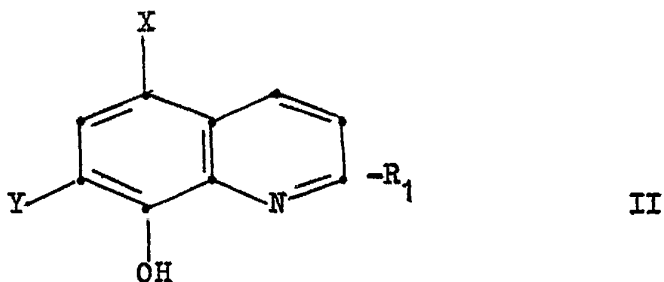
10.



15.

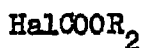
donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno o el grupo metílico, y R<sub>2</sub> un radical alquilo, arilo o aralquilo y X é Y son cada uno cloro, bromo ó yodo, pudiendo ser X é Y, iguales o distintos, caracterizado, porque los compuestos de la fórmula II

20.



25.

donde R<sub>1</sub>, X é Y tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con un éster de un ácido halógeno-fórmico de fórmula general III



III

30 6967



donde Hal significa cloro o bromo y R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado.

2.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos; tal y como queda descrito substancialmente en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A. G.

10 DIC. 1951

J. GOMEZ ALBO Y MODEI  
S. P.