

339336



P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N  
=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada  
en 126, East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por :

"Procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos".

-----:oOo:-----

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a nuevos compuestos químicos, y más concretamente, a nuevos quinolin-3-carboxilatos útiles para combatir la coccidiosis aviaria. Más en particular, concierne a 6-sustituto-7-sustituto-amino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos de levial-

339336<sup>3</sup>



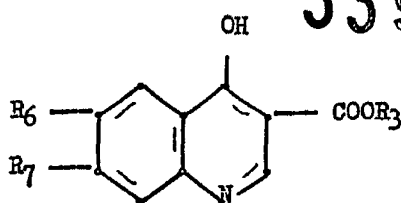
quilo, sus productos intermedios y su método de preparación. También atañe al uso de los carboxilatos como coccidiostáticos, y a nuevas composiciones anticoccídicas que los contienen.

5 La coccidiosis es una enfermedad aviaria muy difundida, que consiste en la invasión de la mucosa cecal e intestinal por coccidios, concretamente protozoos parásitos del género Eimeria. Sus especies más importantes son : E. maxima, E. acervulina, E. tenella, E. necatrix, E. brunetti, E. praecox y E. mitis. Si no se combate, la forma grave de la enfermedad ocasiona reducción del aumento de peso, de la asimilación del alimento y de la producción de huevos, y una gran mortalidad. Por eso, la represión de la coccidiosis es muy importante para la industria aviaria.

10 De conformidad con el presente invento, se ha comprobado que ciertos 7-sustituitoamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos son muy eficaces para tratar y prevenir la coccidiosis. Por consiguiente, un objeto del invento es la provisión de nuevos compuestos químicos útiles para dominar la coccidiosis. Otro objeto es la provisión de nuevos compuestos útiles como intermediarios para preparar los coccidiostáticos. Otro, la provisión de composiciones nuevas que contengan los compuestos activos. Otro objeto más es la provisión de métodos para elaborar tales compuestos y composiciones; y otro, la provisión de métodos para combatir la coccidiosis administrando a las aves cantidades pequeñas de las sustancias anticoccídicas descritas aquí. Otros objetos se apreciarán por la siguiente exposición del invento.

25 De acuerdo con el presente invento, se ha comprobado ahora que poseen notable actividad anticoccídica compuestos representados por la fórmula de estructura (I),

339336



(I)

5 donde  $R_3$  es levialquilo,  $R_6$  es haloalcoxi con 2-4 átomos de carbono, ó levialcoxi, y  $R_7$  es un grupo amino sustituido.

El sustituto  $R_3$  en la fórmula anterior representa propilo, butilo, isobutilo y similares.  $R_6$  designa un grupo haloalcoxi con 2-4 átomos de carbono, como haloetoxi, halopropoxi, halobutoxi y análogos. Este haloalcoxi puede contener halógenos, como cloro, bromo, flúor y yodo; además, el grupo haloalcoxi en la posición 6 puede contener fracciones halógeno, iguales ó diferentes, y con preferencia, tiene también dos radicales flúor en el carbono alfa, y por lo menos un hidrógeno en el carbono beta. Igualmente se prefiere que estos compuestos contengan en ese grupo haloalcoxi no más de un halógeno distinto del flúor. Los grupos levialcoxi están también representados por el símbolo  $R_6$ ; tal sustituto puede ser, en consecuencia, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi ó isobutoxi, y similares.

Una modalidad notable de los compuestos anticoccídicos de este invento es el sustituto en la posición 7 ( $R_7$ ) de los quinolinocarboxilatos definidos por la fórmula (I) anterior.

$R_7$  representa un grupo amino sustituido, que puede expresarse por la fórmula  $NR_1R_2$ . Los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  representan alquilo, con preferencia levialquilo, como metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Como ejemplos de los compuestos de este invento se pueden mencionar 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta, \gamma, \gamma, \gamma$ -hexafluoropropiloxi)-7-dimetilaminoquinolin-3-carboxilato de metilo, 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dietilaminoquinolin-3-carboxilato de etilo, 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -yodoetoxi)-7-diisopropilaminoquinolin-3-carboxilato de metilo, 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-dimetilaminoquino-





efectuarse a 40-120 °C, pero se prefieren temperaturas del orden de 80-100 °C.

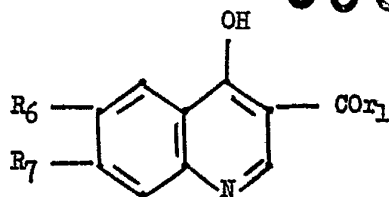
El acrilato se puede convertir luego en el quinolin-3-carboxilato por tratamiento con calor. Son satisfactorias temperaturas de 200-300 °C, pero se prefieren de 240-260 °C. Aunque no es esencial para el éxito de este procedimiento, es preferible emplear un disolvente para satisfacer mejor los requisitos de transmisión de calor y mejorar el rendimiento en producto. Ejemplos de disolventes utilizables con este fin son dimetilsulfona, dodecibenceno, bifenilo, éster difenílico y otros de elevado punto de ebullición.

De acuerdo con otro aspecto del invento, los nuevos quinolin-3-carboxilatos descritos conforme a la fórmula (I) anterior se preparan esterificando el correspondiente ácido quinolin-3-carboxílico. Esto proporciona un método más para preparar los nuevos carboxilatos, más fácil de realizar a veces que el descrito antes, y que consiste en tratar el ácido con otro inorgánico muy concentrado, como el fosfórico, el clorhídrico, el sulfúrico y similares, y con un levialcanol apropiado. La temperatura debe mantenerse a unos 75-150 °C, y mejor a unos 100 °C, durante varias horas. El alcohol remanente se puede evaporar en vacío, y el residuo se trata por técnicas usuales, como neutralización, disolución y cristalización.

Según otro método del presente invento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del correspondiente haluro de ácido quinolin-3-carboxílico. Dicho haluro de ácido se hace reaccionar con un levialcanol, como metanol, a 40-160 °C. La mezcla reaccionante se puede filtrar luego, y el carboxilato se obtiene enfriando el filtrado. Para purificar este material, se recurre a disolución, re-cristalización, tratamiento con carbón activado, ó métodos similares.

De conformidad con otro aspecto de este invento, se preparan amino-4-hidroxiquinolinas de fórmula :

339336



5

donde  $x_1$  representa hidroxilo y halo, y  $R_6$ ,  $R_7$ , son como ya se ha definido. Los ácidos quinolin-3-carboxílicos se obtienen de los compuestos de fórmula (I) calentando éstos con hidróxido de sodio diluido, y añadiendo la mezcla resultante a un ácido inorgánico en alcohol, por ejemplo, a ácido clorhídrico en metanol. El cloruro de ácido se deriva del ácido, tratándolo, por ejemplo, con cloruro de tionilo a unos 80 °C.

Las aminas 3-sustituitoamino-4-sustituidas iniciales de este invento se preparan según métodos conocidos. Por ejemplo, una anilina inicial con un grupo dialquilamino en la posición 3 y un grupo levialcoxi ó haloalcoxi en la posición 4, se prepara de un ortonitrofenol tratando éste con un alquilante, como el adecuado alqueno-1, para obtener el ortoalcoxinitrobenceno u orthoalcoxininitrobenceno, con preferencia a 60 ó 150 °C, y a presión de 2 atmósferas. Este compuesto se reduce luego a la correspondiente anilina por hidrogenación, con paladio como catalizador. Esta anilina ortosustituida se alquila luego con fosfato de trialquilo. La amina orthoalcoxi u ortoalcoxisustituida resultante se nitra después con ácidos sulfúrico y nítrico, y el nitrobenceno bisustituido obtenido se convierte en las anilinas de partida por hidrogenación catalizada con paladio. Muchos de los haloalquenos reactivos se expenden en el comercio, y otros se pueden preparar por métodos corrientes en la especialidad. Las anilinas iniciales, con un grupo levialcoxi en la posición 4, se preparan del respectivo aminofenol ortosustituido convirtiendo el fenol en su sal de sodio y alquilando la sal resultante con el haluro de levial-

30



quilo apropiado, por ejemplo, un bromuro de levialquilo.

5 Conforme al presente invento, se ha comprobado que los compuestos de fórmula (I) precitados son muy eficaces para tratar y prevenir la coccidiosis. Con este fin, se propinan a aves como componente del pienso ó del agua de beber.

10 Aunque no todos los carboxilatos comprendidos en el marco de este invento tienen el mismo grado de eficacia anticoccídica, todos son activos. La cantidad de agente necesario para reprimir bien la enfermedad variará según la gravedad de la infección, la duración del tratamiento, y, como ya se ha indicado, el compuesto particular empleado como coccidiostático.

15 Un aspecto del invento es la provisión de nuevas composiciones que contienen los compuestos definidos por la fórmula (I) como ingrediente anticoccídico activo. Tales composiciones comprenden los quinolin-3-carboxilatos íntimamente dispersos ó mezclados con un vehículo ó diluyente inerte. Se entiende por vehículo inerte uno que esencialmente no reaccione con el ingrediente anticoccídico activo, y que se pueda administrar sin riesgo a las aves. Tratándose de composiciones sólidas, el vehículo ó diluyente se prefiere ingerible por vía bucal, y susceptible de formar parte del pienso. Con preferencia, 20 las formulaciones para el agua de beber son polvos hidrosolubles, suspensiones acuosas ó soluciones.

25 Las composiciones que constituyen una de las modalidades características del invento son suplementos de pienso en los que el ingrediente anticoccídico activo se halla en cantidades relativamente grandes. Los diluentes que suelen emplearse en tales suplementos de pienso son aditivos sólidos ingeribles por vía bucal, como granos desecados de destilerías, harina de maíz, harina de frutos cítricos, piedra caliza machacada, y similares. Los diluentes preferidos tienen valor nutritivo para las aves, y son ingredientes normales del 30

339336



pienso terminado. Estos suplementos se incorporan al pienso directamente, ó en una fase intermedia de dilución ó mezcla. Tales mezclas preliminares ó suplementos de pienso pueden contener un 5-50 % en peso del ingrediente activo.

5 Un ejemplo de suplemento típico de pienso, con un quinolin-3-carboxilato del invento, es el siguiente :

	<u>lbs</u>
A. 4-Hidroxi-6-( $\beta$ -cloro- $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoroetoxi)-7-dietilaminoquinolin-3-carboxilato de metilo . . . . .	10
10 Harina de maíz . . . . .	90

Los piensos terminados pueden ser una masa que contenga grano molido, proteínas animales y vegetales, concentrados de sustancias minerales y vitaminas, ó bien una torta de maíz amarillo con otras sustancias nutritivas, como harina de pescado, harina de aceite de vainas de soja, productos cárneos, minerales y vitaminas. Proporciones de droga de un 0,0005 a 0,05 % en peso del pienso son eficaces contra la coccidiosis, y se prefieren de un 0,0025 a 0,025 % en peso del pienso. Debe entenderse que es posible tomar proporciones elevadas dentro de estos límites al emplear los compuestos con fines terapéuticos por poco tiempo, mientras que las menores son útiles si se aplican con fines profilácticos. Conviene emplear las proporciones mínimas capaces de dominar bien la enfermedad, a fin de reducir hasta el límite los efectos secundarios que pueda acarrear la administración prolongada de los compuestos. Cuando los principios activos se incorporen al agua de beber, bastarán proporciones más bajas que en el pienso, pues las aves suelen beber el doble de lo que comen. El principio activo en el agua de beber aumenta su utilidad práctica añadiendo al líquido un suspensivo, como goma arábica, goma tragacanto, carboxipolimetileno, alginas, metilcelulosa, hidroetilcelulosa y otros, que favorecen la distribución uniforme del material

339336



insoluble en agua.

Uno ó varios de los quinolin-3-carboxilatos definidos por la fórmula (I) pueden emplearse como único agente, ó bien asociados a otros coccidiostáticos. Tales mixturas sirven para aprovechar la eficacia primaria de cada compuesto contra una especie particular de coccidios. Ahora se ha comprobado que los compuestos presentes son muy eficaces contra E. brunetti y E. tenella. Así, para obtener una composición coccidiostática de amplio espectro ó campo, esos 4-hidroxi-quinolin-3-carboxilatos se pueden mezclar con un compuesto muy eficaz para tratar otra variedad de la dolencia.

Los ejemplos siguientes se ofrecen a título de ilustración sin idea de limitación.

EJEMPLO 1

=====

15 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dietilaminoquinolin-3-carboxilato de metilo.

Se añaden 2 g de 3-dietilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-anilina a 1,6 g de metoximetilenmalonato de dimetilo, y se calienta la solución en baño de vapor, hasta evaporar el disolvente. El residuo,  $\alpha$ -carbometoxi- $\beta$ - $\beta$ -3-dietilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)anilina-7-acrilato de metilo, se añade a 100 ml de dodecilo-benceno a 250 °C, agitando. Pasada media hora, se enfría la mezcla, y se separa el sólido por filtración. El sólido se añade a acetona caliente, y se cristaliza en ella, para obtener 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de metilo, p. fus. 258-260 °C.

Por este procedimiento se prepara 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de etilo, p.fus. 239-242 °C, empleando etoximetilenmalonato de dietilo en vez de metoximetilenmalonato de dimetilo.



EJEMPLO 2

4-Hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dimetilamino-quinolin-3-carboxilato de metilo.

- 5           A 2,2 g de metoximetilenmalonato de dimetilo se añaden 3,2 g de 3-dimetilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-anilina en 50 ml de metanol. La mezcla se calienta al baño de vapor durante tres horas. El disolvente se retira en vacío, y deja  $\alpha$ -carbometoxi- $\beta$ -
- 10           3-dimetilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-anilina]-acrilato de metilo. Este producto se añade a 45 ml de dodecibenceno a 250 °C y la mezcla se mantiene a esta temperatura media hora. Luego se deja enfriar a temperatura ambiente, y se obtiene el producto, 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dimetilamino-quinolin-3-carboxilato de metilo, p. fus. 287-288 °C.
- 15           Efectuando el procedimiento anterior con etoximetilenmalonato de dietilo en vez de metoximetilenmalonato de dimetilo, se obtiene 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dimetilamino-quinolin-3-carboxilato de etilo, p. fus. 275-278 °C.
- 20           Empleando en el procedimiento anterior 3-dipropilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-anilina, 3-dimetilamino-4-( $\alpha, \alpha$ -difluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-anilina ó 3-dietilamino-4-( $\alpha, \alpha, \gamma, \gamma, \gamma$ -pentafluoropropoxi)-anilina, en vez de 3-dimetilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-anilina, se obtiene 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dipropilamino-quinolin-3-carboxilato de metilo, p.fus. 215-225 °C; éster etílico, 205-207 °C; 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha$ -difluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-7-dimetilamino-quinolin-3-carboxilato de metilo, y 4-hidroxi-6-( $\alpha, \alpha, \gamma, \gamma, \gamma$ -pentafluoropropoxi)-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de metilo, respectivamente.
- 25



EJEMPLO 3

=====

4-Hidroxi-6-isopropoxi-7-dimetilamino-3-quinolin-carboxilato de metilo.

5 A una solución de 3-dimetilamino-4-isopropoxianilina en 75 ml  
de etanol se añaden 11 g de metoximetilennalonato de dimetilo. Se re-  
tiran los disolventes, y el residuo se calienta una hora al baño de  
vapor, para obtener  $\alpha$ -carbometoxi- $\beta$ -(3-dimetilamino-4-isopropoxi-  
anilin)-acrilato de metilo. El residuo oleoso que contiene el aciri-  
lato se añade a 175 ml de dodecibenceno, y se calienta a 250 °C; a  
10 los veinte minutos, la mezcla se enfría, y el material separado, 4-hi-  
droxi-6-isopropoxi-7-dietilamino-3-quinolincarboxilato de metilo, se  
cristaliza en dimetilformamida y éter a 1:1; p. fus. 244-246 °C.

Si en este procedimiento se emplea 3-dimetilamino-4-isobutoxiani-  
lina y 3-dietilamino-4-isopropoxianilina en vez de 3-dimetilamino-4-  
15 isopropoxianilina, se obtiene 4-hidroxi-6-n-isobutoxi-7-dimetilamino-  
quinolin-3-carboxilato de metilo, p. fus. 246-247 °C, y 4-hidroxi-6-  
isopropoxi-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de metilo, respecti-  
vamente.

EJEMPLO 4

=====

4-Hidroxi-6-isopropoxi-7-dimetilamino-quinolin-3-carboxilato de etilo.

20 4 A una suspensión de 0,6 g de ácido 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-di-  
metilamino-quinolin-3-carboxílico en 20 ml de etanol absoluto, se añe-  
den 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución resultante se  
25 calienta veinte horas al baño de vapor, y se evapora la mayor parte  
del etanol por evaporación en vacío. El residuo se enfría, y se neu-  
traliza con carbonato de sodio a 10 %. El precipitado se separa, y  
se cristaliza en una mezcla de etanol y agua a 1:1.

30 Empleando en el anterior procedimiento ácido 4-hidroxi-6-iso-  
propoxi-7-dietilamino-quinolin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-hi-



droxi-6-isopropoxi-7-dimetilamino-quinolin-3-carboxílico, se obtiene 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de etilo.

Si en este procedimiento se emplea isopropanol en vez de etanol, se obtiene 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-dimetilamino-quinolin-3-carboxilato de isopropilo.

EJEMPLO 5

=====

4-Hidroxi-6-isopropoxi-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de etilo.

Se someten a reflujo en benceno 2 g de ácido 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-dietilamino-quinolin-3-carboxílico con un equivalente molar de cloruro de tionilo, durante ocho horas. El cloruro de ácido resultante, en 40 ml de etanol, se calienta cinco horas al baño de vapor. La mezcla reaccionante se filtra, caliente aún, y el filtrado se deja enfriar. El sólido separado se filtra, se lava con agua, se recristaliza en dimetilformamida, y da 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de etilo.

Empleando en este procedimiento n-propanol en vez de metanol, se obtiene 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-dietilamino-quinolin-3-carboxilato de n-propilo.

EJEMPLO 6

=====

Se mezcla un mol de o-dietilaminofenol en dimetilformamida con hidruro de sodio (1 mol). A la solución resultante se añade despacio bromuro de n-propilo (1 mol). La mezcla obtenida se calienta luego al baño de vapor durante dos horas, se añade a agua, y toda la mezcla se extracta con éter etílico. El éter se extracta con hidróxido de sodio 2,5n, y la solución etérea se evapora para obtener o-n-propoxi-N,N-dietilanilina.

Este producto se trata con 20 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C y 5 ml de ácido nítrico fumante. La mezcla se vierte sobre hie-

339336

3 A



lo, se neutraliza con carbonato de sodio, y da 3-dietilamino-4-n-propoxi-nitrobenceno. Este compuesto se añade a 40 ml de metanol que contienen 1 g de paladio a 5 % en carbono, y se pasa hidrógeno a través de la mezcla. El catalizador se separa por filtración, y la solución resultante se concentra y da 3-dietilamino-4-n-propoxianilina.

EJEMPLO 7

=====

Se alquilan 2,8 g de o-nitrofenol en 100 ml de dimetilformamida que contienen 11 g de metóxido de sodio, con 3,0 g de clorotrifluoroetileno, calentando en vasija cerrada cinco horas a 100 °C. La mezcla se vierte en agua; el producto se extracta con éter, y el éter se lava con agua, con hidróxido de sodio y de nuevo con agua. El producto, o-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-nitrobenceno, se obtiene por evaporación.

Este producto se hidrogena en 150 ml de metanol, empleando como catalizador 1 g de paladio a 5 % en carbón activado. La anilina resultante se agita, y se calienta a 235-240 °C con 29 ml de fosfato de trietilo. La temperatura se mantiene luego tres horas a unos 220 °C. Se enfría la mezcla; se añade una solución de 22 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua, y la mezcla resultante se calienta unas dos horas a reflujo. Luego se diluye con unos 200 ml de agua, y se extracta con éter varias veces. La solución etérea reunida se lava con agua, se deseca, se elimina el éter, y el producto se destila a 80-90 °C/1 mm.

En un matraz equipado para agitación se ponen 50 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se enfría a -10 °C, mientras se añaden 17 g del compuesto anterior. Esta solución se mantiene a -10 °C mientras se añade despacio una mezcla de 22 ml de ácido sulfúrico concentrado y 5 ml de ácido nítrico concentrado. La mezcla se mantiene a -10 °C una media hora, y se deja subir luego a 0 °C; se vierte en agua, y



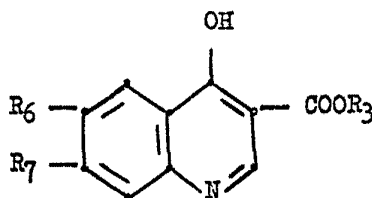
se neutraliza con carbonato de sodio. El producto se extrae en éter que se lava y se seca. Se evapora el éter, y el producto se separa por destilación a 135-140 °C y 1,0 mm de presión mínima. Este producto, 3-dietilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-nitroben-  
 5 ceno, se hidrogena como antes, y da 3-dietilamino-4-( $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi)-anilina. Empleando en este procedimiento el levialqueno-1 ó el halolevialqueno-1 adecuado, en vez de clorotrifluoroetileno, se preparan las correspondientes anilinas bisustituidas inicia-  
 les correspondientes del invento.

10

N O T A  
 =====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

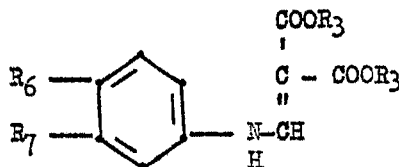
1. - Procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos, y, especialmente un 4-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de fórmula  
 15



20

donde  $R_3$  es levialquilo,  $R_6$  designa levialcoxi ó halolevialcoxi con 2-4 átomos de carbono, y  $R_7$  es  $NR_1R_2$ , donde  $R_1$  y  $R_2$  representan levialquilo; el cual comprende calentar un compuesto de fórmula :

25



donde  $R_3$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son como queda definido antes.

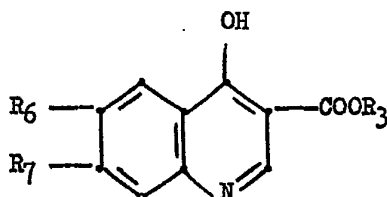
30

2. - Procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos



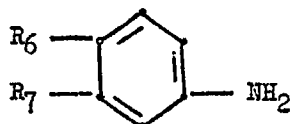
cos, y especialmente un 4-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de fórmula:

5



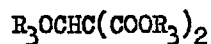
donde R<sub>3</sub> es levialquilo, R<sub>6</sub> representa levialcoxi ó halolevialcoxi con 2-4 átomos de carbono, y R<sub>7</sub> es NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan levialquilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula :

10



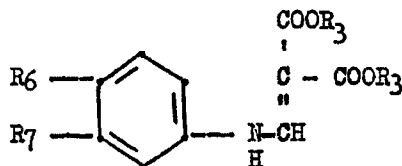
con un compuesto de fórmula

15



para obtener un acrilato de fórmula :

20



donde R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como queda definido; y calentar dicho acrilato para obtener el 4-hidroxi-quinolin-3-carboxilato.

25

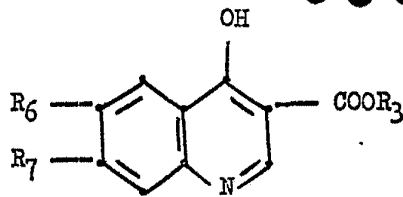
3. - Procedimiento según la reivindicación 2, en el que R<sub>6</sub> es  $\alpha, \alpha, \beta$ -trifluoro- $\beta$ -cloroetoxi, y R<sub>7</sub> es dietilamino.

4. - Procedimiento según la reivindicación 3, donde R<sub>3</sub> es metilo.

5. - Procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos, y especialmente un 4-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de fórmula :

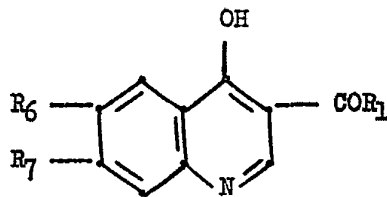
30

339336<sub>3</sub>



5 donde R<sub>3</sub> es levialquilo, R<sub>6</sub> designa levialcoxilo ó halolevialcoxilo de 2-4 átomos de carbono, y R<sub>7</sub> es NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan levialquilo; el cual comprende esterificar un compuesto de fórmula :

10



con un compuesto de fórmula R<sub>3</sub>OH, donde R<sub>1</sub> es hidroxilo ó halo, y R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen el mismo significado de antes.

15

6. - Procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos.

Esta memoria consta de dieciséis páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

3 ABR. 1967

P. A.