

339427

[5 A3]



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 orgánicos heterocíclicos".

=====:oOo:=====

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

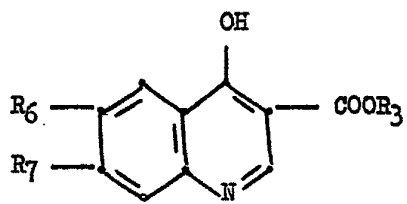
El invento concierne a nuevos compuestos orgánicos heterocíclicos, que son ésteres de ácidos quinolinocarboxílicos; al método de preparación de tales compuestos, y a las composiciones que los contienen y son útiles para reprimir la coccidiosis.



Los compuestos de este invento son 4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos de levialquilo originales, con un radical levialquilo en la posición 6, y un radical dilevialquilamino en la posición 7. Tales compuestos son coccidiostáticos muy potentes.

5 Un objeto de este invento es la provisión de una nueva clase de quinolincarboxilatos. Otro objeto es la provisión de una clase de 4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos 6,7-bisustituídos de levialquilo, más potentes como anticoccídicos que los antes citados. Más concretamente, los compuestos del invento son 4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos 6,7-bisustituídos de levialquilo en los que el 6-sustituto es un levialquilo de dos a cuatro carbonos, y el 7-sustituto, un radical dilevialquilamino. Otro objeto del invento es la provisión de una síntesis química de estas sustancias por termociclación del añil obtenido por reacción de una anilina 2,3-sustituída con alcoximetilenmalonato de dilevialquilo. El invento se refiere además a composiciones anticoccídicas que contienen como ingrediente activo tales quinolinas sustituidas, solas ó con otro u otros coccidiostáticos, y al método de tratar la coccidiosis con estas composiciones.

Los compuestos originales de este invento se pueden representar por la fórmula de estructura :



I

donde R₃ representa un levialquilo, como metilo, etilo, propilo ó butilo; R₆, un levialquilo de dos a cuatro átomos de carbono, como etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo; y R₇, un radical dilevialquilamino, como dimetilamino, dietilamino ó di-n-propilamino.

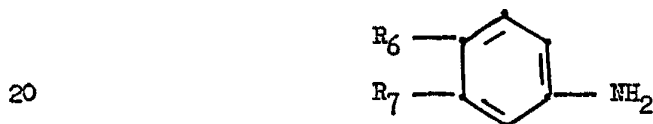


El invento comprende tambien las sales cuaternarias obtenidas por reacci3n de la quinolina I con un haluro de levialquilo.

En los compuestos preferidos del invento, R₃ es metilo 3 etilo, y las sustituciones en las posiciones 6-7 son 6-n-propil-7-dietila mino y 6-n-butil-7-dietilamino. Este grupo de sustancias es el de m3ximo grado y espectro de actividad anticoccidica, aunque son buenos coccidiost3ticos todas las sustancias representadas por la f3rmula I.

Son ejemplos representativos de compuestos de quinolina especificos dentro del alcance de este invento: 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo, 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo, 6-n-butil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo, 6-n-propil-7-dimetilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo, y 6-n-propil-7-di-n-propilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

Los quinolatos de este invento se sintetizan a partir de una 3-R₇-6-R₆-anilina con f3rmula de estructura :



II

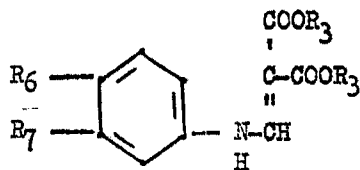
haciendo reaccionar esa anilina con levialcoxi-metilenmalonato de levialquilo de estructura



III

El producto inmediato de reacci3n es el a3nil de estructura :

3394275



IV

5

En los compuestos II, III y IV, los símbolos R_3 , R_6 y R_7 son como se ha definido antes para la fórmula I. El anil compuesto IV se define químicamente como -carbolevialcoxi- -(3- R_7 -4- R_6 -anilin)-acrilato de levialquilo. El éster (IV) se convierte luego en 4-hidroxi-6- R_6 -7- R_7 -quinolin-3-carboxilato de levialquilo calentando a elevadas temperaturas.

10

La reacción de la anilina (II) con el éster malónico (III) se efectúa con preferencia en un disolvente inerte, que puede ser un levialcanol, como metanol, etanol ó isopropanol, ó un éter, como éter dietílico, dioxano, dietilenglicol, éter dimetílico ó etilenglicol. Se emplean cantidades esencialmente equimoleculares del reactivo, aunque esto no es esencial, y puede tomarse un exceso molar de cualquiera, si se desea. Los mejores resultados se obtienen con temperaturas de reacción de 40-120°, y con preferencia, de 70-100 °C. Terminada esencialmente la reacción, el disolvente se puede eliminar por técnicas conocidas, y emplear el anil (IV) directamente, sin más purificación, en la reacción ciclante que conduce al quinolato (I). Esto se efectúa calentando a 200-300 °C, y mejor a unos 240-270 °C, durante unos diez-treinta minutos. Aunque no es necesario, conviene realizar la reacción en un disolvente orgánico de elevado punto de ebullición, como dimetilsulfona, dodecibenceno, bifenilo, éter bifenílico ó similares, inertes en las condiciones de reacción. Al final del periodo de reacción, se enfría la mezcla y el 4-hidroxi-6- R_6 -7- R_7 -disustituto-quinolin-3-carboxilato de levialquilo buscado se recupera y purifica por técnicas que conocen los expertos en la materia.

15

20

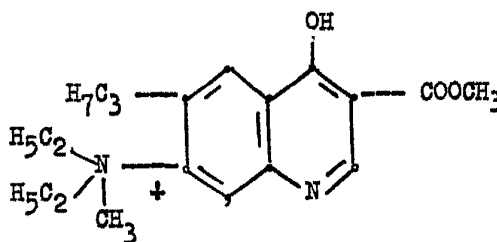
25

30



Se ha estimado conveniente realizar todo el proceso de síntesis sin purificar el anil intermedio (IV), y en algunos casos, sin aislar la 3-R₇-4-R₆-anilina (II). Al preparar los 6-levialquil-7-dialquilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos de levialquilo del invento, la anilina II se obtiene convenientemente por reacción catalítica del nitrobenenceno respectivo en un levialcanol; en tales casos, es preferible eliminar simplemente el catalizador y tratar la mezcla alcohólica de reacción que contiene 3-R₇-4-R₆-anilina con el malonato de alcoximetileno.

Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales cuaternarias al calentarlos con haluros de levialquilo, y estas sales se incluyen en el invento. Se obtienen empleando un exceso molar de haluro de alquilo, y se purifican fácilmente por cristalización en disolventes tales como acetonitrilo. La sal cuaternaria de 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo y yoduro de metilo, denominado yoduro de 3-carbometoxi-4-hidroxi-6-n-propil-7-dietil-metil-quinolilamonio, puede expresarse por la siguiente fórmula de estructura :



I -

Ejemplos representativos de otras sales cuaternarias son bromuro de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-n-propil-7-dietilmetilquinolilamonio y yoduro de 3-carbometoxi-4-hidroxi-6-n-propil-7-trietil-quinolilamonio. Estas sales, como los compuestos primitivos, son agentes anticoccídicos muy activos.

Los nuevos 3-carboxilatos de quinolina de fórmula (I) preci-



339427

tados se pueden preparar tambien esterificando el correspondiente ácido quinolin-3-carboxílico. Para ello, se trata el ácido libre con un levialcanol, en presencia de un ácido mineral, como el clorhídrico, el sulfúrico y similares. La temperatura de esterificación debe mantenerse hacia 75-150 °C, y mejor a unos 100 °C, durante varias horas. El ácido y el exceso de alcanol se pueden destilar luego en vacío, y el éster residual (I) se aísla y purifica por técnicas habituales, como neutralización, extracción en disolventes orgánicos, y cristalización en ellos.

10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar asimismo del correspondiente haluro de ácido quinolin-3-carboxílico por reacción de un haluro de ácido, como el cloruro de ácido, con un levialcanol, por ejemplo, metanol ó etanol, a unos 40-160 °C. El quinolato de levialquilo se aísla y purifica por técnicas corrientes.

15 Los referidos ácidos 4-hidroxi-6-R₆-7-R₇-quinolin-3-carboxílicos, donde R₆ y R₇ son como queda definido, pueden obtenerse calentando uno de sus ésteres de levialquilo con una base, como hidróxido acuoso de metal alcalino. Los correspondientes haluros de ácido, como cloruro ó bromuro de 4-hidroxi-6-R₆-7-R₇-quinolin-3-carbonilo, se sintetizan por reacción del ácido libre con cloruro ó bromuro de tionilo, a temperatura elevada, de unos 60° a 90 °C.

20 La coccidiosis es una enfermedad aviaria muy difundida, y consiste en la invasión de la mucosa cecal e intestinal por protozoos parásitos del género Eimeria. Las especies más importantes son E. máxima, E. acervulina, E. Tenella, E. necatrix, E. brunetti, E. praecox, y E. mitis. Especies afines de coccidios, tales como E. meleagridis y E. adenoides, producen coccidiosis en pavos. Si las formas graves de esta enfermedad no se combaten, ocasionan escaso aumento de peso, merma de la asimilación de alimentos y de la producción de huevos, y elevada mortalidad. Por ello, la represión eficaz de la coccidiosis

25

30

- 7 339427 E5 AD



es muy importante para la industria avícola.

Se ha descubierto que los 6-R₆-7-R₇-4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos de levialquilo de la fórmula (I) anterior, y sus sales cuaternarias, son muy eficaces para tratar y prevenir la coccidiosis.

5 Al emplear los compuestos de este invento en el tratamiento y la prevención de la coccidiosis, se propinan ventajosamente a las aves como ingrediente del pienso, aunque también se pueden dar disueltos ó suspendidos en el agua de beber. Conforme a un aspecto del invento, se elaboran composiciones originales que contienen compuestos de fórmula (I) como elemento anticoccídico activo. Tales composiciones comprenden los quinolatos íntimamente dispersos ó mezclados con un vehículo ó diluyente inerte. Por vehículo inerte se entiende uno que no reacciones con el quinolato, y que pueda administrarse sin riesgo a las aves. El vehículo ó diluyente preferido es uno que forme ó pueda formar parte del pienso, ó que pueda ser un elemento habitual de su alimentación.

Las composiciones que constituyen una modalidad preferida de este aspecto del invento son los suplementos de pienso que contienen el ingrediente activo en cantidades relativamente grandes, y que pueden agregarse al pienso directamente ó después de diluirlos ó mezclarlos. Ejemplos de vehículos ó diluyentes adecuados para tales composiciones son algunos sólidos, ingeribles por vía bucal y nutritivos, como granos desecados de destilerías, harina de maíz, harina de frutos cítricos, residuos de fermentación, conchas de ostras molidas, salvado de trigo, melazas solubles, harina de carozos de maíz, vegetales comestibles, harina de soja mondada y tostada, pienso sólido de vainas de soja, micelios antibióticos, moyuelo ó farro de soja, piedra caliza machacada, y similares. El quinolato se dispersa ó mezcla íntimamente con el vehículo inerte sólido por métodos tales como molturación, agitación, trituración ó volteo. Eligiendo diluyentes



adecuados, y variando la relación entre vehículo e ingrediente activo, se pueden preparar composiciones de cualquier concentración conveniente. Formulaciones con 1-40 % en peso, y con preferencia 2-25 % en peso de ingrediente activo, son particularmente apropiados para incorporar a piensos de aves, y dan muy satisfactorias composiciones con un 5-15 % en peso de quinolato. El compuesto activo se dispersa normalmente, ó se mezcla por igual en el diluyente, pero a veces puede ser absorbido en el vehículo. La concentración óptima del coccidiostático en esos suplementos de pienso dependerá en cierta medida del compuesto particular empleado. Como al fabricante de piensos le conviene tomar alrededor de una libra de suplemento por tonelada de pienso terminado, la concentración preferida de cualquiera de estos coccidiostáticos en un suplemento de pienso es en parte función del índice de ingrediente activo que interese en el pienso terminado.

Son ejemplos de suplementos típicos de pienso con un compuesto de este invento disperso en un vehículo sólido :

	<u>lbs</u>
A. - 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin 3-carboxilato de metilo	5,0
Salvado de trigo	95,0
B. - 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxi ^{xi} quinolin 3-carboxilato de metilo	5,0
Amprolium	20,0
Granzas corrientes de trigo	75,0

Estos suplementos de pienso y otros similares se preparan mezclando uniformemente el quinolato con el vehículo ó los vehículos.

Los suplementos de pienso del tipo aquí ilustrado suelen diluirse, además, con sustancias tales como harina de maíz ó de vainas de soja antes de incorporarlos al pienso de las aves. En esta fase intermedia, el índice de coccidiostático en el vehículo se reduce de 0,1 a 1,0 %. Esta dilución sirve para facilitar la distribución uniforme



de la sustancia en el pienso terminado. Éste contiene una provisión de grasas, proteínas, carbohidratos, minerales, vitaminas y otros factores nutritivos.

5 La cantidad de 6-R₆-7-R₇-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato (con R₆ y R₇ como quedan definidos) necesaria para dominar eficazmente la coccidiosis, depende de factores tales como compuesto específico empleado, tipo y gravedad de la infección, y duración del tratamiento. En todo caso, sólo se necesita una cantidad pequeña en relación con el consumo total de pienso ó de agua de beber. Se consiguen buenos resultados profilácticos cuando el pienso administrado a las aves contiene un 0,0005 % a 0,05 % en peso de estos compuestos de quinolato, y mejor un 0,00075 % a 0,0125 % en peso. Con los compuestos preferidos del invento, se consiguen excelentes resultados empleando dosis próximas al límite inferior de este margen. Para uso terapéutico, 10 pueden aplicarse por poco tiempo dosis más altas, hasta de 0,1 % en peso del pienso. 15

Con frecuencia, con fines terapéuticos se añaden estos compuestos al agua de beber, pues las aves con coccidiosis suelen consumir menos pienso sólido que las normales. La adición puede ser directa, 20 ó bien se preparan polvos solubles en agua, donde el coccidiostático se halla íntimamente mezclado con un vehículo conveniente, como dextrosa ó sacarosa, y estos polvos se añaden al agua de beber las aves según convenga. Tales polvos hidrosolubles pueden contener coccidiostático en cualquier concentración adecuada, y son útiles preparaciones que contengan 1-25 % en peso del compuesto activo. 25

Estos 6-R₆-7-R₇-4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos de levialquilo son activos contra las especies importantes de coccidios. Su potencia contra Eimeria tenella y E. brunetti tiene particular importancia, porque estas especies producen formas graves de infección.

30 Conforme a un aspecto adicional del invento, se preparan compo-



siciones anticoccídicas que contienen un quinolato de fórmula (I) con otro coccidiostático, como amprolium, zoalene, nicarbazin ó similares. Está demostrado que las composiciones que contienen un quinolato y amprolium combaten mejor la coccidiosis que cualquiera de ambas sustancias por sí sola. Composiciones para piensos de aves con un 0,001-0,005 % en peso de 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo (ó de etilo), y un 0,005-0,015 % en peso de amprolio, reprimen eficazmente la coccidiosis aviaria. Estas composiciones para piensos pueden contener tambien otras sustancias de utilidad para el bienestar de las aves, como vitaminas, antibióticos ó auxinas.

La actividad anticoccídica de los 6-R₆-7-R₇-4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos se determina administrando a grupos de pollos Leghorn blancos de pura raza una ración que contenga concentraciones gradua- das de quinolato, e inoculándolos por vía oral con coccistos esporula- dos de los coccidios el segundo día del ensayo. Con Eimeria tenella se emplean 50.000 coccistos, y con E. brunetti, E. máxima y E. acervu- lina, 100000 coccistos. Las aves reciben la dieta medicinada durante varios días (cinco a ocho), y luego son pesadas, sacrificadas y exami- nadas en busca de coccistos remanentes y/ó lesiones producidas por coccidiosis. (Detalles de estos ensayos aparecen en las patentes de EUA núms. 3.020.200 para E. tenella, y 3.211,610 para E. brunetti y otras especies.) La actividad del quinolato se expresa en concentra- ción por 100 en peso necesaria en el pienso para dominar la infección. Como se ha expuesto antes, estos compuestos son muy activos a concen- traciones de un 0,0005 a 0,05 % en peso; la óptima precisa depende de la gravedad y el tipo de la infección.

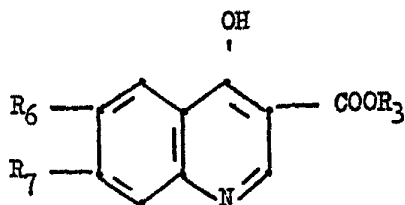
La actividad anticoccídica de compuestos representativos del invento contra E. tenella y E. brunetti es como sigue :



Compuesto

Dosis (% en peso) en el pienso

5



10

<u>R₃</u>	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>E. brunetti</u>	<u>E. tenella</u>
CH ₃	n-C ₃ H ₇	N(C ₂ H ₅) ₂	0.0015	0.003
C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	N(C ₂ H ₅) ₂	0.0015	0.003
CH ₃	n-C ₄ H ₉	N(C ₂ H ₅) ₂	0.0015	0.003
CH ₃	i-C ₃ H ₇	N(C ₂ H ₅) ₂	0.003	0.006
C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	N(C ₂ H ₅) ₂	0.003	0.0125

15

La técnica del ensayo se encuentra en el ejemplo 8 de la patente de EUA. 3.020.200, y en el ejemplo 2 de la patente de EUA. 3.211.610.

20

En otros experimentos, la actividad anticoccídica se determina por el procedimiento del ejemplo 4 de la patente de EUA. 3.211.610. El 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo tiene la actividad que se expresa a continuación :

339427⁵



	<u>Concentración</u> <u>en el pienso.</u>	<u>Nº de pollos</u>	<u>Mortalidad</u> <u>(%)</u>	<u>Aumento de</u> <u>peso (%)</u>	<u>Millones de cocis-</u> <u>tos en aves super-</u> <u>vivientes.</u>
	<u>E. tenella.</u>				
	0.00075	20	10	79	8.2
5	0.0015	20	0	105	6.0
	0.003	20	0	96	3.2
	0.006	20	0	107	0.1
	Testigos infectados	120	57	48	20.0
10	Testigos normales	40	0	100	0.1
	<u>E. maxima.</u>				
	0.00075	20	0	78	1.6
	0.0015	20	0	85	0.2
	0.003	20	0	93	0.2
15	0.006	20	0	105	0.1
	Testigos infectados	120	0	73	5.3
	Testigos normales	40	0	94	0.1
	<u>E. brunetti.</u>				
20	0.0004	10	10	83	3.4
	0.00075	10	0	88	3.7
	0.0015	10	0	104	0.1
	0.003	10	0	107	0.1
	Testigos infectados	60	8	43	18.7
25	Testigos normales	20	0	109	0.1

Los siguientes ejemplos se exponen con fines informativos,
sin idea de limitación.



EJEMPLO 1

6-n-Propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

Se hidrogenan 52,3 g de 2-n-propil-5-nitro-N,N-dietilanilina en 500 ml de metanol, en presencia de 3,5 g de catalizador de paladio al 5 % en carbono, a temperatura ambiente y presión positiva de hidrógeno de unos 2,8 Kg/cm². Una vez absorbida la cantidad teórica de nitrógeno, se detiene la hidrogenación, y se retira el catalizador por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida hasta consistencia de aceite, constituido sobre todo por 2-n-propil-5-amino-N,N-dietilanilina, producto que se emplea directamente en la siguiente fase, sin purificarlo más.

A 48,7 g del aceite así obtenido, se añaden 43,5 g de metoximetilmalonato de dimetilo en 1 lt de tolueno. La mezcla resultante se tiene dos horas a reflujo, y luego se concentra a presión reducida, para retirar el tolueno y obtener un residuo de 86 g del añil α -carboximoxi- β -(3-dietilamino-4-n-propilanilin)-acrilato de metilo. Esta sustancia se emplea sin purificarla más.

Se calientan 1500 ml de dodecilbenceno a 250-260 °C, agitando, y se añaden 86 g del añil en unos cinco minutos. La solución resultante se agita a 250-260 °C durante 15-20 minutos, y se deja luego enfriar a temperatura ambiente, agitando. El sólido resultante se recoge por filtración, se lava con acetona a temperatura ambiente, se enfría, y da 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo sustancialmente puro, p.fus. 198-204 °C. Este producto se disuelve en tres volúmenes de dimetilformamida, se trata con carbón activado, se filtra, y el filtrado se pasma a 0-5 °C. El producto cristaliza, y se recupera por filtración; p. fus. 212 °C.

Se obtiene una segunda tanda volviendo a calentar quince minutos el filtrado de dodecilbenceno a 250-260 °C, enfriándolo a temperatura ambiente, y agregando 400 ml de acetona. El 6-n-propil-7-die-



tilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo sólido resultante se recupera y purifica del mismo modo ya explicado.

EJEMPLO 2

=====

5 6-n-Propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo.

Se añaden 7,8 g de etoximetilenmalonato de dietilo en 200 ml de tolueno a 7,5 g de 4-n-propil-3-dietilaminoanilina (designada también por 2-n-propil-5-amino-N,N-dietilanilina). La mezcla resultante se somete dos horas a reflujo, y se concentra luego hasta sequedad en vacío, para eliminar el disolvente y el alcohol formado como producto de la reacción. El residuo resultante, que es α -carboetoxi- β -(3-dietilamino-4-n-propilanilin)-acrilato de etilo, se añade a 400 ml de dodecibenceno rápidamente agitado, a 250-260 °C. La mezcla se mantiene quince minutos a esa temperatura, y se deja luego enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se separa por filtración, se lava con acetona, y da 5 g de 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo, p. fus. 204-206 °C.

Repitiendo el procedimiento anterior, con 4-n-propil-3-dimetilanilina como material de partida, se obtiene 6-n-propil-7-dimetilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 3

=====

6-Isobutil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

Se hidrogenan 10 g de 2-isobutil-5-nitro-N,N-dietilanilina en 100 ml de metanol, a temperatura ambiente, sobre 0,7 g de catalizador de paladio en carbono, a una presión positiva de hidrógeno de unos 2,8 Kg/cm², hasta que se absorba la cantidad calculada de hidrógeno. Luego se retira el catalizador por filtración, y se concentra la mezcla en vacío hasta reducirla a un aceite de 4-isobutil-3-dietilaminoanilina. A este aceite se añaden 8 g de metoximetilenmalonato



de dimetilo en 200 ml de tolueno. La mezcla resultante se somete 90 minutos a reflujo, y se concentra luego hasta sequedad en vacio, para obtener un residuo de α -carbometoxi- β -(3-dietilamino-4-isobutilanilin)-acrilato de metilo.

5 Esta última sustancia se añade directamente a 300 ml de dodecibenceno a 250-260 °C. La mezcla se agita a esa temperatura durante veinte minutos; se enfría despues a temperatura ambiente, y el sólido resultante se separa por filtración, se lava con acetona, se seca, y da 6-isobutil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo, p. fus. 206-208 °C.
10

EJEMPLO 4
=====

6-s-butil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

15 Repitiendo el procedimiento del ejemplo 3 con 2-s-butil-5-nitro-N,N-dietilanilina como material de partida, se obtiene 6-s-butil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo, p.fus. 239-243 °C.

EJEMPLO 5
=====

20 6-n-butil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

Se hidrogenan 32 g de 2-n-butil-5-nitro-N,N-dietilanilina en 300 ml de metanol, a temperatura ambiente, empleando 2 g de paladio al 5 % en carbono como catalizador, a unos 2,8 Kg/cm2 de presión de hidrógeno. Se mantiene la hidrogenación hasta que se absorba la cantidad teórica de hidrógeno, y al final se separa el catalizador por
25 filtración. Se concentra el filtrado hasta sequedad y da 30 g de un aceite compuesto sobre todo de 2-n-butil-5-amino-N,N-dietilanilina. Este material se divide en dos porciones iguales; una se emplea en la conclusión de este experimento, y la otra, en el descrito en la parte
30 B siguiente.

339427⁵



A 15 g del producto anterior se añaden 15 g de metoximetilenmalonato de dimetilo en 300 ml de tolueno. Esta mezcla se somete dos horas y media a reflujo, y luego se retira el tolueno por concentración en vacío. El añil remanente no se purifica, sino que se añade directamente a 500 ml de dodecilbenceno, a 250-260 °C. La mezcla se agita treinta minutos a esa temperatura, y se enfría despues despacio a temperatura ambiente. El producto sólido se separa por filtración se lava con acetona, se seca y da 5,6 g de 6-n-butyl-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo, p. fus. 200-205 °C.

10 B. 6-n-butyl-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo.

Se hacen reacciojar 15 g del derivado de anilina obtenido antes con etoximetilenmalonato de dietilo, y el añil resultante se calienta en dodecilbenceno, como queda descrito, para obtener 9,3 g de 6-n-butyl-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo, p. fus.: 198-200 °C.

EJEMPLO 6
=====

6-Isopropil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

20 Se hidrogenan 26 g de 2-isopropil-5-nitro-N,N-dietilanilina a 2-isopropil-5-amino-N,N-dietilanilina; este último material se hace reaccionar con 22 g de metoximetilenmalonato de dimetilo en 500 ml. de tolueno, y el añil resultante se calienta en 700 ml de dodecilbenceno, siguiendo la técnica del ejemplo 1. Así se obtienen 12,3 g de 25 6-isopropil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo, p. fus.: 246-253 °C.

Repetiendo este procedimiento con 2-isopropil-5-nitro-N,N-dimetilanilina y etoximetilenmalonato de dietilo, se obtiene 6-isopropil-7-dimetilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo.



EJEMPLO 7

A. 6-Etil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

Se hidrogenan 44,4 g de 2-etil-5-nitro-N,N-dietilanilina en 400 ml de metanol, a temperatura ambiente, empleando dos cucharaditas de catalizador de níquel Raney, a unos 2,8 Kg/cm². de presión de hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, y la solución se divide en dos partes iguales. A una de ellas se agregan 17,4 g de metoximetilennalonato de dimetilo, y se calienta la mezcla una hora en baño de vapor. La mezcla reaccionante se evapora luego en vacío hasta reducirla a un aceite que consiste sobre todo en el añil α -carbometoxi- β -(3-dietilamino-4-etilaminilín)-acrilato de metilo. Este material se añade directamente a 500 ml de dodecibenceno, y la mezcla se calienta treinta minutos a 255 °C. El sólido resultante se recoge por filtración, se recristaliza en dimetilformamida, y da 6-etil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo sustancialmente puro, p. fus. 244 °C.

B. 6-etil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo.

A la otra mitad de la solución metanólica obtenida, se añaden 21,6 g de etoximetilennalonato de dietilo. Esta mezcla reaccionante se trata como queda descrito, para obtener 6-etil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo, p. fus. 251 °C.

EJEMPLO 8

Yoduro de 3-carbometoxi-4-hidroxi-6-n-propil-7-quinolil-dietilmetilamonio.

A 2,5 g de 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo se añaden 15 ml de metanol y 25 ml de yoduro de metilo. La solución resultante se calienta a reflujo durante cinco días. Luego se retiran los disolventes en vacío, y el residuo se cristaliza en acetonitrilo, para obtener 1,05 g de yoduro de 3-carbo-



metoxi-4-hidroxi-6-n-propil-7-quinolil-dietilmetilamonio. La recristalización en acetonitrilo da material sustancialmente puro, p. fus. 126-127 °C.

EJEMPLO 9

=====

5

6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

A una suspensión de 0,6 g de ácido 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxílico en 20 ml de metanol, se añaden 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calienta al baño de vapor durante quince horas, y luego se elimina la mayor parte del alcohol por concentración en vacío. El residuo se enfría, se neutraliza con carbonato de sodio a 10 %, y el precipitado resultante se separa, se cristaliza en dimetilformamida, y da 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo sustancialmente puro.

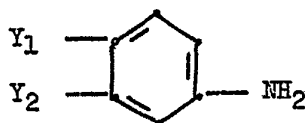
15

Se somete a reflujo siete horas en benceno 1 g de ácido 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxílico con un equivalente molar de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido resultante se separa, y se tiene cinco horas a reflujo en 40 ml de metanol. Luego se filtra la mezcla reaccionante, se pasma el filtrado, y se separa el producto sólido. Recristalizado en dimetilformamida, da 6-n-propil-7-dietilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de metilo.

20

Los materiales de partida para preparar los 6-levialquil-7-dialquilamino-4-hidroxiquinolin-3-carboxilatos de alquilo de este invento son 3-dialquilamino-4-levialquilanilinas (llamadas también 2-levialquil-5-amino-N,N-dialquilanilinas), de fórmula

25



30



donde Y_1 es levialquilo, e Y_2 es dilevialquilamino. Estos materiales se obtienen por hidrogenación catalítica de los correspondientes nitrocompuestos, empleando un catalizador de paladio en níquel Raney. Los nitrocompuestos no descritos específicamente en la bibliografía se pueden preparar por las técnicas expuestas seguidamente para los compuestos de partida de los ejemplos 1 a 7.

A. Una solución de 54 ml (77 g) de ácido nítrico (d 1,42) en 75 ml (138 g) de ácido sulfúrico (d 1,84) se añade a gotas, agitando vigorosamente, a 100 g de n-propilbenceno, en un lapso aproximado de dos horas. Durante la adición, se mantiene la temperatura a 25-30°C enfriando por fuera. Terminada la adición, se sigue agitando la mezcla dos horas más a 25-30 °C, y luego una hora a 40 °C. La mezcla se vierte a continuación sobre hielo desmenuzado, agitando, y se extrae con 3 x 75 ml de hexano. Se reúnen los extractos en hexano, se lavan sucesivamente con porciones de 50 ml de agua, de bicarbonato sódico acuoso, y de agua finalmente. La solución hexánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el hexano a presión reducida. El aceite remanente se destila a presión reducida, empleando una columna de fraccionamiento con bandas de giro. El isómero buscado es el que hierve antes, a 118 °C/15 mm, y esta fracción del destilado se recoge y da 2-nitro-n-propilbenceno.

Otros 2-nitro-alkilbencenos se preparan de igual modo, nitrando el alkilbenceno apropiado. Los ejemplos representativos tienen las siguientes constantes: 2-nitro-isobutilbenceno, p. eb.: 124 °C/15 mm; 2-nitro-s-butylbenceno, p. eb.: 122 °C/13 mm.; 2-nitro-n-butylbenceno, p. eb.: 132 °C/14 mm; 2-nitro-isopropilbenceno, p. eb.: 115 °C/15 mm.

B. 2-n-propil-N,N-diethylanilina.

Se hidrogenan 79 g. de 2-nitro-n-propilbenceno en 600 ml de etanol absoluto y 64 ml de acetaldehído, en presencia de 5 g de ca-



talizador de paladio a 5 % en carbono, a temperatura ambiente y presión de hidrógeno de unos 2,8 Kg/cm². Después de cesar la absorción de hidrógeno (en cantidad mayor de la teórica, por el exceso de acetaldehído presente), se retira el catalizador por filtración, y se
5 elimina el alcohol a presión reducida. El residuo se destila a presión reducida, y da 2-n-propil-N,N-dietilanilina, p. eb. 127-133°C/28 mm.

Otras 2-alkil-N,N-dietilanilinas se preparan de igual modo, y sus propiedades son: 2-isobutil-N,N-dietilanilina, p. eb. 124-127 °C/25 mm; 2-s-butil-N,N-dietilanilina, p. eb. 129 °C/25 mm.; 2-n-but-
10 til-N,N-dietilanilina, p. eb. 143 °C/29 mm.; 2-isopropil-N,N-dietilanilina, p. eb. 126 °C/28 mm. Con formaldehído ó aldehído propiónico en vez de acetaldehído, se obtiene la correspondiente N,N-dimetil ó N,N-dipropilanilina.

Un procedimiento distinto es el siguiente, aplicado para la
15 producción de 2-etil-N,N-dietilanilina:

Se agita una mezcla de 100 g de 2-etilanilina y 150 g de fosfato de trietilo, y se calienta a unos 160 °C. Al remitir la reacción exotérmica, se agita la mezcla, y se calienta cuatro horas a 200 °C. Luego se enfría, y se le añade con cuidado una solución de 100 g de
20 hidróxido de sodio en 500 ml de agua. La mezcla se agita doce horas a temperatura ambiente, y el aceite precipitado se extrae en éter. Los extractos etéreos se secan, se evaporan hasta sequedad, y el residuo se destila a presión atmosférica. La fracción que destila a 200 °C es 2-etil-N,N-dietilanilina.

25 C. Se añaden 74 g de 2-n-propil-N,N-dietilanilina, agitando y enfriando, a 400 ml de ácido sulfúrico (d 1,84), y se mantiene la temperatura a menos de 20 °C durante la adición. Luego se enfría la solución a 0 °C, y se añade a gotas una solución de 20 ml de ácido nítrico (d 1,42) en 60 ml de ácido sulfúrico (d 1,84), manteniendo
30 la temperatura entre 0° y 5 °C. Terminada la adición, se agita

330427

5 ABR

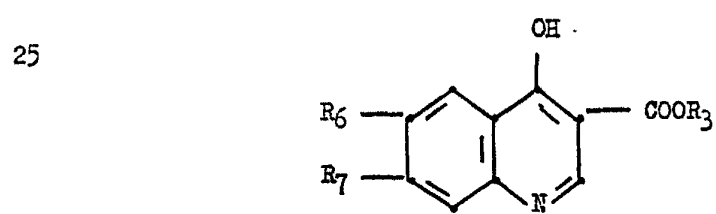


la mezcla treinta minutos más a 5 °C, y se vierte sobre hielo. La
mezcla se neutraliza añadiendo carbonato de sodio sólido. Durante
la adición, se agregan pequeñas cantidades de éter, para reprimir la
formación de espuma. Después de neutralizar, se lleva la mezcla a
5 temperatura ambiente (a fin de disolver el sulfato de sodio hidrata-
do), y se extrae con 3 x 100 ml de éter. Los extractos etéreos se
combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se
filtran, y se concentran hasta sequedad. El residuo, destilado a
10 presión reducida, da 2-n-propil-5-nitro-N,N-dietilanilina, p. eb.
134 °C/1,8 mm.

Otras 2-alkil-5-nitro-N,N-dialquilanilinas se preparan de
igual modo, a base de material adecuado de partida. Algunos ejemplos
representativos son: 2-isobutil-5-nitro-N,N-dietilanilinas, p. eb.
134-135 °C/0,75-1 mm; 2-n-butil-5-nitro-N,N-dietilanilina, p. eb.
15 135 °C/1,3 mm; 2-n-butil-5-nitro-N,N-dietilanilina, p. eb., 143 °C/
1,65 mm; 2-isopropil-5-nitro-N,N-dietilanilina, p. eb. 124 °C/1,45
mm; y 2-etil-5-nitro-N,N-dietilanilina, p. eb. 126 °C/0,5 mm.

N O T A
=====

20 Se reivindica como objeto de la presente patente :
1. - Procedimiento para preparar nuevos compuestos orgánicos
heterocíclicos, y especialmente un compuesto de fórmula :

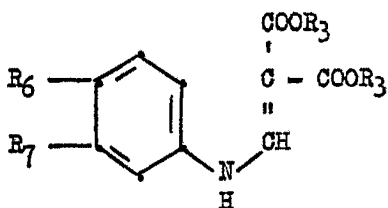


30 donde R3 es levialquilo, R6 es levialquilo de 2-4 átomos de carbono,
y R7 es dilevialquilamino; el cual comprende calentar un acrilato de



fórmula :

5



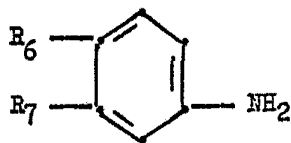
donde R₃, R₆ y R₇ son como queda definido.

2. - Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R₃ es metilo ó etilo, R₆ es n-propilo, y R₇ es dietilamino.

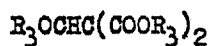
10

3. - Procedimiento para preparar 6-R₆-7-R₇-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de levialquilo según la reivindicación 1, el cual comprende tratar un compuesto de fórmula :

15



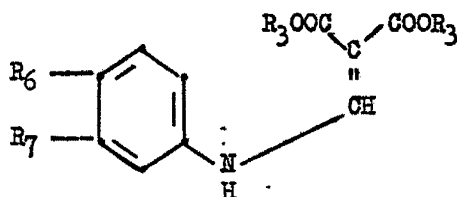
con un compuesto de fórmula :



20

para obtener un acrilato de fórmula :

25

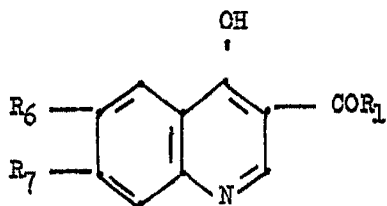


y calentar este acrilato, donde R₃, R₆ y R₇ son como queda definido en la reivindicación 1.

30

4. - Procedimiento para preparar 6-R₆-7-R₇-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de levialquilo según la reivindicación 1, el cual comprende tratar un compuesto de fórmula :

339427 F5 AB



5

con un compuesto de fórmula R₃-OH, donde R₁ es hidroxí ó halo, y R₃, R₆ y R₇ son como queda definido anteriormente.

5. - Procedimiento para preparar nuevos compuestos orgánicos heterocíclicos.

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

BARCELONA,

[5 ABR. 1957

P. A.