

324344

17



324344

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PRIMER CERTIFICADO DE ADICIÓN

SOLICITANTE: THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

RESIDENCIA: 17 Eaton Avenue, NORWICH, N.Y.

ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
PATENTE PRINCIPAL Nº 294.268 POR "METODO
PARA PREPARAR ESTERES ALQUILO INFERIOR DE
ACIDO 6,7-DI(INFERIOR)ALCOXI-4-HIDROXI-3-
QUINOLINA CARBOXILICO".

Prioridad: Patente estadounidense n. 440.621 del 17-3-65

R/G.

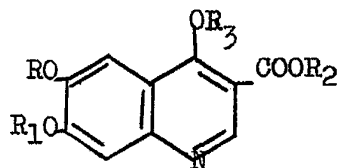
17 MAR



324344

1 Esta invención se relaciona con nuevos compuestos quí-
micos, esteres alquílicos inferiores del ácido 6,7-di(infe-
rior) alcoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxílico, representados
por la fórmula:

5



10

en la que: R y R₁ representan, cada uno de ellos, un miembro
del grupo consistente en alquilo inferior y alqueno inferior
que contiene de 2 a 4 átomos de carbono; R₂ representa
un miembro del grupo consistente en alquilo y alilo inferiores;
y R₃ representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno
y acetilo.

15

Estos nuevos compuestos se distinguen por el elevado
orden de actividad quimioterapéutica que exhiben en el tra-
tamiento de infecciones parasitarias en animales, cuando se
administra en cantidades muy inferiores a los tóxicos. Han
resultado ser sorprendentemente satisfactorios para comba-
tir la coccidiosis al administrarse oralmente.

20

La coccidiosis, enfermedad dominante y económicamente
importante en las aves, es causada por una serie de coccidios
que incluyen a la Eimeria tenella, Eimeria acervulina y Ei-
meria necatrix. Los nuevos compuestos de esta invención son
agentes altamente eficaces contra tales coccidios. Cuando
se incorporan en una dieta nutritivamente equilibrada, a un
nivel del 0,003 al 0,1% en peso aproximadamente y se ofrecen
a pollos infectados con la coccidiosis, vencen la mortalidad
y morbilidad ordinariamente asociados a la enfermedad coccidia-
na y ejercen un efecto saludable sobre el desarrollo y as-

25

30

324344

17



1 pecto de las aves.

5 La preparación de estos nuevos compuestos en una forma que permita su conveniente administración se realiza fácilmente mezclándolos en la dieta de los animales como se indica anteriormente. Como la dieta es un medio muy eficaz y conveniente de administración de medicación de efecto profi-
10 lático o terapéutico, los expertos en el arte idearán muchas combinaciones de adecuados ingredientes como vehículos para los compuestos anticoccidianos de esta invención.

15 Así, los ingredientes comúnmente empleados comprenden conchas de ostras trituradas, arcilla de atapulgita, alimentos comerciales para aves, urea, harina de maíz, harina de cítricos molidos, residuos de fermentación, granos de destilador, aceite de soja, lecitina y similares. A efectos de simplificación, es corriente formar una pre-mezcla o concentrado que contenga del 5 al 50% aproximadamente de ingredien-
20 te activo y adaptado para extenderse con otros vehículos adecuados para la aplicación final, que ordinariamente comprende del 0,006 al 0,1% aproximadamente de ingrediente activo. Tal pre-mezcla se prepara fácil y comúnmente mezclando el ingrediente activo con el vehículo seleccionado, mediante volteo, trituración o agitación. Una pre-mezcla representativa comprende:

	<u>%</u>	<u>Por libra</u>
25 Ingrediente activo	22,05	100,00
Lecitina	2,00	9,07
Aceite de soja	2,00	9,07
Harina de maíz	73,95	335,45

30 Esta pre-mezcla puede extenderse por dilución mediante adición de combinaciones de los ingredientes antes mencionados

324344



1 para preparar la dieta requerida para su administración al
huésped infectado o potencialmente infectado. Si se desea,
pueden incorporarse en tabletas, cápsulas de gelatina, sus-
pensiones o composiciones similares consistentes en adecua-
5 dos vehículos y coadyubantes comunes en el arte farmacéuti-
co.

El método que corrientemente se prefiere para la pre-
paración de los nuevos compuestos de esta invención consiste
en reducir un 1,2-dialcoxi-4-nitrobenceno en presencia de
10 un catalizador tal como paladio sobre carbono y un disolven-
te tal como etanol; adición del adecuado éster dialquiláco-
ximetilenomalónico; por ejemplo, malonato dietiletoximetilé-
nico o dimetilmetoximetilénico, a la solución del producto
reducido; la separación del disolvente y la adición de un me-
15 dio regulador de la temperatura, tal como Dowtherm[®], seguido
de la aplicación de calor a la mezcla. Como variante, en lu-
gar del Dowtherm[®], puede efectuarse una ciclotización me-
diante el uso de un oxihaluro de fósforo, tal como oxiclo-
ruro de fósforo, seguido de calentamiento en presencia de
20 un medio ácido.

Otros ésteres pueden prepararse mediante la saponifica-
ción de uno de ellos, seguida de la sujeción del ácido for-
mado a la reacción de Fisher-Speier o Schotten-Baumann. Otro
método de preparación de varios ésteres consiste en la téc-
25 nica de transesterificación mediante la cual se cambia una
mitad alcoholica por otra.

La preparación de compuestos en los que R_3 es un gru-
po acilo se efectúa fácilmente tratando el correspondiente
quinolinol con un agente acilador, tal como anhídrido acético.

30 A fin de que la invención pueda resultar asequible y

324344 17



1 y comprensible a los expertos en el arte, se describirán brevemente las siguientes ejemplos de preparación de los compuestos de la misma.

-Ejemplo I (U-1080)-

5 4-acetoxi-6,7-dietoxi-3-quinolinocarboxilato etílico.

Se calienta a reflujo durante 2,25 horas una mezcla de 50 g (0,16 mol) del compuesto 6,7-dietoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilato etílico y 30 g de acetato sódico anhidro en 1.250 ml ^{de} anhídrido acético, dejándose enfriar luego. El sólido es recogido y lavado con agua fría y secado. La producción es de 49 g (86%) del compuesto del epígrafe, con punto de fusión de 169-172°C. Puede recristalizarse a partir de etanol.

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
15 Calculado para $C_{18}H_{21}NO_6$	62,23	6,09	4,23
Observado:	62,19	6,08	3,89

-Ejemplo II (U-1099)-

20 4-acetoxi-6,7-diisopropoxi-3-quinolinocarboxilato metílico.

Se calienta a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de 2 g de 6,7-diisopropoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilato metílico y 2 g de acetato sódico anhidro en 50 ml de anhídrido acético. Luego se vierte la mezcla sobre hielo agrietado. El material oleoso solidifica gradualmente y es recogido y lavado bien con agua y secado, para producir 1,8 g de material del epígrafe (79,5%), con p.f. de 102-104 °C.

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
25 Calculado para $C_{19}H_{23}NO_6$	63,14	6,42	3,88
30 Observado:	63,03	6,44	4,00

324344



1

-Ejemplo III (U-1112)-

6,7-dietoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilato de alilo.

A 1.500 ml de alcohol alilo a temperatura ambiente se añaden 50 g de cloruro de 6,7-dietoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilato. Después de dos días de reposo a temperatura ambiente, se filtra la solución ligeramente turbia. Se añade éter al filtrado hasta el punto de turbidez. Después de enfriarse se separa gradualmente un sólido blanco. El sólido es recogido, lavado bien con éter, triturado con agua y secado, para producir 38 g (71%) de material del epígrafe, p.f. 250-253°C, con previo reblandecimiento. Puede recristalizarse a partir de dimetilformamida.

5

10

15

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado para C ₁₇ H ₁₉ NO ₅ :	64,34	6,04	4,41
Observado:	64,10	6,12	4,48

-Ejemplo IV (U-1252)

6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilato de alilo

20

25

30

A. Se calienta una mezcla de 37,5 g (0,104 mol) del compuesto 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilato etílico en 200 ml de NaOH al 10%, a reflujo durante 3,75 horas. Tras un ligero enfriamiento, se separa un material de consistencia análoga a la jalea, que se disuelve mediante adición de más base y gran cantidad de agua, con calentamiento. Se filtra en caliente la solución y el filtrado caliente turbio es acidificado con ClH concentrado. Después de enfriarse, el sólido es recogido y lavado bien con agua. La producción es de 30,5 g (85%) de ácido 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxílico hidrato, p.f. 243-250°C. Puede purificarse mediante disolución en solución de NaOH, filtración, acidificación, filtración de nuevo y recristalización a partir de dimetilformamida, p.f. 256-257°C.

324344 17



1 B. Se refluje durante una hora una suspensión de 19 g
 (0,057 mol) del ácido de A. en 600 ml de benceno en un ma-
 5 traz de un litro de capacidad y de tres cuellos, provisto de
 agitador y trampa Dean-Stark. Se separa una pequeña canti-
 dad de agua. Luego se añaden 4,5 ml (10% de exceso) de Cl₂
 SO y se refluje la mezcla de reacción con agitación durante
 9,5 horas y se enfría durante toda la noche. Se recoge el
 sólido, se lava con benceno y luego con éter y se seca en
 un horno a 100°C durante 10 minutos. La producción es de 18
 10 g (90%) de cloruro ácido, p.f. 352-255°C.

C. Se calienta sobre un baño de vapor de agua durante
 unos 10 minutos, una mezcla de 6,0 g (0,017 mol) de cloruro
 de 6,7-diisobutoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarbonilo en 300 ml
 de alcohol alilo. Se neutraliza la solución a un pH de 7 a 8
 15 con NH₄OH concentrado y se separa un sólido. Se añade éter
 y se enfría la mezcla de reacción. El sólido es recogido ,
 lavado bien con éter y triturado bien con agua, filtrado y
 secado en un horno a 100°C. La producción de material del
 epígrafe es de 4,6 g (72,5%), p.f. 235-236°C.

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado para C ₂₁ H ₂₇ NO ₅ :	67,54	7,29	3,75
Observado:	67,74	7,24	3,95

-Ejemplo V (U-1280)-

25 4-hidroxi-6,7-bis-(2-metilaliloxi)-3-quinolinocarboxi-
lato etílico.

A. o-bis(2-metilaliloxi)benceno.

A una solución de 110 g de catecol en 4 litros de di-
 metil-formamida se añaden 110 g de CH₃ONa en polvo, aproxi-
 madamente en 10 minutos y con agitación. Se agita la mezcla
 30 de reacción durante media hora con ligero calentamiento. Lue-

324344 17



1 go se interrumpe el calentamiento y se añaden 182 g de clo-
ruro de metalilo en 5 minutos aproximadamente, a 37°C. La
temperatura asciende gradualmente a 46°C en media hora apro-
ximadamente. Se deja agitar durante toda la noche la mezcla
5 de reacción y luego se calienta a 45-50°C durante una hora
más. Se enfría y filtra la mezcla de reacción. El filtrado
es acidificado a un pH de 6, vertido en agua y extractado con
16 x 200 ml de benceno. El extracto bencénico es lavado con
solución de NaOH al 10%, seguido de agua, hasta que los
10 lavados quedan neutralizados. Después de secar sobre SO₄Mg
y destilar, se obtienen 156 g (72%) de A., que destilan a
91°C/0, 35 mm.

B., 3,4-bis-(2-metilaliloxi)nitrobenceno.

Se añaden 11 g de 1,2-bis-(2 metilaliloxi) benceno a
15 25 ml de ácido nítrico concentrado durante un período de 30
minutos a 10-20°C con agitación. Después de agitar durante
30 minutos más, se rompe la masa sólida y se vierte en 300
ml de agua helada. El sólido es filtrado, suspendido en a-
gua fresca, filtrado de nuevo, lavado bien con agua, y lue-
go con un poco de metanol frío, y secado con aire; se obtie-
nen 11 g (82%) de 3,4-bis-(2 metilaliloxi)-nitrobenceno, p.f.
20 78-81°C.

C. 3,4-bis-(2-metilaliloxi)aminobenceno.

A una mezcla de 92 g de 3,4-bis-(2-metilaliloxi)nitro-
25 benceno en 2100 ml de etanol y 550 ml de agua, se añade una
solución de 27g de Cl₂Ca en 100 ml de agua junto con 500 g
de polvo de zinc. Se calienta la mezcla a reflujo con agi-
tación durante 4 horas, se filtra mientras está todavía ca-
liente y se lava con etanol el polvo de zinc. Se concentra
30 el filtrado en vacío a un residuo de consistencia análoga a

324344



1 la del jarabe y oscuro. Se añaden agua y algo de ClH concen-
 5 trado a este residuo y se separa sólido al reposar. El sólido
 do es triturado con 6 litros aproximadamente de agua y se
 filtra. El filtrado se alcaliniza a un pH de 8-0 con NH₄OH
 5 concentrado y luego se extracta con éter. Después de secar
 sobre SO₄Mg, se destila éter para dar 57 g (70%) de C.

D. 4-cloro-6,7-bis(2-metilaliloxi)-3-quinolinocarboxilato etílico.

10 Se calienta la amina de C. a reflujo con 52,8 g (0,24
 mol) de etoximetilenomalonato dietílico en 150 ml de etanol
 durante 2 horas. Se concentra la solución en vacío para dar
 un líquido viscoso que solidifica al enfriarse. La producción
 de anilo es de 98 g (99,5%). Se calienta sobre un baño de
 vapor de agua durante 2 horas una mezcla de 97 g del anilo
 15 y 400 ml de Cl₃PO. Luego se destila el exceso de Cl₃PO en
 vacío y se vierte el residuo sobre hielo agrietado. Se basi-
 fica ligeramente la mezcla fría con NH₄OH concentrado y se
 separa el sólido. Este es recogido, lavado bien con agua y
 secado con aire, para dar 87 g (96,5%) de D., que funde gra-
 20 dualmente a un líquido rojo por encima de 85°C.

E. 4-Hidroxi-6,7-bis(2-metilanliloxi)-3-quinolino-
 carboxilato etílico.

25 Se calienta hasta su ebullición, durante 45 minutos,
 una mezcla de 87 g de 4-cloro-,67-bis(2-metilaliloxi)-3-qui-
 nolinocarboxilato etílico y 30 g de acetato sódico anhidro
 en un litro de ácido acético, Después de enfriarse, el sólido
 do es recogido, lavado bien con éter y secado, para dar 44
 g de E. Puede recristalizarse a partir de dimetilformamida
 con descomposición.

30

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado para C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O:	67,21	6,49	3,92

324344 17

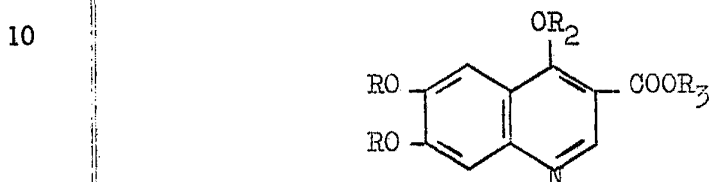


1		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
	Observado:	67,02	6,38	4,06

En resumen El primer certificado de adición que se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

5 -REIVINDICACIONES-

1.Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 294.268 por: "Método para preparar esteres alquilo inferior de ácido 6,7-di(inferior)alcoxi-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilico" de fórmula:



15 en la cual: R es alcanoxi o alquenoxi; R₂ es hidrógeno o acetilo; R₃ es alquilo o alquenilo; y cuando R₂ es hidrógeno bien R o R₃ es el grupo alquenilo anteriormente citado, caracterizadas porque el método perfeccionado consiste en las operaciones de (1) reducir un 1,2-dialcoxi(inferior)-4-nitro benceno; (2) poner en contacto el producto de reacción de (1) con un malonato de dialquil(inferior) alcoxi(inferior) metileno dotado de un agente de cierre de anillo en presencia de calor; (3) esterificar opcionalmente para introducir un grupo alquenilo en R₃ (4) y acetilar el quinolinol si se desea.

25 2.Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer El Primer Certificado de Adición que se solicita "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL nº294.268 POR "METODO PARA PREPARAR ESTERES ALQUILLO INFERIOR DE ACIDO 6,7-DI(INFERIOR)ALCOXI-4-HIDROXI-3-QUINOLINA CARBOXILICO".

30

