

310908



Nº. 310.908

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE NORWICH PHARMACAL COMPANY.....

RESIDENCIA: 17. Eaton Avenue, Norwich, New York, EE. UU.

.....

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS

QUIMICOS PARA COMBATIR LA COCCIDIOSIS".

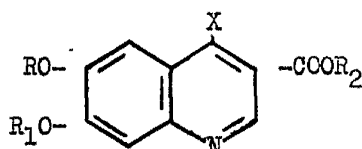
Prioridad: Patente ..... n.º ..... del.....

IG.

- 1 -



1 La invención se refiere a nuevos compuestos químicos que  
responden a la fórmula general:



en la cual R y R<sub>1</sub> se seleccionan del grupo que consiste de alquilo y alquenoilo que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior y alquenoilo inferior; y X se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo y acetoxilo. Los nuevos compuestos objeto del invento son el etilo 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato y el metilo 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato. Estos compuestos son particularmente útiles en el tratamiento de la coccidiosis, enfermedad muy común e importante en el aspecto económico de las aves de corral, producida por una diversidad de coccidia, El procedimiento de preparación de los citados compuestos queda ilustrado de manera específica en los siguientes ejemplos:

#### EJEMPLO I

##### Etilo 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato

20 A una solución de 197 g. (1,8 M) de catecol en 730 ml. de etanol se añaden 143 g. (3,6 M) de pastillas de hidróxido sódico en una atmósfera de nitrógeno. Cuando se completa la formación de la sal se añaden 490 g (3,6 M) de bromuro de isobutilo gota a gota a una temperatura que oscila entre 55-65°C. El tubo de entrada del nitrógeno es retirado, y la mezcla se refluje durante 17 horas. El bromuro de sodio se retira mediante filtración y se concentra el producto filtrado. El residuo de aspecto de alquitrán es absorbido en 2 litros de agua y se extrae con 2 litros y posteriormente con un litro de éter. Estos extractos de eter se combinan y lavan con 2 x 500 ml. de una solución al 10% de hidróxido sódico y después con 2 x 1 litro de H<sub>2</sub>O. -

25

30



1 Después de secar la solución de eter con  $MgSO_4$  se concentra a un residuo que pesa 125 g. (33%).

Mientras que se mantiene la temperatura por debajo de los 25°C con un baño de hielo, se añaden gota a gota 105 g (0,47 M) de 5 1,2-diisobutoxibenceno a una solución al 1:1 de agua y ácido nítrico concentrado. Al terminar la adición, se continua el enfriamiento hasta que la reacción deja de ser exotérmica. La mezcla se vierte en 2 litros de agua helada con agitación. El sólido resultante de color castaño se filtra, lavándole bien con agua hasta que los lavados dejan de ser ácidos, se disuelve en metanol ligeramente caliente y se 10 filtra de nuevo. Se añade un poco de agua para inducir la cristalización. El material recristalizado pesa 49 g. (39%), punto de fusión 68-72°C.

16 g. (0,06 M) de 3,4-diisobutoxinitrobenzeno y 200 ml. 15 de etanol se añaden a 2 g. de Pd/O al 5% que contienen 50% de agua. Al mover la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante 20 minutos se consume la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se extrae por filtración, y el producto filtrado se añade a 13 g. (0,06 M) de malonato de dietiletoximetileno y se refluje en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se separan cristales blancos del añil al enfriar la mezcla a temperatura ambiente, 18 g. (74%), punto de fusión 77-79°C.

Una muestra de 56 g. del añil preparado de la manera indicada se añade a 600 ml. de "Dowtherm" <sup>®</sup> y la solución se refluje durante 1 hora. El producto sólido se lava con hexano, dando 31 g (81%) 25 punto de fusión 282/284°C. Dos recristalizaciones de dimetilformamida dan 25 g. del producto del epígrafe, punto de fusión 288-291°C.

Calc. para $C_{20}H_{27}NO_5$	:	$\frac{C}{66,46}$	$\frac{H}{7,53}$	$\frac{N}{3,87}$
Hallado:		66,53	7,24	4,13

310908

- 4 -



1 Metilo 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato

5 A una solución de 3,4-diisobutoxianilina se añaden 41 g. de metoximetilonomalonato de dimetilo. La solución es calentada bajo reflujo durante 2 horas y se concentra al vacío hasta formar un resi-  
10 duo viscoso. El residuo se calienta en un baño de vapor y se añade 800 ml. de "Dowtherm" <sup>®</sup> hirviente. La solución se hierve durante 20 minutos y a continuación se enfría. El producto se filtra, laván- dose con "Dowtherm" <sup>®</sup>, después con acetona y se seca. Se obtienen  
15 36 g. (44%) del producto del epígrafe crudo. Se hierve una suspen- sión del producto en 250 ml. de metanol y se filtra en caliente; ob-  
20 teniéndose 35 g. del producto, punto de fusión 278-281°C.

En resúmen, la Patente de Invención que se solicita, re- caerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

15 1. Procedimiento de preparación de compuestos químicos pa- ra combatir la coccidiosis, que se caracteriza por la formación del - compuesto de etilo 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato, cuyo compuesto se obtiene por las siguientes fases:

- 20 a) Reducir 3,4-diisobutoxinitrobenceno.  
b) Poner en contacto dicho producto reducido con malonato de dietiletoximetileno, y  
c) Calentar la mezcla.

25 2. Procedimiento de preparación de compuestos químicos pa- ra combatir la coccidiosis, que se caracteriza por la formación del - compuesto metilo 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato, cu-  
yo compuesto se obtiene por las siguientes fases:

- 30 a) Reducir 3,4-diisobutoxianilina.  
b) Poner en contacto dicho producto reducido con metoxime- tilenomalonato de dimetilo, y  
c) Calentar la mezcla.

310908

- 5 -



1                   3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha  
de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE  
PREPARACION DE PRODUCTOS QUIMICOS PARA COMBATIR LA COCCIDIOSIS".

5                   Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen-  
te Memoria descriptiva que consta de cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Marzo de 1.965

ALFONSO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30