

20 JUN 1967



342056

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

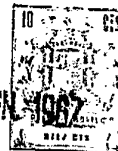
Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE QUINOLATOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 562.134 del 1 de Julio de -
1.966.

IG.



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos químicos.
Más específicamente se refiere a nuevos 6,7-disustitui-
do-quinolein-3-carboxilatos. Todavía más específicamen-
te, se refiere a 6,7-disustituído-4-hidroxi-quinolein-
5 3-carboxilatos de alquilo inferior con un alto grado
de actividad anticoccidiosa. Se refiere además al uso
de estos carboxilatos como coccidiostáticos y a nuevas
composiciones anticoccidiosas que los contienen co-
mo ingredientes activos. Análogamente, se refiere a la
10 síntesis química de estos 6,7-disustituído-4-hidroxi-
quinolein-3-carboxilatos de alquilo inferior y a nuevos
productos intermedios en tales síntesis.

La coccidiosis es una enfermedad aviar ampliamen-
te difundida que implica la invasión de la mucosa cecal
15 e intestinal por los coccidios, específicamente los pa-
rásitos protozoarios del género Eimeria. Entre estas es-
pecies las más importantes son E. maxima, E. ascervuli-
na, E. tenella, E. necatrix, E. brunetti, E. praecox y
E. mitis. Cuando se dejan sin tratar, las formas graves
20 de la enfermedad conducen a una ganancia de peso baja,
reducción en la eficacia de la alimentación y en la pro-
ducción de huevos y elevada mortalidad. Por estas razo-
nes, el control de la coccidiosis es de gran importancia
en la industria aviar.

25 Previamente se han descrito ciertos 4-hidroxi-6,7-

342056



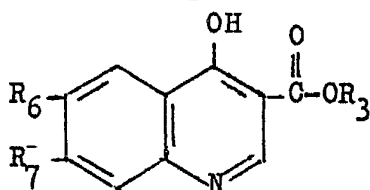
1 dialcoxiquinolein-3-carboxilatos de alquilo inferior
que presentan actividad anticoccidiósica, pero se ha
continuado trabajando para encontrar compuestos aun más
satisfactorios y potentes. De acuerdo con el presente
5 invento, ahora se ha descubierto que los 4-hidroxi-6-al
coxi(inferior)-7-alquil(inferior)-quinolein-3-carboxila
tos de alquilo inferior presentan un grado sorprendente
e inesperadamente elevado de actividad contra la cocci-
diosis y que en algunos de estos compuestos esta acti-
10 vidad antiparasitaria es considerablemente mayor que en
los 6,7-dialcoxi-quinoleincarboxilatos.

Por lo tanto, un objeto de este invento es propor-
cionar nuevos quinoleincarboxilatos que son útiles en
el control de la coccidiosis. Otro objeto es proporcio-
15 nar nuevos compuestos que son útiles como productos in-
termedios en la preparación de estos coccidiostáticos.
Otro objeto es proporcionar nuevas composiciones antico-
ccidiósicas que contienen como ingredientes activos los
compuestos descritos más adelante. Otro objeto más es
20 la provisión de métodos de preparación de estos compues-
tos y composiciones. Un objeto adicional es la provisión
de métodos de combatir la coccidiosis mediante la admi-
nistración al ganado aviar de pequeñas cantidades de las
sustancias anticoccidiósicas descritas aquí. Otros obje-
25 tos se pondrán en evidencia en la discusión del invento



1 que se incluye a continuación.

De acuerdo con el presente invento, ahora se ha hallado que los compuestos representados por la fórmula estructural (I) poseen una actividad anticoccidiosa importante e inesperadamente alta:



(I)

10 donde R₃ es alquilo inferior; R₆ es alcoxilo inferior; y R₇ es alquilo inferior. R₃ en esta fórmula representa radicales alquilo inferior como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y pentilo; los compuestos preferidos son quinoleincarboxilatos de metilo o etilo, donde R₃ es metilo o etilo. El símbolo R₆ representa un radical

15 alcoxilo inferior como metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isopropoxi, isobutoxi y similares, siendo los preferidos los radicales de 3 a 4 átomos de carbono. R₇ representa alquilo inferior, por ejemplo etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y pentilo; es preferible que el radical alquilo inferior en la posición 7

20 contenga de 3 a 4 átomos de carbono.

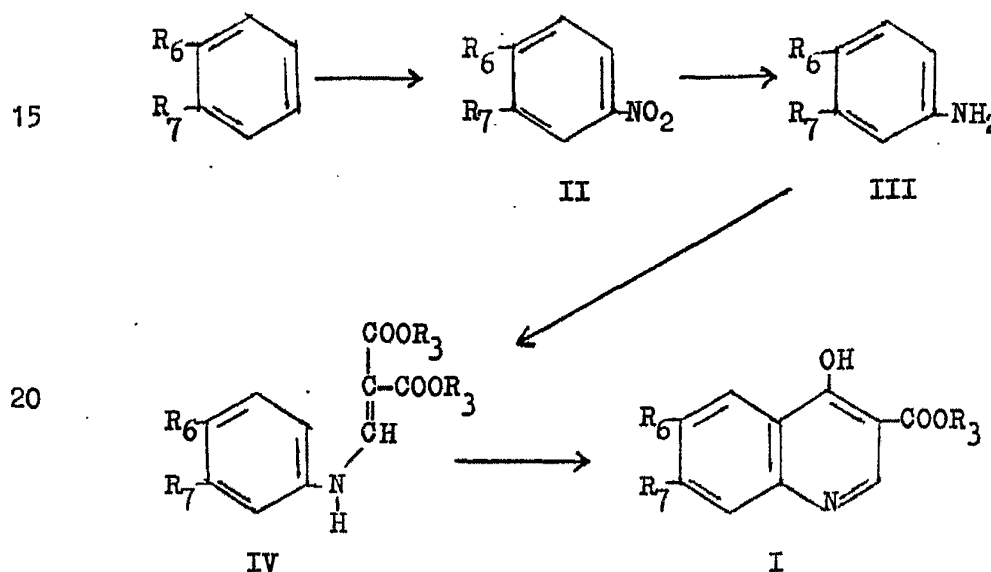
De los nuevos compuestos representados por la Fórmula I anterior, aquéllos en los que R₃ es metilo o etilo y en los que el número total de átomos de carbono en

25

342056

1 los sustituyentes R_6 y R_7 tomados juntos es 7 u 8, pre-
 sentan un grado de actividad desusadamente elevado con-
 tra la coccidiosis, particularmente contra la infección
 debida a E. tenella y/o E. brunetti. Por lo tanto tales
 5 sustancias representan las realizaciones preferidas de
 este invento.

Los 4-hidroxi-6-alcoxi(inferior)-7-alkuil(infe-
 rior)-quinolein-3-carboxilatos de alquilo inferior defi-
 nidos por la Fórmula (I) anterior se preparan a partir
 10 del 1-alkuil(inferior)-2-alcoxi(inferior)-5-nitrobenceno
 apropiadamente sustituido siguiendo el procedimiento
 descrito estructuralmente a continuación:



donde R_3 , R_6 y R_7 son los definidos anteriormente.

25 En la primera etapa de esta síntesis, se nitra

342056

20



1 un 2-alcoxi(inferior)-alquilbenceno con ácido nítrico
concentrado o fumante para obtener el 2-alcoxi(infe-
rior)-5-nitro-alquil(inferior)-benceno de Fórmula II.
(A lo largo de esta discusión de la síntesis química,
5 R_3 y R_7 representan alquilo inferior y R_6 representa
alcoxilo inferior). La nitración se lleva a cabo ade-
cuadamente a una temperatura alrededor de la ambiente o
ligeramente superior, durante 1 a 3 horas, y después se
recupera el Compuesto II enfriando bruscamente la mez-
10 cla en agua de hielo y extrayéndolo en un disolvente in-
miscible con el agua como el cloroformo. Los 2-alcoxi-
(inferior)-alquil(inferior)-bencenos utilizados como ma-
teriales de partida en esta reacción se obtienen adecua-
damente por alquilación de un 2-alquil(inferior)-fenol
15 con el bromuro de alquilo inferior adecuado, en presen-
cia de una base tal como un alcóxido de metal alcalino.

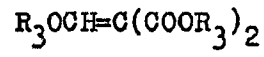
El 2-alcoxi(inferior)-5-nitro-alquil(inferior)-ben-
ceno de Fórmula II se reduce a continuación a la co-
rrespondiente amina de Fórmula III por hidrogenación ca-
20 talítica en presencia de un catalizador adecuado como pa-
ladio, níquel o rutenio. Se prefieren como medios disol-
ventes los alcoholes inferiores, aunque también pueden
emplearse otros sistemas disolventes adecuados para la
hidrogenación catalítica. De preferencia, la reducción
25 se lleva a cabo a una presión superior a la atmosférica,

342056

20 JUN 1967

1 del orden de unas 10-50 psig (0,7-3,5 kg/cm²). Cuando
cesa el consumo de hidrógeno, se separa el catalizador
sólido. La amina de Fórmula III puede recuperarse en
el filtrado, si se desea, mediante técnicas conocidas
5 por los expertos en la técnica, pero es preferible pa-
sar por alto el aislamiento y hacer reaccionar directa-
mente el 2-alcoxi(inferior)-5-amino-alquil(inferior)-
benceno (III) con un alcoxi(inferior)metilenmalonato
de dialquilo inferior de fórmula

10



para producir el anterior α -carboalcoxi- β -(β -alquil
inferior-4-alcoxi inferior-anilino)-acrilato de alquilo
inferior de Fórmula IV. Para esta reacción se utilizan
disolventes tales como alcoholes inferiores, por ejem-
15 plo etanol, propanol o isopropanol, otros disolventes,
como éter diétilico, dioxano, dietilenglicol, éter di-
metílico y similares. Las sustancias reaccionantes se en-
cuentran preferiblemente en una relación molar de 1:1,
pero esta proporción puede variar algo sin influir adver-
20 samente de forma importante sobre la cantidad de acrila-
to obtenida. Esta reacción puede llevarse a cabo a 40°-
120°C, pero normalmente se utilizan temperaturas compren-
didas entre 50° y 100°C.

El acrilato se convierte entonces en el quinolein-
25 3-carboxilato deseado (I) calentando a una temperatura

342056



1 de 200° a 300°C aproximadamente. Aunque no es esencial
para el éxito de este procedimiento, es preferible que
la formación de la quinoleína se realice en un disolven
te de elevado punto de ebullición, tal como dimetilsul-
5 fona, dodecibenceno, difenilo, éter difenílico y simi-
lares.

Como se ha indicado previamente, los compuestos
de Fórmula I anteriores, y especialmente aquéllos en
los que R₃ es metilo o etilo y el número de átomos de
10 carbono en R₆ y R₇ unidos es 7 u 8, son muy eficaces pa-
ra el tratamiento o prevención de la coccidiosis aviar.
Para este fin se administran a las aves como componente
del pienso o del agua de bebida. La cantidad óptima de
agente activo necesaria para el control adecuado de la
15 enfermedad variará, naturalmente, con la gravedad de
la infección, la duración del tratamiento y el compuesto
particular empleado como coccidiostático.

Los 4-hidroxi-6-alcoxi(inferior)-7-alquil(inferior)-
quinolein-3-carboxilatos de alquilo inferior del invento
20 se administran generalmente a través del pienso de las
aves. Unas proporciones comprendidas entre el 0,0002 %
y el 0,025 % aproximadamente, sobre el peso de pienso,
dan resultados satisfactorios, prefiriéndose las propor-
ciones del 0,0004 al 0,02 % en peso, aproximadamente,
25 para obtener el mejor efecto antioocidiósico general.



1 El pienso puede ser de cualquier tipo empleado en la in
dustria de la cría de aves, por ejemplo una masa que
contenga grano molido, proteínas animales y vegetales,
concentrados de vitaminas y minerales o un pienso pa-
5 ra broilers que contenga una gran proporción de maíz
amarillo molido junto con otras sustancias nutritivas,
como harina de pescado, harina de soja, productos cárni-
cos, minerales y vitaminas.

10 Cuando los agentes activos se van a administrar
en el agua de bebida, podrán emplearse proporciones al-
go menores de las empleadas en el pienso, puesto que
las aves ingieren una cantidad de bebida aproximadamen-
te doble de la cantidad de comida. El uso de coccidios-
táticos en el agua de bebida se hace más prácticamente
15 útil mediante la adición al agua de un agente de suspen-
sión tal como goma arábiga, tragacanto, Veegum (silica-
to aluminico-magnésico coloidal, R.E. Vanderbilt Co.),
carboxipolimetileno, alginas, metilcelulosa, hidroxí -
etilcelulosa y otros, que promueven la distribución uni-
20 forme del material insoluble en agua.

Más adelante se indica la actividad de algunos de
los compuestos preferidos de este invento contra dos va-
riedades importantes de coccidios, denotando los valores
de la actividad la concentración en el alimento a la
25 cual se controla en el ganado aviar la infección debida

342056

20 JUN 1967

1 a las variedades de E. tenella y E. brunetti:

	<u>Compuesto</u>	<u>Actividad</u>	
		<u>E.tenella</u>	<u>E.brunetti</u>
5	a) 4-hidroxi-6-n-propoxi-7-iso- butilquinolein-3-carboxilato de metilo	0,0015	0,00038
	b) 4-hidroxi-6-isobutoxi-7-iso- butilquinolein-3-carboxilato de etilo	0,003	0,00038
	c) 4-hidroxi-6-isobutoxi-7-iso- butilquinolein-3-carboxilato de metilo	0,0015	0,00038

10 Además de proporcionar los nuevos compuestos aquí
descritos, es otra realización del invento proporcionar
nuevas composiciones en las que se encuentran presentes
como ingrediente antioocidiósico activo los citados
compuestos definidos por la Fórmula I. Estas composicio
15 nes contienen los quinolein-3-carboxilatos íntimamente
dispersados en un vehículo o diluyente inerte o en mez-
cla con el mismo. Por vehículo inerte se entiende aquél
que prácticamente no reacciona con el ingrediente acti-
vo antioocidiósico y que puede ser administrado a los
20 animales con seguridad, En el caso de composiciones só-
lidas, el vehículo o diluyente es, de preferencia, el
ingerible por vía oral y que es, o puede ser, un ingre-
diente del pienso del animal. Las formulaciones preferi-
das para el agua de bebida son polvos solubles, suspen-
25 siones acuosas o soluciones.

342056

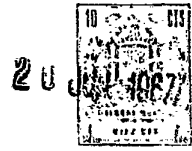
20 JUN 1967

1 Las composiciones que constituyen uno de los aspectos preferidos del invento son suplementos nutritivos en los que el ingrediente anticoccidiósico activo se encuentra presente en cantidad relativamente grande
5 en un aditivo para piensos para el ganado aviar. Los diluyentes normalmente empleados para estos suplementos alimenticios animales son sólidos ingeribles por vía oral , tales como granos secos de destilerías, harina de maíz, harina de cítricos, cal molida y similares.
10 res. Los diluyentes preferidos tienen valor nutritivo para el ganado aviar y son ingredientes normales del pienso completo. Estos suplementos se incorporan al pienso directamente o mediante una operación intermedia de dilución o de mezcla. Estas mezclas previas o suplementos alimenticios pueden contener alrededor del 2,5 al
15 40 % en peso de ingrediente activo. Los piensos completos previamente discutidos también están incluidos dentro de las composiciones de este invento.

A continuación se incluyen algunos ejemplos típicos de suplementos alimenticios que contienen un quino
20 lein-3-carboxilato de este invento:

	<u>kilos</u>
A: 4-hidroxi-6-isobutoxi-7-isobutilquinolein- 3-carboxilato de metilo	15
25 harina de maíz	85

342056



1		<u>kilos</u>
	B: hidrocioruro de cloruro de 1-(2-n-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio	10
	4-hidroxi-6-n-propoxi-7-isobutilquinolein-	
5	3-carboxilato de metilo	25
	granos secos de destilerías	65

Como indica el Suplemento Alimenticio B, los 4-hidroxi-6-alcoxi(inferior)-7-alquil(inferior)-quinolein-3-carboxilatos de alquilo inferior descritos aquí, además de ser utilizados solos para combatir la coccidiosis, también pueden ser empleados en unión con otros coccidiostáticos tales como amprolium, ethopabate, nicarbazina, 2-metil-3,5-dinitrobenzamida y similares. Cuando se usan estas mezclas, generalmente los diversos coccidiostáticos se mezclan juntos a la concentración deseada en el suplemento alimenticio y en el pienso terminado para ganado aviar.

Los siguientes ejemplos se dan con fines de ilustración y no a título de limitación.

20 EJEMPLO 1

Sobre 30 ml de ácido nítrico concentrado se añaden, a 25-30°C, 17 g (0,1 moles) de 2-isopropoxi-n-propilbenzeno. La mezcla se agita durante dos horas a la temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se añade un volumen igual de hielo y agua y la mezcla resultante se ex-



1 trae con 75 ml de cloroformo. Los extractos en cloroformo se lavan con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico y después se secan sobre sulfato magnésico. La solución en cloroformo se evapora a sequedad y el residuo se destila a vacío. El 2-isopropoxi-5-nitro-n-propilbenceno destila a 130-140°C/2 mm.

Cuando se repite el procedimiento anterior utilizando 0,1 moles de otros 2-alcoxi(inferior)-alquil(inferior)-bencenos en lugar de 2-isopropoxi-n-propilbenceno, se obtiene el correspondiente 5-nitro-derivado que se recupera en la forma descrita antes. De esta forma se obtiene 2-isopropoxi-5-nitro-isopropilbenceno; 2-n-propoxi-5-nitro-n-propilbenceno; 2-isobutoxi-5-nitro-n-propilbenceno; 2-isobutoxi-5-nitro-isopropilbenceno; p.e. 125-136°C/1 mm; 2-n-propoxi-5-nitro-isopropilbenceno, p.e. 105-123°C/1 mm; 2-isopropoxi-5-nitro-isobutilbenceno; y 2-isopropoxi-5-nitro-n-propilbenceno, p.e. 130-140°C/2 mm.

EJEMPLO 2

20 A. Se calientan 182 g (0.9 moles) de 2-isobutil-isobutoxibenceno con una solución de 400 ml de ácido nítrico concentrado en 1600 ml de ácido acético glacial, sobre baño de vapor durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte después sobre agua de hielo y se extrae con tres porciones de 300 ml de n-hexano. Los extractos en

342056



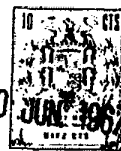
1 hexano combinados se lavan con agua, con solución di-
luida de bicarbonato sódico y con agua y se secan so-
bre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente
se obtiene un residuo de 2-isobutil-4-nitro-isobutoxi-
5 benceno (2-isobutoxi-5-nitro-isobutilbenceno que des-
tila a 125-130°C/1 mm.

B. Utilizando el procedimiento del Ejemplo 2A, se
convierten 21,4 g (0,11 moles) de 2-n-propoxi-isobutil-
benceno en 2-n-propoxi-5-nitro-isobutilbenceno, que des-
10 tila a 120-125°C/1 mm.

EJEMPLO 3

A. Una mezcla de 13 g de 2-isopropoxi-5-nitro-n-pro-
pilbenceno y 1 g de paladio al 5 % en carbono en 150 ml
de metanol, se hidrogena (con hidrógeno gaseoso) a la
15 temperatura ambiente y a una presión de 40 psig (2,8
kg/cm²). Cuando el consumo de hidrógeno ha cesado prác-
ticamente, se interrumpe la reacción y el catalizador
sólido se separa por filtración. El filtrado contiene
2-isopropoxi-5-amino-n-propilbenceno (3-n-propil-4-iso-
20 propoxianilina). Esta amina no se aísla sino que se ha-
ce reaccionar directamente en la siguiente etapa del
proceso.

B. Cuando se repite el Ejemplo 3A utilizando 0,05 mo-
les del 2-alcoxi(inferior)-5-nitro-alquil(inferior)ben-
25 ceno producido como en el Ejemplo 1, se obtienen las



1 siguientes aminas: 2-isopropoxi-5-amino-isopropilbence-
no; 2-n-propoxi-5-amino-n-propilbenceno; 2-isobutoxi-5-
amino-n-propilbenceno; 2-isobutoxi-5-amino-isopropilben
5 5-amino-isobutilbenceno; y 2-isopropoxi-5-amino-n-propil-
benceno. Estas sustancias se hacen reaccionar directamen-
te con alooxi(inferior)metilenmanolato de alquilo infe-
rior sin más purificación.

EJEMPLO 4

10 El filtrado metanólico obtenido en el Ejemplo 3A
que contiene 2-isopropoxi-5-amino-n-propilbenceno se di-
vide en dos porciones iguales. Sobre una de las porcio-
nes se añaden 4,5 g de metoximetilenmanolato de dietilo.
La solución resultante se calienta en baño de vapor du-
15 rante unas 2 horas (hasta que se ha evaporado todo el me-
tanol). El aceite resultante consiste predominantemente
en metil- α -carbometoxi- β -(3-n-propil-4-isopropoxi-anili-
no)acrilato de anilo, que se convierte directamente sin
ulterior purificación en el quinolein-3-carboxilato en
20 la forma siguiente: El acrilato oleoso se vierte sobre
100 ml de dodecibenceno agitado a 250°C. La mezcla se
agita durante 10 minutos a 250°C y después se enfría len-
tamente hasta la temperatura ambiente aproximadamente.)
El precipitado sólido se separa por filtración, se lava
25 con éter y después se tritura con un pequeño volumen de

342056



1 acetona para dar 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-n-propilquino-
leín-3-carboxilato de metilo prácticamente puro, p.f.
246-248°C.

La otra mitad del filtrado metanólico que contiene
5 3-n-propil-4-isopropoxianilina se vierte sobre 5,4 g de
etoximetilenmalonato de dietilo y la solución se calienta
durante 2 horas sobre baño de vapor, permitiendo la eva-
poración del metanol. El α -carboetoxi- β (3-n-propil-4-iso-
propoxianilino)acrilato de etilo oleoso resultante, se
10 vierte sobre 100 ml de dodecibenceno a 250°C y la mez-
cla se agita a esta temperatura durante 10 minutos y des-
pués se enfría como antes para precipitar 4-hidroxi-6-
isopropoxi-7-n-propilquinoleín-3-carboxilato de etilo.
Este producto se purifica en la forma descrita anterior-
15 mente para el éster metílico para dar un material prác-
ticamente puro, p.f. 213-215°C.

EJEMPLO 5

Una solución de 135 g (0,53 moles) de 2-isobutil-
4-nitro-isobutoxibenceno (2-isobutoxi-5-nitro-isobutil-
20 benceno) en 1200 ml de metanol anhidro se hidrogena a
la temperatura ambiente, a una presión de 400 libras/pul-
gada² (2,8 kg/cm²) en presencia de 10 g de paladio al
5 % en carbón activo. Cuando la absorción de hidrógeno
es prácticamente completa, se separa el catalizador y se
25 evapora el disolvente dando un residuo de 2-isobutoxi-

342056

20 JUN 1987

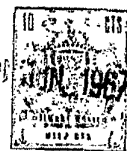
1 5-amino-isobutilbenceno. Sobre este residuo se añaden
94 g (0,54 moles) de metoximetilenmalonato de dimetilo
y esta mezcla de reacción se calienta en baño de vapor
durante 2 horas para producir el metil- α -carbometoxi-
5 β -(3-isobutil-4-isobutoxianilino)acrilato de anilo. A
continuación esta mezcla oleosa se vierte sobre 2000 ml
de dodecilmenceno agitado, previamente calentado a 245°C.
La mezcla se mantiene a 245-250°C durante 30 minutos y
después se deja enfriar lentamente a la temperatura am-
10 biente. El 4-hidroxi-6-isobutoxi-7-isobutilquinolein-
3-carboxilato de metilo precipitado se filtra y se la-
va con n-hexano y acetona para dar el producto puro, p.
f. 264-267°C.

15 Cuando se repite el procedimiento anterior utili-
zando 0,54 moles de etoximetilenmalonato de dietilo, se
obtiene 4-hidroxi-6-isobutoxi-7-isobutilquinolein-3-car-
boxilato de etilo, p.f. 249-252°C.

EJEMPLO 6

20 En 100 ml de metanol y a la temperatura ambiente,
se hidrogenan 14,6 g (0,06 moles) de 2-n-propoxi-5-ni-
tro-isobutilbenceno (2-isobutil-4-nitro-n-propoxibence-
no), utilizando 1 g de paladio al 5 % en carbón activo
y una presión de hidrógeno de 40 psig (2,8 kg/cm²). Cuan-
do la absorción de hidrógeno es completa, se separa el
25 catalizador y el metanol se elimina por destilación para

342056



1 dar 2-n-propoxi-5-amino-isobutilbenceno. Sobre este pro-
ducto se añaden 10,5 g (0,06 moles) de metoximetilenma-
lonato de dimetilo. La mezcla se calienta en baño de va-
por durante 2 horas para formar α -carbometoxi- β -(3-iso-
5 butil-4-n-propoxianilino)acrilato de metilo. Este pro-
ducto se vierte entonces sobre 200 ml de dodecilbenceno
agitado a 245°C. Esta mezcla se agita a 250-260°C duran-
te 30 minutos y después se enfría a la temperatura am-
biente. El 4-hidroxi-6-n-propoxi-7-isobutilquinolein-3-
10 carboxilato de metilo se recupera por filtración y se
lava sucesivamente con n-hexano y acetona dando un ma-
terial prácticamente puro, p.f. 267-269°C.

Quando en el procedimiento anterior se emplean
0,06 moles de etoximetilenmalonato de dietilo en lugar
15 de metoximetilenmalonato de dimetilo, se obtiene 4-hi-
droxi-6-n-propoxi-7-isobutilquinolein-3-carboxilato de
etilo, p.f. 273-274°C.

EJEMPLO 7

Quando se hacen reaccionar los compuestos del
20 Ejemplo 3B con metoximetilenmalonato de dimetilo o con
etoximetilenmalonato de dietilo siguiendo el procedi-
miento del Ejemplo 6, se obtienen los siguientes quino-
lein-3-carboxilatos, dando el malonato de dimetilo el
éster metílico y el malonato de dietilo el éster etí-
25 lico: 4-hidroxi-6-n-propoxi-7-n-propilquinolein-3-car-

342056

20 JUN 1967

1 boxilato de metilo, p.f. 262-264°C; 4-hidroxi-6-n-propoxi-7-n-propilquinolein-3-carboxilato de etilo, p.f. 250-253°C; 4-hidroxi-6-isobutoxi-7-isopropilquinolein-3-carboxilato de metilo, p.f. 230-235°C; 4-hidroxi-6-
5 n-propoxi-7-isopropilquinolein-3-carboxilato de metilo, p.f. 270-272°C; 4-hidroxi-6-n-propoxi-7-isopropilquinolein-3-carboxilato de etilo, p.f. 263-266°C; 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-isobutilquinolein-3-carboxilato de metilo, p.f. 253-256°C; y 4-hidroxi-6-isopropoxi-7-isobutil-
10 quinolein-3-carboxilato de etilo, p.f. 237-239°C.

Algunos de los 2-alcoxi(inferior)-alquil(inferior)-bencenos utilizados como materiales de partida para preparar los 2-alcoxi(inferior)-5-nitro-alquilbencenos antes descritos son conocidos en la bibliografía. Aquéllos
15 que no están específicamente descritos pueden prepararse por métodos similares a los descritos para compuestos análogos o por los métodos descritos con detalle más adelante.

Cuando se conoce el 2-alquil(inferior)fenol, puede prepararse el 2-alcoxi(inferior)-alquil(inferior)-benceno con un bromuro de alquilo, como se ilustra a continuación para la preparación de 2-isopropoxi-n-propilbenceno:

25 En un matraz provisto de agitador y calentado sobre baño de vapor se introducen 41 g de 2-n-propilfenol,

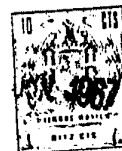
342056

20 JUN 1967

1 200 ml de dimetilformamida y 16,2 g de metóxido sódico.
La solución se calienta a 47°C mientras se añaden 30 ml
de bromuro de isopropilo. La temperatura asciende a unos
60°C, separándose un fino precipitado blanco. Cuando co-
5 mienza a descender la temperatura, se añaden 10 ml adi-
cionales de bromuro de isopropilo y la mezcla se calien-
ta en el baño de vapor durante 3 horas. A continuación
se vierte la mezcla sobre 800 ml de agua y se extrae con
tres porciones de 200 ml de éter etílico. Los extractos
10 etéreos combinados se lavan con agua, con hidróxido sódico
al 10 % y finalmente de nuevo con agua. La solución
etérea se seca sobre sulfato sódico y se evapora el éter.
El residuo se destila a vacío para dar 2-isopropoxi-n-
propilbenceno, p.e. 62-63°C/2 mm.

15 También pueden prepararse los materiales de parti-
da deseados a partir de fenol mediante reacción del mis-
mo con un cloruro de alqueno, transposición de Claisen
del alqueniloxibenceno resultante a 2-alquenil(inferior)-
fenol, nueva alquenilación de esta última sustancia con
20 haluro de alqueno inferior y finalmente reducción de
los radicales alqueno inferiores a radicales alquilo
inferiores. Este proceso se ilustra a continuación en la
preparación de 2-isobutoxi-isobutilbenceno y 2-n-propoxi-
isobutilbenceno.

25 A. Se vierten 200 g (2,2 moles) de cloruro de meta-



1 lilo sobre una mezcla de 188 g (2 moles) de fenol y
108 g (2 moles) de metóxido sódico en 400 ml de dimetil-
formamida. La mezcla se calienta en una vasija de pre-
sión a 100°C durante 10 horas y después se enfría y se
5 diluye con agua. Se separa la capa oleosa, se mezcla
con el extracto en éter de petróleo de la capa acuosa
y después se extrae con un volumen igual de solución
acuosa al 10 % de hidróxido sódico. A continuación la
solución en éter de petróleo se lava con agua y se seca
10 sobre sulfato magnésico anhidro; el disolvente se eli-
mina por evaporación y el líquido residual se destila
para dar éter metalilfenílico, p.e. 44-49°C/1 mm.

B. Se calientan 207 g de éter metalilfenílico bajo
un condensador de aire, con un termómetro suspendido en
15 el líquido. El matraz se coloca en un baño de silicona
líquida previamente calentada a 245°C. El éter hierve
alrededor de 200-210°C y el punto de ebullición aumenta
gradualmente a lo largo de 2 horas hasta que alcanza
un máximo de 224°C, después de lo cual comienza a des-
20 cender lentamente. En este momento se enfría la mezcla
de reacción a la temperatura ambiente y se extrae con
600 ml de solución de hidróxido sódico al 10 % en tres
porciones iguales. Las soluciones alcalinas combinadas
se extraen con éter de petróleo de bajo punto de ebulli-
25 ción para separar el éter metalilfenílico que no ha reac-

342056



1 cionado. La solución acuosa se acidula hasta viraje del
Rojo Congo y el aceite resultante se extrae con éter de
petróleo. Los extractos en éter de petróleo se secan so-
bre sulfato magnésico y el disolvente se separa por eva-
5 poración. El residuo se destila a vacío dando 2-metalil-
fenol, p.e. 67-70°/1 mm.

C. Una solución de 81 g (1,5 moles) de metóxido sódico
en 400 ml de metanol anhidro y 222 g (1,5 moles) de
2-metalilfenol se coloca en una vasija de presión y se
10 añaden lentamente 144 g (1,6 moles) de cloruro de meta-
lilo. La mezcla se calienta durante 16 horas a 70°C, se
enfria y se diluye con un volumen igual de agua. La capa
oleosa que se separa se extrae con un volumen igual de
éter. El extracto etéreo se lava con hidróxido sódico al
15 10 % para separar el fenol que no ha reaccionado y des-
pués se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico.
El éter se separa a presión reducida dando un residuo de
2-metaliloxi-metalilbenceno crudo. Este producto se di-
suelve entonces en 700 ml de metanol y se hidrogena so-
20 bre 6 g de óxido de platino, a la temperatura ambiente
y 40 libras/pulgada² (2,8 kg/cm²) de presión. La hidro-
génación se completa en 35 minutos. Se filtra la solu-
ción, se evapora el filtrado para eliminar el disolvente
y el aceite residual se destila a 93-94°/1 mm dando
25 2-isobutoxi-isobutilbenceno.

342056

20



1 D. En un matraz de tres bocas, de 500 ml de capaci-
dad, provisto de agitador mecánico, termómetro y conden-
sador de agua, se introducen 34 g (0,23 moles) de 2-me-
talilfenol, 28 g (0,23 moles) de bromuro de alilo, 32 g
5 (0,23 moles) de carbonato potásico y 200 ml de acetona.
Esta mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. A con-
tinuación se añade agua para disolver las sales inorgá-
nicas y el aceite que se separa se extrae con tres porcio-
nes de 50 ml de éter. Los extractos etéreos se combinan
10 y se lavan con solución de hidróxido potásico al 10 %.
El disolvente éter se separa por evaporación y el líqui-
do residual se destila dando 2-aliloxi-metalilbenceno,
p.e. 77-85°C/1 mm.

E. Se hidrogenan 23,3 g (0,12 moles) de 2-aliloxi-
15 metalilbenceno en 150 ml de metanol, utilizando 1 g de
paladio al 5 % en carbón activo, en las mismas condicio-
nes del párrafo C anterior. El catalizador se separa
después por filtración y el disolvente se elimina por
concentración a vacío dando 21,4 g de 2-n-propoxi-isebu-
20 tilbenceno.

25

342056

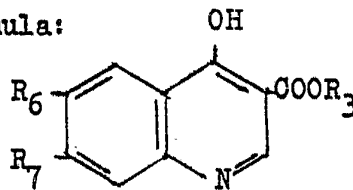
20 JUN 1967

1

REIVINDICACIONES

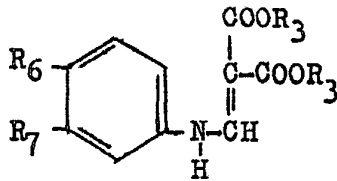
1. Un procedimiento para la preparación de quinolatos, particularmente de un 4-hidroxiquinolein-3-carboxilato de fórmula:

5



donde R₃ es alquilo inferior; R₆ es alcoxilo inferior; y R₇ es alquilo inferior; cuyo procedimiento consiste en calentar un acrilato de fórmula:

10



15

donde R₃, R₆ y R₇ son los definidos anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₃ es metilo o etilo y R₆ y R₇ contienen cada uno de ellos de 2 a 4 átomos de carbono.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₆ es isobutoxi y R₇ es isobutilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₆ es n-propoxi y R₇ es isobutilo.

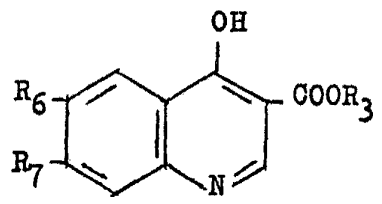
25

5. Un procedimiento para la preparación de un 4-hidroxi-quinolein-3-carboxilato de fórmula:

342056



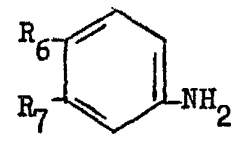
1



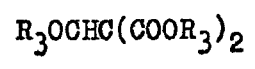
5

donde R_3 es alquilo inferior; R_6 es alcoxilo inferior; y R_7 es alquilo inferior; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

10

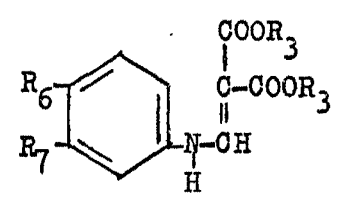


con un compuesto de fórmula:



15

para obtener un acrilato de fórmula:



20

y calentar dicho acrilato, donde R_3 , R_6 y R_7 son los de finidos anteriormente.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde R_3 es metilo o etilo; y R_6 y R_7 contienen cada uno de ellos de 2 a 4 átomos de carbono.

25

342056



1 7. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE QUINOLATOS!"

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veintiseis
páginas mecanografiadas.

Madrid, 20 de Junio 1.967

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

342056