



PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No PH.

18169/18898 - IV

323905

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la preparación de una composición
veterinaria"

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
entidad inglesa, residente en
Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, S.W.1., Inglaterra.

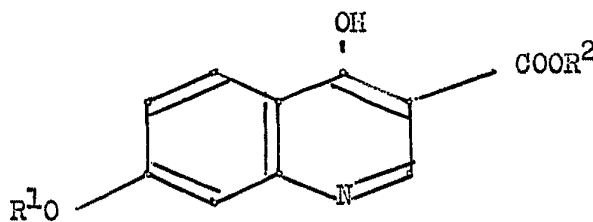
Esta invención se relaciona con compues-
tos heterocíclicos y más particularmente con deri-
vados quinolinos que poseen actividad anti-coccidiana.

De acuerdo con la invención, proporciona-
mos derivados quinolinos de fórmula

323905

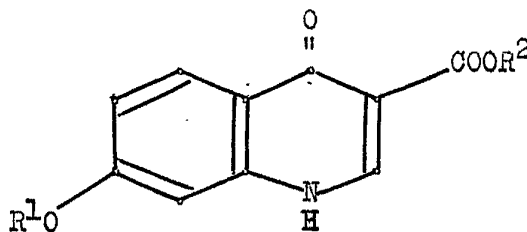
-2-

323005



5. en la que R^1 representa un radical alquilo, arilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido discrecionalmente, R^2 representa un radical alquilo, y en la que el núcleo quinolino puede llevar discrecionalmente uno o más sustitutos adicionales, siempre que cuando el núcleo quinolino no lleve ningún sustitutivo adicional, y cuando R^2 represente el radical etilo, R^1 no representa el radical metilo o fenilo, y siempre que cuando R^1 y R^2 representan radicales alquilos de no más de 4 átomos de carbono, el núcleo quinolino no incluya como único sustitutivo adicional un radical alcóxido de no más de 4 átomos de carbono en la posición 6.

15. Se comprenderá que la anterior definición de derivados quinolinos abarca a los mismos cuando se encuentran presentes en la estructura tautómera de fórmula:



323905

-3-



5. Un grupo preferido de compuestos de la invención, comprende los derivados quinolinos en los que R^1 representa un radical bencilo, discrecionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, R^2 representa el radical metilo o etilo y el núcleo quinolino es sustituido en la posición 6 por un radical alquilo de no más de 6 átomos de carbono, o un radical alquenilo o alcoxilo de no más de 4 átomos de carbono.
10. Otro grupo preferido de compuestos de la invención comprende los derivados quinolinos en los que R^1 representa un radical alquilo que contiene por lo menos 12 y no más de 14 átomos de carbono, R^2 representa el radical metilo o etilo y el núcleo quinolino es sustituido en la posición 6 por un radical alquilo de no más de 6 átomos de carbono.
15. Como valor adecuado para R^1 cuando representa un radical alquilo, puede mencionarse por ejemplo un radical alquilo de cadena recta o ramificada que no contenga más de 15 átomos de carbono, por ejemplo el radical isopropilo, n-dodecilo o n-tetradecilo, Como valor adecuado para R^1 cuando representa un radical arilo, puede mencionarse por ejemplo el radical fenilo, discrecionalmente sustituido por uno o más radicales alquilos de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales metilos. Como valor adecuado para R^1 cuando representa un radical aralquilo, puede mencionarse por ejemplo un radical aralquilo de no más de 9 átomos de carbono, discrecionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo
- 20.
- 25.
- 30.



- átomos de cloro, radicales alquilos de no más de 3 átomos de carbono, por ejemplo radicales metilos, o radicales nitro. Así, un valor específico para R^1 cuando representa un radical aralquilo, es por ejemplo el radical bencilo, 4-metilbencilo, 2-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-nitrobencilo ó 3-fenilpropilo.
- 5.

- Como valor adecuado para R^2 puede mencionarse por ejemplo un radical alquilo de cadena recta o ramificada de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.
- 10.

- Como adecuados sustituyentes adicionales que pueden encontrarse presentes en el núcleo quinolino, pueden mencionarse por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados entre radicales alquilos de no más de 10 átomos de carbono, radicales alquenos y alcoxilos de no más de 6 átomos de carbono, y átomos de halógeno. Así, específicos sustitutivos adicionales que pueden encontrarse presente en el núcleo quinolino son por ejemplo los sustituyentes metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, n-hexilo, n-octilo, alilo, alfa-metilalilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo y cloro.
- 15.
- 20.

- Como compuestos específicos de la invención, pueden mencionarse por ejemplo el 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico, 7-n-dodeciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-car-
- 25.
- 30.

323905



-5-

- boxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 6-alil-7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, 4-hidroxi-7-isopropoxiquinolina-3-carboxilato etílico, 7-n-dodeciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico,
5. 7-benciloxi-4-hidroxi-6-(alfa-metilalil)quinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato n-propílico, 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato isopropílico, 4-hidroxi-7-(3-fenilpropoxi)quinolina-3-carboxilato metílico, 4-hidroxi-7-(4-metilbenciloxi)quinolina-3-carboxilato metílico,
10. 7-(4-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-(4-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato etílico, 4-hidroxi-7-(4-metilfenoxi)quinolina-3-carboxilato etílico,
15. 7-(2-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-(2,4-diclorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico,
20. 7-dodeciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 4-hidroxi-7-fenoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 4-hidroxi-7-(2-metilfenoxi)quinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-hexilquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-metilquinolina-3-carboxilato etílico,
25. 7-benciloxi-6-n-butyl-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-octilquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-hexilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-metilquinolina-3-carboxilato metílico,
30. 7-benciloxi-6-etil-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato



1935

-6-

- metílico, 7-benciloxi-6-n-butil-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-isobutilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-octilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-metoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-etoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-etoxiquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propoxiquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-cloroquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6,8-dicloroquinolina-3-carboxilato etílico, 7-n-tetradeciloxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato metílico, 7-n-tetradeciloxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-isopropoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-(4-nitrobenciloxi)-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato metílico y 8-cloro-7-(2,4-diclorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico.
- De estos, los compuestos preferidos en lo que respecta a su actividad anti-coccidiana son, por ejemplo, el 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-(4-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-(2-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-(2,4-diclorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-dodeciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-6-n-butyl-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-6-n-butyl-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-6-n-butyl-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-6-n-butyl-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato metílico.

323905



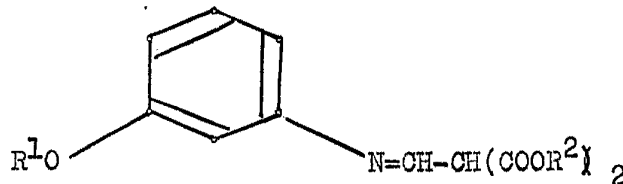
-7-

- lina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-metoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-etoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propoxiquinolina-3-carboxilato etílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-benciloxi-4-hidroxi-6-isopropoxiquinolina-3-carboxilato metílico, 7-(4-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato etílico y 7-benciloxi-4-hidroxi-6-etoxiquinolina-3-carboxilato etílico.

5.

10.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, proporcionamos un procedimiento de fabricación de los derivados quinolinos de la invención, que comprende la ciclización de un compuesto de fórmula:



15. en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes señalados, y en la que el anillo bencénico puede llevar discrecionalmente uno o más sustituyentes adicionales.

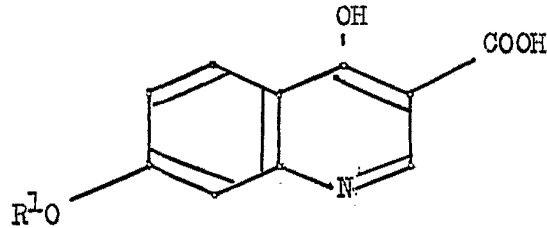
20. La ciclización puede efectuarse, por ejemplo, calentando el material inicial, convenientemente a una temperatura superior a 200°C , La reacción de ciclización puede efectuarse en presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo un éter difenílico o "Dowtherm" A (el "Dowtherm" es una



marca comercial).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, proporcionamos un procedimiento de fabricación de los derivados quinolinos de la invención, que comprende la esterificación de un ácido de fórmula:

5.



en la que R^1 tiene el significado anteriormente señalado, y en la que el núcleo quinolino puede llevar discrecionalmente uno o más sustitutivos adicionales.

10.

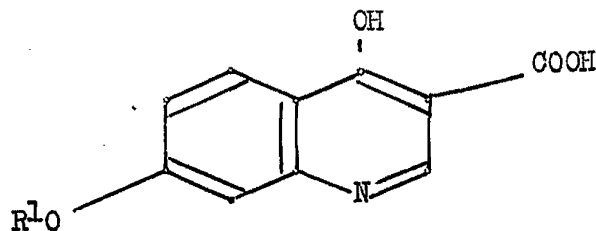
La esterificación puede efectuarse convenientemente por medios convencionales por ejemplo mediante la interacción de un alcohol de fórmula $R^2.OH$, en la que R^2 tiene el significado anteriormente señalado, con el ácido antes mencionado, en presencia de

15.

un catalizador ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido clorhídrico; o mediante la interacción del citado alcohol de fórmula $R^2.OH$, con un derivado activado del ácido mencionado, por ejemplo el haluro ácido, por ejemplo el cloruro ácido.

20.

El ácido antes mencionado de fórmula:

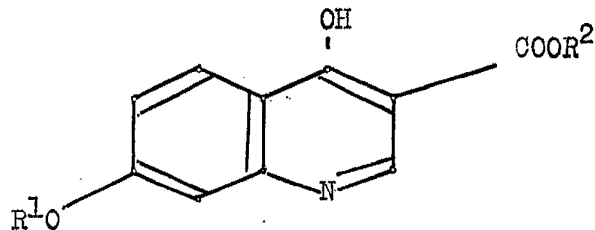


323905



-9-

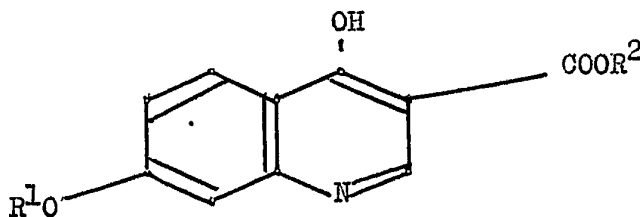
empleado como material inicial en el anterior procedimiento, puede obtenerse mediante la hidrólisis del correspondiente éster de fórmula:



5. en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes indicados, y el núcleo quinolino puede llevar discrecionalmente uno o más sustitutos adicionales.

10. La hidrólisis puede efectuarse bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, o bien puede llevarse a cabo bajo condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidróxido sódico o hidróxido potásico. La hidrólisis puede efectuarse convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, agua o acetona, y puede acelerarse
15. o completarse mediante la aplicación de calor.

20. De acuerdo con otro aspecto de la invención, proporcionamos un procedimiento de fabricación de los derivados quinolinos de la invención en los que el núcleo quinolino lleva uno o más sustitutos halógenos, que comprende la halogenación de un compuesto de fórmula:



en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes señalados, y el núcleo quinolino tiene por lo menos una posición insustituída en el anillo carbocíclico del núcleo quinolino.

5. La halogenación puede efectuarse mediante el empleo de una amida N-halogenada, por ejemplo una N-halosuccinimida, por ejemplo N-clorosuccinimida, y puede efectuarse en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo dimetilformamida. La reacción puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor.

10. Como queda dicho, los derivados quinolinos de la invención poseen valiosas propiedades anticoccidias. Son especialmente activos contra la especie intestinal *Eimeria brunetti*, y algunos de ellos son también activos contra las especies cecales *E. tenella* y *E. necatrix*. Por consiguiente, son útiles como ingrediente activo en composiciones veterinarias tales como pre-mezclas alimenticias concentradas o alimentos medicados para el tratamiento profiláctico de la coccidiosis en aves u otros animales domésticos.

De acuerdo con otro aspecto de la inven-

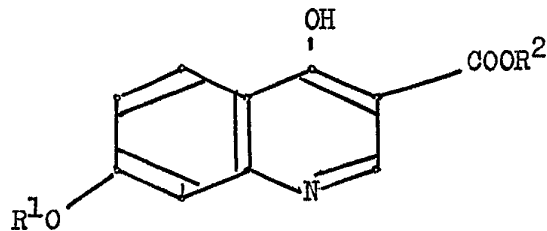
323905

=7



-11-

ción, proporcionamos por consiguiente, composiciones veterinarias que comprenden uno o más derivados quinolinicos de fórmula:



5. en la que R^1 representa un radical alquilo, arilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede ser discrecionalmente sustituido, R^2 representa un radical alquilo, y en la que el núcleo quinolino puede llevar discrecionalmente uno o más substitutivos adicionales, siempre que cuando R^1 y R^2 representen radicales alquilos de no más de 4 átomos de carbono, entonces el núcleo quinolino no lleve como único substitutivo adicional un radical alcoxilo de no más de 4 átomos de carbono en la posición 6, junto con un diluyente o vehículo atóxico.
- 10.
15. Las composiciones veterinarias pueden ser, por ejemplo, pre-mezclas alimenticias concentradas en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte, por ejemplo caolín, talco, carbonato cálcico, tierra de batán, arcilla de atapulgita
20. o conchas de ostras trituradas, o bien se mezcla con un alimento como diluyente, por ejemplo maiz integral molido, grano seco de destiladores de maiz, salvado de trigo o harina de tusa de maiz. Se pretende que las citadas pre-mezclas sean adicionalmente diluidas con



- un alimento animal a fin de proporcionar un adecuado alimento medicinado que pueda ser comido directamente por aves u otros animales domésticos. Es preferible que tales composiciones alimenticias medicinadas destinadas a la alimentación directa de aves contengan entre el $5 \cdot 10^{-5}$ y el 0,1% en peso, aproximadamente, de ingrediente activo en la composición, y más particularmente entre el $1 \cdot 10^{-4}$ y el $1 \cdot 10^{-3}$ %, en peso en el alimento de los preferidos ingredientes activos.
5. Es igualmente preferible que las pre-mezclas concentradas contengan entre el 0,1 y el 25% aproximadamente en peso del ingrediente activo y más particularmente entre el 0,2 y el 2% en peso de los preferidos ingredientes activos.
10. Las composiciones de la invención pueden contener adicionalmente uno o más compuestos distintos de conocida utilidad veterinaria, por ejemplo uno o más antelmínticos conocidos o promotores del desarrollo, agentes antibacterianos o tranquilizadores.
15. La invención se ilustra, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos, en los que las partes son en peso.
- EJEMPLO 1 -
25. Se añaden gradualmente 93 partes de 3-benciloxianilino metileno malonato dietílico a 450 partes de difenil éter hirviente. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 30 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con tetracloruro de carbono y cristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi
- 30.

323905



-13-

quinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 295°C.

El 3-benciloxianilinometilenomalonato dietílico empleado como material inicial puede obtenerse como sigue.

5. Se calienta a 100°C durante una hora una mezcla de 45 partes de 3-benciloxianilina y 51 partes de etoximetilenomalonato dietílico. El producto de reacción sólido es cristalizado a partir de etanol. Se obtiene así 3-benciloxianilinometilenomalonato dietílico, p.f. 71°C.
- 10.

EJEMPLO 2 -

15. Se calientan a 100°C durante 2 horas 17 partes de 3-n-dodeciloxianilina y 13,5 partes de etoximetilenomalonato dietílico y el 3-n-dodeciloxianilinometilenomalonato dietílico crudo así obtenido se añade gradualmente a 100 partes de difenilo éter hirviente. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 30 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con tetracloruro de carbono y cristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-n-dodeciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 255°C.
- 20.

EJEMPLO 3 -

25. Se calienta a 100°C durante 2 horas una mezcla de 4 partes de 3-benciloxianilina y 3,5 partes de metoximetilenomalonato dimetílico y el 3-benciloxianilinometilenomalonato dimetílico crudo así obtenido se añade gradualmente a 40 partes de éter difenílico hirviente agitado. La mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 30 minutos y luego se enfría. El pro-
- 30.



ducto sólido es filtrado, lavado con tetracloruro de carbono y recristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 273°C.

5. EJEMPLO 4 -

- Se calienta a 100°C durante 2 horas una mezcla de 3,5 partes de 3-benciloxi-4-n-propilanilina y 3,4 partes de etoximetilenomalonato dietílico y el 3-benciloxi-4-n-propilanilinetilenomalonato dietílico crudo así obtenido se añade en una porción a 35 partes de difenilo éter hirviente y agitado. La mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 5 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y recristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 249°C.
- 10.
- 15.

La 3-benciloxi-4-n-propilanilina empleada como material inicial puede obtenerse como sigue.

20. Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 10 partes de 3-hidroxi-4-n-propilacetanilida, 7,2 partes de cloruro bencílico, 20 partes de carbonato potásico y 120 partes de acetona. La mezcla es enfriada y filtrada y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo así obtenido es disuelto en cloroformo y la solución se lava sucesivamente con solución diluida de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. La solución clorofórmica se seca luego y evapora y el residuo se recristaliza a partir de éter de petróleo (p.e. 60-80°C).
- 25.
- 30.

323905

-15-



- Se obtiene así 3-benciloxi-4-n-propilacetanilida, p.f. 85°C. Se calientan bajo reflujo durante 6 horas 9 partes de este último compuesto con 20 partes de hidróxido potásico en una mezcla de 10 partes de agua y 100 partes de etanol. Luego se enfría y evapora la solución bajo presión reducida y el residuo se divide entre agua y éter. La capa etérea es separada, lavada con solución saturada de cloruro sódico, secada y evaporada. Se obtiene así 3-benciloxi-4-n-propinilina en forma de aceite.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5 -

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, con la excepción de que las 3,4 partes de etoximetilenomalonato dietílico son sustituidas por 2,7 partes de metoximetilenomalonato dimetílico. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 292°C.
- 15.

EJEMPLO 6 -

- Se calienta bajo reflujo durante 2 horas una mezcla de 5 partes de ácido 7-benciloxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxílico y 35 partes de cloruro de tionilo, con una cantidad catalítica de piridina. El exceso de cloruro de tionilo es evaporado, se añaden 25 partes de benceno y se evapora la mezcla hasta su secamiento. El cloruro ácido sólido así obtenido se calienta bajo reflujo durante una hora con 50 partes de metanol seco y luego se evapora la solución. El residuo sólido es calentado a 100°C durante algunos minutos con 50 partes de agua y la mezcla resultante es enfriada y filtrada. El producto sólido es recris-
- 20.
- 25.
- 30.



talizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 273°C.

5. El ácido 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxílico empleado como material inicial puede obtenerse como sigue.

10. Se calienta bajo reflujo durante 2 horas una mezcla de 34 partes de 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico y 200 partes de solución de hidróxido potásico al 10% p/v. Se añade una pequeña cantidad de carbón vegetal y se filtra la mezcla caliente. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico y el sólido precipitado se filtra, lava con agua, seca en vacío a 100°C durante 18 horas y recristaliza a partir de 2-etoxietanol. Se obtiene así ácido 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxílico, p.f. 273°C.

15.

EJEMPLO 7 -

20. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 6, con la excepción de que las 5 partes de ácido 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxílico son sustituidas por 5 partes de ácido 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxílico. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 292°C.

25.

El ácido 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxílico empleado como material inicial puede obtenerse como sigue.

30. Se calienta bajo reflujo durante 2 horas una mezcla de 5,5 partes de 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-

323905



-17-

5. -propilquinolina-3-carboxilato etílico y 45 partes de solución de hidróxido sódico al 10% p/v. Se añade una pequeña cantidad de carbón vegetal y se filtra la mezcla caliente. El filtrado es acidificado con ácido clorhídrico, y el sólido precipitado es filtrado, lavado con agua y secado en vacío a 100°C durante 18 horas. Se obtiene así ácido 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxílico, p.f. 271°C.
10. EJEMPLO 8 -
Se calienta a 100°C durante 2 horas una mezcla de 5 partes de 4-alil-3-benciloxianilina y 3,85 partes de metoximetilenomalonato dimetílico. El producto de reacción sólido es cristalizado a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo, p.e. 60-80°C. Se obtiene así 4-alil-3-benciloxianilinometilenomalonato dimetílico, p.f. 92°C. Se añaden 5 partes de este último compuesto en una porción a 50 partes de difenil éter hirviendo agitado. Se agita y calienta la mezcla bajo reflujo durante 5 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y recristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así
15. 6-alil-7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 283°C.
20. La 4-alil-3-benciloxianilina empleada como material inicial puede obtenerse como sigue.
Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 16,5 partes de 4-alil-3-hidroxiacetanilida, 11 partes de cloruro de bencilo, 30 par-
25. 30.



- tes de carbonato potásico y 150 partes de acetona. La mezcla se enfría y filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en cloroformo y la solución se lava sucesivamente con solución diluida de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. La solución clorofórmica es luego secada y evaporada, obteniéndose así 4-alil-3-benciloxiacetanilida, p.f. 82°C. Se calientan bajo reflujo durante 6 horas 14,2 partes de este último compuesto con 33 partes de hidróxido potásico en una mezcla de 16 partes de agua y 160 partes de etanol. Luego se enfría y evapora la solución bajo presión reducida y el residuo se divide entre agua y éter. La capa etérea es separada, lavada con solución saturada de cloruro sódico, secada y evaporada. Se obtiene así 4-alil-3-benciloxianilina en forma de aceite.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9 -

- Se repite el procedimiento del ejemplo 2, con la excepción de que las 17 partes de 3-n-dodecilo-xianilina son sustituidas por 9,3 partes de 3-isopropil-anilina. Se obtiene así 4-hidroxi-7-isopropoxiquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 246°C.
- 20.

EJEMPLO 10 -

- Se calientan a 100°C durante 2 horas 8 partes de 3-n-dodecilo-xianilina y 4,5 partes de metoximetilenomalonato dimetílico. El producto de reacción sólido es cristalizado a partir de éter de petróleo (p.e. 40-60°C). Se añaden 8 partes del 3-n-dodecilo-xianilino metilenomalonato dimetílico,
- 25.
- 30.

323905



-19-

- p.f. 58°C, así obtenido, a 80 partes de éter difenílico hirviente. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 20 minutos y luego se enfría. El producto sólido se calienta en tetracloruro de carbono hirviente y luego se enfría y filtra la mezcla. El producto sólido es cristalizado a partir de dimetilformamida y se obtiene así 7-n-dodeciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 255°C.
- 5.

EJEMPLO 11 -

10. Se calientan a 100°C durante 2 horas 6 partes de 3-benciloxi-4-(alfa-metilalil)anilina y 4,2 partes de metoximetilenomalonato dimetílico y el 3-benciloxi-4-(alfa-metilalil)anilinetilenomalonato dimetílico crudo así obtenido se añade gradualmente a 50 partes de éter difenílico hirviente agitado. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 5 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con tetracloruro de carbono y cristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así
- 15.
20. 7-benciloxi-4-hidroxi-6-(alfa-metilalil)quinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 283°C.

La 3-benciloxi-4-(alfa-metilalil)anilina empleada como material inicial puede prepararse como sigue.

25. Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 40 partes de 3-acetilaminofenol, 36 partes de bromuro de crotilo, 39 partes de carbonato potásico y 200 partes de acetona. La mezcla es enfriada y filtrada y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El aceite resultante se disuelve
- 30.



en cloroformo y se lava sucesivamente con solución diluida de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. La solución clorofórmica se seca y evapora produciendo éter crotilico, p.f. 68°C.

5. Se refluyen 40 partes del éter crotilico en 135 partes de N,N-dimetilanilina bajo nitrógeno, durante 4,5 horas. La solución enfriada se diluye con un volumen igual de éter de petróleo (p.e. 60-80°C) y el aceite precipitado se disuelve en benceno hirviente. La adición de éter de petróleo (p.e. 60-80°C) a la solución bencénica enfriada precipita una mezcla sólida de los dos isómeros formados en la redistribución. El isómero requerido es separado por su mayor solubilidad en benceno, obteniéndose así 3-hidroxi-4-(alfa-metilalil)acetanilida, p.f. 137°C.
- 10.
- 15.

Luego se emplean 16,5 partes del último compuesto en el procedimiento descrito en la segunda parte del ejemplo 8. Se obtiene así 3-benciloxi-4-(alfa-metilalil)anilina en forma de aceite.

20. EJEMPLO 12 -

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 6, con la excepción de que las 50 partes de metanol son sustituidas por 50 partes de n-propañol. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato n-propílico, p.f. 293°C.

25.

EJEMPLO 13 -

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 6, con la excepción de que las 50 partes de metanol son sustituidas por 50 partes de isopropanol. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-

30.

323905



-21-

-3-carboxilato isopropílico, p.f. 297°C.

EJEMPLO 14 -

5. Se calientan a 100°C durante 3 horas 4 partes de 3-(3-fenilpropoxi)anilina y 3 partes de metoximetilenmalonato dimetílico y el 3-(3-fenilpropoxi)anilinetilenmalonato dimetílico crudo así obtenido se añade a 40 partes de difenil éter hirviente. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 5 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y cristalizado a partir de 2-etoxietanol. Se obtiene así 10. 4-hidroxi-7-(3-fenilpropoxi)quinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 255°C.

15. La 3-(3-fenilpropoxi)anilina empleada como material inicial puede obtenerse como sigue.

20. Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 40 partes de 3-acetilaminofenol, 41 partes de cloruro de cinnamilo, 39 partes de carbonato potásico y 200 partes de acetona. La mezcla es enfriada y filtrada y el filtrado se evapora hasta secarse. Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava sucesivamente la solución con solución diluida de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. Se evapora el cloroformo y el residuo cristaliza a partir de etanol acuoso, dando 25. 3-cinnamiloxiacetanilida, p.f. 158°C.

30. Se disuelven 12 partes de este último compuesto en 300 partes de una mezcla de partes iguales de dioxano y etanol y se hidrogena a temperatura ambiente bajo una presión de 10 atmósferas empleando



- como catalizador 0,25 partes de óxido de platino. Cuando se completa la reducción, se filtra el catalizador, se recupera el producto por evaporación del filtrado y se cristaliza a partir de etanol acuoso.
5. Se obtiene así 3-(3-fenilpropoxi)acetanilida, p.f. 120°C. Se calientan bajo reflujo 14,2 partes de este último compuesto durante 6 horas con 33 partes de hidróxido potásico en una mezcla de 16 partes de agua y 160 partes de etanol. Luego se enfría la solución
10. y se evapora bajo presión reducida y el residuo se divide entre agua y éter. La capa etérea se separa, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene así 3-(3-fenilpropoxi)-anilina en forma de aceite.
15. EJEMPLO 15 -
Se calientan a 100°C durante 3 horas 8,5 partes de 3-(4-metilbenciloxi)anilina y 7 partes de metoximetileno malonato dimetílico y el 3-(4-metiloilbenciloxi)anilino metileno malonato dimetílico crudo
- 20.4 así obtenido se añade a 80 partes de éter difenílico hirviente. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 20 minutos, se enfría y se diluye con 100 partes de éter de petróleo (p.e. 60-80°C). El sólido que se separa es filtrado, hirviéndose con metanol y cristalizándose luego a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 4-hidroxi-7-(4-metilbenciloxi)quinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 254°C).
25. La 3-(4-metilbenciloxi)anilina empleada como material inicial puede prepararse como sigue.
30. Se calienta bajo reflujo durante 24 horas

323905



-23-

- una mezcla de 15 partes de 3-acetilaminofenol, 19 partes de 4-metilbencilbromuro, 30 partes de carbonato potásico y 100 partes de acetona. Se evapora la solución filtrada y se disuelve el residuo en cloroformo.
5. Se lava la solución con solución diluida de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. La evaporación de la solución clorofórmica secada da el producto sólido, 3-(4-metilbenciloxi)acetanilida. Se calientan bajo reflujo durante 6 horas 25,3 partes de
10. este último compuesto con 40 partes de hidróxido potásico en una mezcla de 20 partes de agua y 250 partes de etanol. Se evapora la solución bajo presión reducida y se divide el residuo entre cloroformo y agua. La capa clorofórmica es lavada con solución diluida de
15. hidróxido sódico, seguida de solución saturada de cloruro sódico, secada y evaporada. Se obtiene así 3-(4-metilbenciloxi)anilina en forma de aceite.

EJEMPLO 16 -

- Se calienta bajo reflujo una parte de
20. ácido 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxílico con una parte de ácido sulfúrico concentrado en 50 partes de etanol absoluto durante 24 horas. La solución enfriada se diluye con agua y el sólido separado se lava con alcohol y cristaliza a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-
25. quinolina-3-carboxilato etílico p.f. 295°C.

EJEMPLO 17 -

- Se calienta a 100°C durante 2 horas una
- mezcla de 7,6 partes de 3-(4-clorobenciloxi)-4-n-propil
30. anilina y 5,7 partes de metoximetilennalonato di-

323905



-24-

- metílico y luego se enfría. El 3-(4-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilino metileno malonato dimetílico crudo así obtenido se añade a 48 partes de "Dowtherm" A hirviendo agitado ("Dowtherm" es una marca comercial). Se agita la solución y se calienta bajo reflujo durante 5 minutos y luego se enfría. El producto cristalino que se separa es filtrado, lavado con metanol y recristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-(4-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 295°C.
- 5.
- 10.

La 3-(4-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilina puede obtenerse como sigue.

- Se agita y calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 7 partes de 4-n-propil-3-hidroxiacetanilida, 6,6 partes de cloruro de 4-clorobencilo, 14 partes de carbonato potásico y 100 partes de acetona. La mezcla de reacción se filtra en caliente y el filtrado se evapora hasta secarse en vacío. El residuo se recristaliza a partir de etanol. La 3-(4-clorobenciloxi)-4-n-propilacetanilida así obtenida funde a 112°C. Luego se calienta bajo reflujo durante 6 horas con una solución de 19 partes de hidróxido potásico en 10 partes de agua y 115 partes de alcohol etílico. El disolvente se evapora y el residuo se divide entre éter y agua. La solución etérea se lava con solución de hidróxido sódico al 10% y luego con solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 3-(4-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilina en forma de aceite.
- 15.
- 20.
- 25.

30. La primera parte del anterior procedimiento

323905



-25-

5. to se repite, con la excepción de que las 5,7 partes de metoximetilenmalonato dimetílico son sustituidas por 5,9 partes de etoximetilenmalonato dietílico. Se obtiene así 7-(4-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 299-301°C.

EJEMPLO 18 -

10. Se calienta a 100°C durante 2 horas una mezcla de 5,1 partes de 3-(4-metilfenoxi)-anilina y 6,4 partes de etoximetilenmalonato dietílico y luego se enfría. El 3-(4-metilfenoxi)anilinoetilenmalonato dietílico crudo así obtenido se añade a 40 partes de "Dowtherm" A hirviendo y agitado ("Dowtherm" es una marca comercial). La solución se agita y hierve durante 15 minutos y luego se enfría. El producto es filtrado, lavado con etanol y recristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 4-hidroxi-7-(4-metilfenoxi)quinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 260°C.
- 15.

La 3-(4-metilfenoxi)anilina puede obtenerse como sigue.

20. Se disuelven en una solución de 8,7 partes de hidróxido potásico en 65 partes de etanol; 42 partes de p-cresol. El disolvente se evapora en vacío y al residuo se añaden 25 partes de m-bromoanilina y 0,4 partes de bronce de cobre. La mezcla de reacción se agita y calienta bajo reflujo en un baño de aceite a 180-190°C durante 2 horas, se enfría y divide entre una solución acuosa de hidróxido potásico al 10% y cloroformo. La solución clorofórmica se lava con solución de hidróxido potásico al 10% y luego con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato
- 25.
- 30.



to magnésico y se evapora hasta secarse. Se obtiene así 3-(4-metilfenoxi)anilina, p.e. 149°C/1,0 mm.

EJEMPLO 19 -

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 17, con la excepción de que las 7,6 partes de 3-(4-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilina son sustituidas por 7,6 partes de 3-(2-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilina. Se obtiene así 7-(2-clorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 283°C.

- La 3-(2-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilina empleada como material inicial puede obtenerse repitiendo la segunda parte del ejemplo 17, con la excepción de que las 6,6 partes de cloruro de 4-clorobencilo son sustituidas por 6,6 partes de cloruro de 2-clorobencilo. Se obtiene así 3-(2-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilina, p.f. 46°C.

EJEMPLO 20 -

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 17, con la excepción de que las 7,6 partes de 3-(4-clorobenciloxi)-4-n-propil-anilina son sustituidas por 8,5 partes de 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-n-propil-anilina, 8,8 partes de 3-dodeciloxi-4-n-propil-anilina ó 5,3 partes de 3-fenoxianilina. Se obtiene así 7-(2,4-diclorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 299°C, 7-dodeciloxi-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 256°C ó 4-hidroxi-7-fenoxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 269°C, respectivamente.

323905



-27-

- Los materiales iniciales empleados en el anterior procedimiento pueden obtenerse repitiendo la segunda parte del ejemplo 17, con la excepción de que las 6,6 partes de cloruro de 4-clorobencilo son
5. sustituidas por 8 partes de cloruro 2,4-diclorobencilo ó 9,8 partes de bromuro dodecílico. Se obtiene así 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-n-propilanilina ó 3-dodeciloxi-4-n-propilanilina, respectivamente, en forma de aceites.
10. EJEMPLO 21 -
- Se repite el procedimiento del ejemplo 18, con la excepción de que las 5,1 partes de 3-(4-metilfenoxi)anilina son sustituidas por 5,1 partes de 3-(2-metilfenoxi)anilina. Se obtiene así 4-hidroxi-7-(2-metil-
15. fenoxi)quinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 259°C.
- La 3-(2-metilfenoxi)anilina, p.e. 126-136°C/0,6 mm, puede obtenerse repitiendo el procedimiento descrito en la segunda parte del ejemplo 18, con la excepción de que las 42 partes de p-cresol son sustituidas por 42 partes de o-cresol.
20. EJEMPLO 22 -
- Se calienta a 100°C durante una hora una mezcla de 5,4 partes de 3-benciloxi-4-n-hexilamina y 4,4 partes de etoximetilmalonato dietílico y el
25. 3-benciloxi-4-n-hexilanilinetilmalonato dietílico crudo así obtenido se añade en una porción a 10 partes de difenil éter hirviendo agitado. Se agita la mezcla y se calienta bajo reflujo durante 5 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con tetracloruro de carbono y recristali-
- 301



zado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-hexilquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 283-285°C.

5. La 3-benciloxi-4-n-hexilanilina empleada como material inicial puede obtenerse como sigue.

10. Se calienta bajo reflujo durante 24 horas una mezcla de 17 partes de 3-hidroxi-4-n-hexilacetanilida, 9 partes de cloruro bencílico, 15 partes de carbonato potásico y 300 partes de acetona. La mezcla es enfriada y filtrada y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de cloruro metilénico-éter de petróleo (p.e. 40-60°C). Se obtiene así 3-benciloxi-4-n-hexilacetanilida, p.f. 90-92°C. Se calientan bajo reflujo durante 12 horas 15. 21 partes de este último compuesto con 63 partes de hidróxido potásico en una mezcla de 40 partes de agua y 300 partes de etanol. Luego se enfría la solución y se evapora bajo presión reducida y el residuo se divide entre agua y éter. La capa etérea es separada, lavada con solución saturada de cloruro sódico, secada y 20. evaporada. Se obtiene así 3-benciloxi-4-n-hexilanilina como aceite.

EJEMPLO 23 -

25. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 22, con la excepción de que se sustituyen 5,4 partes de 3-benciloxi-4-n-hexilanilina por 4,4 partes de 3-benciloxi-4-metilanilina, 6,1 partes de 3-benciloxi-4-n-butilanilina ó 5,8 partes de 3-benciloxi-4-n-octilanilina. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6- 30. -metilquinolino-3-carboxilato etílico, p.f. 321-323°C.

323905



-29-

7-benciloxi-6-n-butil-4-hidroxiquinolino-3-carboxilato etílico, p.f. 297-298°C ó 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-octilquinolino-3-carboxilato etílico, p.f. 261-262°C, respectivamente.

5. Los derivados 3-benciloxi-4-alquilanilinos usados como materiales iniciales pueden obtenerse repitiendo el procedimiento descrito en la segunda parte del ejemplo 22, con la excepción de que las 17 partes de 3-hidroxi-4-n-hexilacetanilida son sustituidas por la cantidad equivalente del correspondiente derivado 3-hidroxi-4-alquilacetanilida.
- 10.

EJEMPLO 24 -

15. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 22, con la excepción de que las 4,4 partes de etoximetilenomalonato dietílico son sustituidas por 2,6 partes de metoximetilenomalonato dimetílico. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-hexilquinolino-3-carboxilato metílico, p.f. 278-280°C.

EJEMPLO 25 -

20. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 24, con la excepción de que las 5,4 partes de 3-benciloxi-4-n-hexilanilina son sustituidas por 2,6 partes de 3-benciloxi-4-metilanilina, 3,4 partes de 3-benciloxi-4-etilanilina, 4,1 partes de 3-benciloxi-4-n-butilanilina, 3,7 partes de 3-benciloxi-4-isobutilanilina ó 4,6 partes de 3-benciloxi-4-n-octilanilina. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-metilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 307-309°C, 7-benciloxi-6-etil-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 269-270°C. 7-benciloxi-6-n-butil-4-hidroxi-
- 25.
- 30.



- quinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 287-288°C,
7-benciloxi-4-hidroxi-6-isobutilquinolina-3-carboxi-
lato metílico, p.f. 288°C, ó 7-benciloxi-4-hidroxi-
-6-n-octilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f.
5. 278-280°C.

Los materiales iniciales pueden prepararse como se indica en el ejemplo 23 ó por medio análogo.

EJEMPLO 26 -

10. Se calientan a 100°C durante 3 horas 3,7 partes de 3-benciloxi-4-metoxianilina y 3,0 partes de metoximetilenmalonato dimetílico y el 3-benciloxi-4-metoxianilinometilenmalonato dimetílico crudo así obtenido se añade cuidadosamente a 21 partes de difenil éter hirviente agitado. La mezcla se agita y calienta
15. bajo reflujo durante 3 minutos y luego se enfría rápidamente. El producto sólido es filtrado, lavado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y cristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-
20. -hidroxi-6-metoxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 287-288°C.

EJEMPLO 27 -

- Se añaden cuidadosamente 7,7 partes de 3-benciloxi-4-etoxianilino-metilenmalonato dimetílico
25. a 30 partes de difenil éter hirviente agitado. La mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 3 minutos y luego se enfría rápidamente. El producto sólido es filtrado, lavado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y cristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-etoxiquinolina-3-carbo-
30.

323905

-31-



xilato metílico, p.f. 281-282°C.

El 3-benciloxi-4-etoxianilínometilénmalonato dimetílico empleado como material inicial puede obtenerse como sigue.

5. Se calienta a 100°C durante 2,5 horas una mezcla de 6,1 partes de 3-benciloxi-4-etoxianilina y 4,4 partes de metoximetilénmalonato dimetílico y se deja enfriar durante toda la noche. El producto de reacción sólido es lavado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y cristalizado a partir de metanol. Se obtiene así 3-benciloxi-4-etoxianilínometilénmalonato dimetílico, p.f. 95-96°C.

La 3-benciloxi-4-etoxianilina puede obtenerse como sigue.

15. Se añade una solución de 30 partes de sulfuro sódico en 55 partes de agua a una solución de 10,5 partes de 3-benciloxi-4-etoxinitrobenceno en 140 partes de etanol y la mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 16 horas. Se separa etanol por destilación y el residuo se extrae con éter. Los extractos etéreos son secados, filtrados y evaporados para dar 3-benciloxi-4-etoxianilina en forma de aceite.

20. El 3-benciloxi-4-etoxinitrobenceno puede obtenerse como sigue.

25. Se agita y calienta bajo reflujo durante 48 horas, una mezcla de 11 partes de 2-benciloxi-4-nitrofenol, 57 partes de cloruro etílico, 6,2 partes de carbonato potásico anhidro y 50 partes de acetona seca. La mezcla caliente se filtra y el filtrado
- 30.

323905 -7



-32-

se evapora. Se lava el residuo con agua y se cristaliza a partir de etanol. Se obtiene así 3-benciloxi-4-etoxinitrobenceno, p.f. 101-102°C.

5. Se repite la totalidad del anterior procedimiento, con la excepción de que las 4,4 partes de metoximetilenomalonato dimetílico son sustituidas por 5,4 partes de etoximetilenomalonato dietílico. Se obtiene así 7-benciloxi-6-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 289-290°C.

10. EJEMPLO 28 -

15. Se añaden cuidadosamente 20 partes de 3-benciloxi-4-n-propoxianilinetilenomalonato dietílico a 80 partes de éter difenílico hirviendo y agitado. Se agita la mezcla y calienta bajo reflujo durante 11 minutos y luego se enfría rápidamente. El producto sólido es filtrado, lavado con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y cristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propoxiquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 278-279°C, con
20. descomposición.

El 3-benciloxi-4-n-propoxianilinetilenomalonato dietílico puede obtenerse como sigue.

25. Se calienta a 100°C durante 2 horas una mezcla de 14 partes de 3-benciloxi-4-n-propoxianilina y 11,8 partes de etoximetilenomalonato dietílico y luego se enfría. Se obtiene así 3-benciloxi-4-n-propoxianilinetilenomalonato dietílico en forma de aceite.

30. La 3-benciloxi-4-n-propoxianilina puede obtenerse repitiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 27 para la preparación de 3-benciloxi-4-etoxi-

323905



nitrobenceno, con la excepción de que las 57 partes de cloruro etílico son sustituidas por 52 partes de yoduro n-propílico. Se obtiene así 3-benciloxi-4-n-propoxinitrobenceno, p.f. 73-74°C.

5. EJEMPLO 29 -

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 28, con la excepción de que las 20 partes de 3-benciloxi-4-n-propoxianilinetilmalonato dietílico son sustituidas por 20 partes de 3-benciloxi-4-n-propoxianilinetilmalonato dimetílico. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propoxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 266-267°C.

10.

El 3-benciloxi-4-n-propoxianilinetilmalonato dimetílico puede obtenerse como sigue.

15.

Se calienta a 100°C durante 2 horas una mezcla de 9,3 partes de 3-benciloxi-4-n-propoxianilina y 63 partes de metoximetilmalonato dimetílico. Se obtiene así 3-benciloxi-4-n-propoxianilinetilmalonato en forma de aceite.

20.

EJEMPLO 30 -

Se disuelven 14,5 partes de 7-benciloxi-4-hidroxi-6-n-propoxiquinolina-3-carboxilato etílico en 2200 partes de dimetilformamida seca. Se añaden 20 partes de N-clorosuccinimida y se calienta la mezcla a 100°C durante 10 horas y luego se deja enfriar. El producto sólido que cristaliza es filtrado y recristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-cloroquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 295-297°C.

25.

EJEMPLO 31 -

- Se disuelven 15 partes de 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico en 2.400 partes de dimetilformamida seca. Se añaden 40,5 partes de N-clorosuccinimida y se calienta la mezcla a 100°C durante 6,5 horas. La dimetilformamida es separada por destilación y el residuo es extractado con 400 partes de etanol hirviente y filtrado rápidamente. El sólido separado se cristaliza a partir de dimetilformamida.
- 5.
10. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6,8-dicloroquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 285-287°C.

EJEMPLO 32 -

- Se calientan a 100°C durante 2 horas 14,6 partes de 3-n-tetradeciloxianilina y 6,6 partes de metoximetilennalonato dimetílico y el 3-n-tetradeciloxianilinometilennalonato dimetílico crudo así obtenido se añade a 100 partes de difenil éter hirviente. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 30 minutos y luego se enfría. El producto sólido es filtrado, lavado con tetracloruro de carbono y cristalizado a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 7-n-tetradeciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 244-246°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 33 -

- Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que las 6,6 partes de metoximetilennalonato dimetílico son sustituidas por 10 partes de etoximetilennalonato dietílico. Se obtiene así 7-n-tetradeciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico, p.f. 243-245°C.
- 25.
- 30.

323905.

-35-



EJEMPLO 34 -

5. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 26, con la excepción de que las 3,7 partes de 3-benciloxi-4-metoxianilina son sustituidas por 4,4 partes de 3-benciloxi-4-isopropoxianilina. Se obtiene así 7-benciloxi-4-hidroxi-6-isopropoxiquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 262-263°C.

10. La 3-benciloxi-4-isopropoxianilina empleada como material inicial puede obtenerse como sigue.

15. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 28 para la preparación de 3-benciloxi-4-n-propoxianilina, con la excepción de que las 11,1 partes de 3-benciloxi-4-n-propoxinitrobenceno son sustituidas por 11,1 partes de 3-benciloxi-4-isopropoxinitrobenceno (p.f. 65-66°C). Se obtiene así 3-benciloxi-4-isopropoxianilina en forma de aceite.

EJEMPLO 35 -

20. Se mezclan íntimamente 11 partes de 3-(4-nitrobenciloxi)anilina y 8,2 partes de metoximetillemalonato dimetílico y se calientan a 100°C durante 2 horas. El producto se enfría y cristaliza a partir de dimetilformamida para dar 3-(4-nitrobenciloxi)-anilinometillemalonato dimetílico (p.f. 144°C). Se añaden 6 partes del último compuesto a 107 partes de difenil éter hirviente y la mezcla es calentada bajo reflujo durante 15 minutos, enfriada y filtrada. Se lava el residuo con éter de petróleo (p.e. 60-80°C) y se cristaliza a partir de dimetilformamida. Se obtiene así 4-hidroxi-7-(4-nitrobenciloxi)-quinolina-3-

25.

30.

323905

57 MAR



-36-

-carboxilato metílico, p.f. 300°C.

La 3-(4-nitrobenciloxi)anilina empleada como material inicial puede obtenerse como sigue.

5. Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 17,2 partes de cloruro de 4-nitrobencilo, 15,1 partes de 3-hidroxiacetanilida, 15,2 partes de carbonato potásico y 110 partes de acetona. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo es cristalizado a partir de etanol para dar 3-(4-nitrobenciloxi)acetanilida, p.f. 158°C. Se refluven 2 partes del último compuesto durante 1,5 horas en una mezcla de 8 partes de ácido clorhídrico concentrado y 8 partes de agua. Se alcaliniza la solución enfriada con amoníaco concentrado y luego se filtra. El residuo es cristalizado a partir de etanol para dar 3-(4-nitrobenciloxi)anilina, p.f. 114°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 36 -

20. Se añaden 9 partes de N-clorosuccinimida a una solución de 3,3 partes de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-4-hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico en 1500 partes de dimetilformamida seca y la mezcla se calienta a 100°C durante 12 horas. Se enfría la mezcla y se evapora y el residuo es cristalizado a partir de etanol. Se obtiene así 7-cloro-7-(2,4-diclorobenciloxi)-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metílico, p.f. 309-311°C.
- 25.

EJEMPLO 37 -

30. Se mezclan minuciosamente en una máquina mezcladora 10 partes de 7-benciloxi-4-hidroxiquinoli-

323905



-37-

5. na-3-carboxilato etílico y 90 partes de maiz integral molido. Se obtiene así una pre-mezcla alimenticia concentrada que puede mezclarse en proporciones adecuadas con un alimento para animales, y el alimento medicinado así obtenido puede darse a aves para el control profiláctico de la coccidiosis.

10. Se repite el anterior procedimiento, con la excepción de que el maiz integral molido es sustituido por grano seco de destiladores de maiz, salvado de trigo, harina de tusa de maiz, tierra de batán, carbonato cálcico, arcilla de atapulgita o cenizas de ostras molidas. Se obtienen igualmente pre-mezclas alimenticias concentradas, que pueden añadirse en proporciones adecuadas a alimentos para animales, proporcionando así alimentos medicinados que pueden suministrarse a aves para el control profiláctico de la coccidiosis.

EJEMPLO 38 -

20. Se dispersa uniformemente una parte de una pre-mezcla alimenticia concentrada, obtenida como se describe en el ejemplo 37, en 2.000 partes de una masa comercial inicial para aves. Se obtiene así un alimento medicinado adecuado para su suministro a aves para el control profiláctico de la coccidiosis.

EJEMPLO 39 -

30. Se repiten los procedimientos descritos en el ejemplo 37, con la excepción de que las 10 partes de 7-benciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato etílico son sustituidas por 1 parte de 7-benciloxi-4-



- hidroxi-6-n-propilquinolina-3-carboxilato metálico. Se obtienen así pre-mezclas alimenticias concentradas que pueden añadirse en proporciones adecuadas a alimentos para animales, proporcionando así alimentos medicinados que pueden suministrarse a aves para el control profiláctico de la coccidiosis.
- 5.

EJEMPLO 40 -

- Se dispersa uniformemente 1 parte de una pre-mezcla alimenticia concentrada, obtenida como se describe en el ejemplo 39, en 2.000 partes de una masa comercial inicial para aves. Se obtiene así un alimento medicinado adecuado para suministrarse a aves en el control profiláctico de la coccidiosis.
- 10.

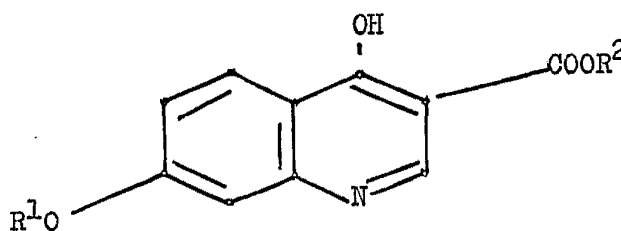
N O T A

- 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 corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Inglaterra nº 9979/65 de 9 de marzo de 1.965 y 51232/65 de 2 de diciembre de 1.965 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION VETERINARIA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

323905₇

-39-

1ª - Procedimiento para la preparación de una composición veterinaria, caracterizado porque comprende el mezclar íntimamente uno ó más derivados quinolinicos de fórmula



5. en la que R^1 representa un radical alquilo, arilo ó aralquilo, cualquiera de los cuales puede ser discrecionalmente sustituido, y R^2 representa un radical alquilo, y en la que el núcleo quinolino puede llevar discrecionalmente uno ó más substitutivos adicionales, siempre que cuando R^1 y R^2 representen radicales alquilos de no más de 4 átomos de carbono, el núcleo quinolino no lleva como único substituyente adicional un radical alcóxido de no más de 4 átomos de carbono en la posición 6, con un diluyente o vehículo atóxico.
- 10.
- 15.

- 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como diluyentes inertes se usan caolín, talco, carbonato cálcico, tierra de batán, arcilla de atapulguita ó conchas de ostras pulverizadas, ó con un alimento que sirve de diluyente tal como maiz integral molido, salvado de trigo ó harina de tusa de maiz, presentando este conjunto la forma de una pre-mezcla concentrada.
- 20.

3ª - Procedimiento según la reivindicación

323905



-46-

5. ción 1ª, caracterizado porque la pre-mezcla alimenticia concentrada contiene entre el $5 \cdot 10^{-5}$ y el 25% en peso de ingrediente activo, adicionándose a esta pre-mezcla uno ó más compuestos de utilidad veterinaria tales como antielmínticos, promotores de desarrollo antibacterianos o tranquilizadores.

10. 4ª - Procedimiento para la preparación de una composición veterinaria, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,


J. GOMEZ ACEBO Y MODET
F. Firmado por A. GARCIA BRAVO