

PATENTE DE INVENCION

Case SU 484/1-4/E.

345503

Memoria Descriptiva

sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
ACIDOS CARBOXILICOS HETEROCICLICOS".

=====

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a la obtención de ácidos piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílicos o sus tautómeros l-sustituídos, ó los ésteres, amidas, hidrazidas o nitrilos de tales compuestos, así como

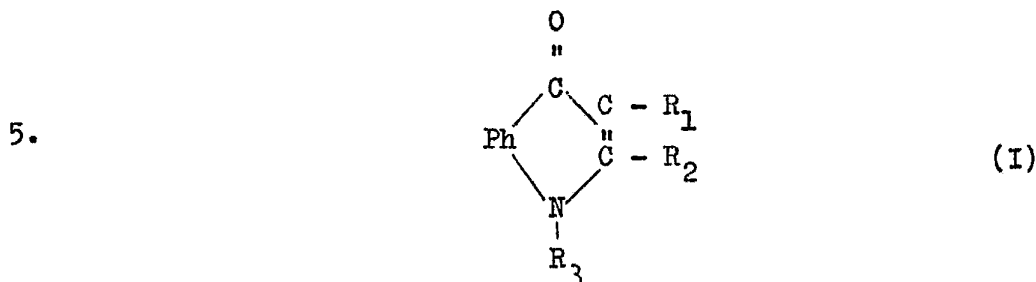
5.



345503

27 SEP. 1967

sus sales, especialmente los compuestos de fórmula I



10. en la que Ph significa un resto 1,2-fenileno sustituido por el radical de fórmula -X-A-R, significando R un resto cicloalifático, A un enlace directo entre X y R ó un resto alifático bivalente y X oxígeno o azufre, R₁ un radical carboxi, un radical carboxi esterificado, un radical carbamilo, un radical hidrazinocarbonilo o un radical ciano, R₂ hidrógeno o un radical alquilo inferior y R₃ hidrógeno o un resto hidrocarburo o alifático o cicloalifático, en caso dado sustituido, los tautómeros de los compuestos en los cuales R₃ significa hidrógeno, o los ésteres de tales tautómeros, así como las sales de los compuestos de la clase de arriba.
- 15.
- 20.

En la presente solicitud se denomina con la expresión "inferior" un resto orgánico o un compuesto orgánico con hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

25. Un resto cicloalifático R es especialmente un resto hidrocarburo cicloalifático, en caso dado sustituido, por ejemplo por restos de hidrocarburos alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, especialmente un resto hidrocarburo mono ó polisustituido
- 30.

345503



- especialmente por radicales de alquilo inferior y/o por radicales hidroxí eterados o esterificados, por ejemplo átomos de halógeno, y representa, en primer lugar, un resto cicloalquílico que, preferentemente, contiene 3-8
5. átomos de carbono de anillo, que pueden estar sustituidos por radicales de alquilo inferior así como por átomos de halógeno, especialmente restos de cicloralquilo con 3-6 átomos de carbono de anillo, que pueden contener hasta 4 radicales de alquilo inferior. Tales restos son,
10. por ejemplo, los restos de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, o los correspondientes restos hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, especialmente los radicales de alquilo inferior, por ejemplo, los
15. radicales de metilo o etilo, así como por radicales hidroxí eterados o esterificados, especialmente por átomos de halógeno y restos de cicloalquilo mono-, di- o polisustituidos.

- Un resto hidrocarburo alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, es en primer lugar
20. un resto alquilo inferior, por ejemplo, un resto metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ó n-, iso-, sec.- ó terc.- butilo; un resto hidrocarburo aromático o aralifático, en caso dado sustituido, es por ejemplo un resto R_a -fenilo ó R_a -fenil-alquilo inferior, tal como el resto de R_a -ben-
25. cilo, en donde R_a representa hidrógeno, un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi o isobutiloxi, trifluormetilo, nitro o di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino, ó un átomo de halógeno,
30. por ejemplo un átomo de fluor, cloro o bromo. Radicales

345503 27 SEP. 1967

- hidroxi eterados son por ejemplo los radicales de alcoxi inferior, así como los radicales de ariloxi o arilalcoxi inferior, por ejemplo, R_a -feniloxi ó R_a -fenilalcoxi inferior, tales como los radicales R_a -benciloxi, en donde R_a tiene el significado de arriba, mientras que los radicales hidroxi esterificados representan, por ejemplo, radicales hidroxi esterificados por ácidos carboxílicos orgánicos, tales como los radicales alcanoiloxi inferior, por ejemplo, los radicales acetiloxi o propioniloxi, ó preferentemente, átomos de halógeno, tales como los átomos de fluor o cloro.

- Otros restos de hidrocarburos cicloalifáticos R son los restos de cicloalquenoilo conteniendo como máximo 2 enlaces dobles, que preferentemente contienen 3-8 átomos de carbono de anillo, que, por ejemplo como los restos de cicloalquilo, pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, especialmente por radicales de alquilo inferior, así como por radicales de hidroxi eterados o esterificados, tales como los arriba mencionados, especialmente por átomos de halógeno, especialmente los restos de cicloalquenoilo con 5-6 átomos de carbono de anillo, que pueden llevar hasta 4 sustituyentes de alquilo inferior. Tales restos son, por ejemplo, los restos de 2-ciclopropenoilo, 1-, 2- ó 3-ciclopentenoilo, 2,4-ciclopentadienoilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenoilo, 2,5-ciclohexadienoilo, 1-, 2- ó 3-cicloheptenoilo, 2,6-cicloheptadienoilo ó 2-ciclooctenoilo ó los correspondientes restos de cicloalquenoilo, en caso dado sustituidos por restos de hidrocarburo alifático, aromá-

345503

27 SEP 1951



5. tico o aralifático, especialmente los radicales de alquilo inferior, por ejemplo, los radicales de metilo, así como los restos de cicloalqueno mono-, di- ó polisustituidos por radicales hidroxil eterados o esterificados, especialmente por átomos de halógeno.

10. Un resto alifático bivalente A es un resto hidrocarburo alifático bivalente, en primer lugar un resto alquileno inferior, que preferentemente puede contener hasta 4 átomos de carbono, o que puede estar mono-
15. o polisustituido por restos de hidrocarburos alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, especialmente radicales de alquilo inferior, así como por radicales hidroxil eterados o esterificados, tales como los restos arriba indicados especialmente por átomos de halógeno, tales como los átomos de fluor ó cloro; representa en primer lugar un resto metileno, pero también un resto 1,1- ó 1,2-etileno, 1,1-, 1,2-, 2,2- ó 1,3-propileno, 2-metil-1,3-metileno ó 1,4-butileno.

20. Además del sustituyente -X-A-R puede contener el resto 1,2-fenileno sustituyentes adicionales, preferentemente uno o dos, tales como restos de alquilo inferior, por ejemplo los restos de alquilo inferior arriba mencionados, radicales de hidroxil o mercapto libres, radicales hidroxil o mercapto eterados, tales como radicales alcoxil inferior, halógeno-alcoxil inferior, ariloxil ó aril-alcoxil inferior, ó radicales alquilo inferior-mercapto, halógeno-alquilo inferior-mercapto, arilmercapto ó aril-alquilo inferior-mercapto, por ejemplo los radicales alcoxil inferior arriba mencionados; radicales 2-
25. cloroetoxil ó 3,3,3-trifluorpropiloxil; feniloxil; bencilo-
30.



345503

- xi ó 1- ó 2-feniletóxi; ó radicales metilmercapto o etilmercapto; radicales 3-bromopropilmercapto; bencilmercapto ó feniletilmercapto; o radicales fenilmercapto, o radicales hidróxi ó mercapto eterados de fórmula -X-A-R,
5. en la que X, A y R tienen los significados arriba indicados, pero que dentro de la definición pueden ser distintos a estos, radicales hidróxi esterificados, tales como átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor, cloro o bromo, radicales mercapto esterificados, radicales trifluormetilo, radicales nitro, radicales amino, preferentemente radicales di-alquilo inferior-amino, tales como los radicales di-alquilo inferior-amino arriba mencionados, o radicales de arilo-alquilo inferior, tales como los radicales de bencilo- o 1- ó 2-feniletilo.
10. En los sustituyentes de arriba con un resto fenilo, éste puede ser, por ejemplo, el resto R_a -fenilo, en el cual R_a tiene el significado arriba mencionado.
15. Además de por un radical carboxi libre significa el radical R_1 un radical carboxi esterificado, en el cual la parte esterificante es un resto alquilo inferior, así como un resto arilo-alquilo inferior, tal como, por ejemplo, un resto R_a -fenil-alquilo inferior, en el cual R_a tiene el significado arriba indicado, tal como un resto bencilo o 1- ó 2-fenilalquilo, que puede estar correspondientemente sustituido en el resto fenilo,
20. así como por un radical carbamilo o hidrazinocarbonilo, en el cual los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos, en caso dado, por radicales alquilo inferior, así como radicales arilo-alquilo inferior, tales como los radicales R_a -fenilo-alquilo inferior arriba mencionados,
25. 30.



345503

27 SEP 1957

por ejemplo, mono- o disustituidos, o por el radical ciano.

5. Un resto alquilo inferior, que representa al radical R_2 , que asimismo significa hidrógeno. tiene por ejemplo el significado arriba indicado.

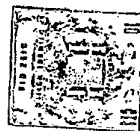
10. Un resto hidrocarburo alifático, que asimismo puede significar el radical R_3 representador de hidrógeno, significa, por ejemplo, uno de los restos de alquilo inferior arriba mencionados, así como un resto alqueno inferior, por ejemplo, el resto alilo o metililo, mientras que un resto cicloalifático R_3 puede ser uno de los restos de cicloalquilo y cicloalqueno

15. arriba mencionados, representantes del radical R. Un resto hidrocarburo alifático sustituido es, por ejemplo, un resto de alquilo inferior, que, por ejemplo, tienen el significado del resto alqueno inferior A arriba mencionado y que puede estar sustituido, por ejemplo,

20. por radicales hidroxilo, radicales hidroxilo eterados, por ejemplo, radicales de alcoxi inferior, radicales de hidroxilo esterificados, tales como átomos de halógeno, radicales carboxi libres o esterificados, tales como radicales deccarbo-alcoxi inferior, por ejemplo radicales

25. de carbometoxi o carboetoxi, radicales amino, tales como radicales amino libre, mono-alquilo inferior-amino ó di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, dimetilamino o dietilamino, alqueno inferior-amino, así como radicales monoaza-,

30. monooxa- ó monotia- alqueno inferior-amino, en donde los heteroátomos de anillo están separados entre sí por lo menos por 2 átomos de carbono, por ejemplo, los ra-



345503

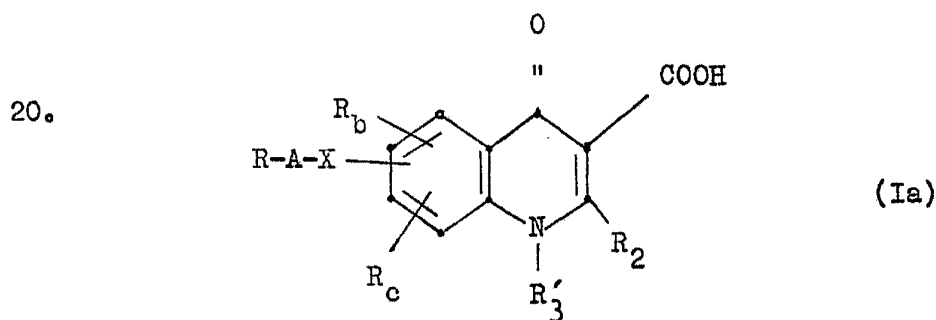
27 SEP. 1961

5. dicales etilamino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-metil-piperazino, 4-etil-piperazino, morfolino o tiamorfolino, radicales cicloalquilo o cicloalquenilo, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior y/o halógeno, tales como los restos definidos en relación con el radical R, o restos de arilo, tales como restos de fenilo, por ejemplo, los restos de R_a-fenilo.

10. Como arriba se ha mencionado abarca la presente invención asimismo los tautómeros de los compuestos de fórmula I, en los cuales R₃ significa un átomo de hidrógeno, así como los ésteres de tales tautómeros, en los cuales el resto esterificante representa preferentemente el resto acílico de un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como el ácido acético, propiónico o pivalínico.

15.

En especial se refiere la presente invención a los compuestos de fórmula Ia



25. y a los ésteres correspondientes, así como a las amidas, hidrazidas o nitrilos, en la que R significa un resto cicloalquilo o cicloalquenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado, especialmente por radicales alquilo inferior y/o átomos de ha-

30.

345503



27 SEP 1951

- lógeno, A representa un enlace directo o un resto alquileo inferior, X y R_2 tienen los significados arriba indicados, R_3' significa hidrógeno, un resto alquilo inferior o alqueno inferior, un resto alquilo inferior sustituido por un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado, por un radical carboxi libre o esterificado, un radical amino o por un radical arilo, o un radical de fórmula R-A-, y cada uno de los radicales R_b y R_c significan hidrógeno, un resto alquilo inferior, un radical hidroxilo o mercapto libre, eterado o esterificado, un radical trifluorometilo, un radical nitro o un radical amino, así como los tautómeros de tales compuestos, en los cuales R_3' significa hidrógeno, y los ésteres de tales tautómeros, así como las sales de tales compuestos.
- 5.
- 10.
15. Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades. Muestran así propiedades fomentadoras del crecimiento, lo que se puede demostrar, por ejemplo, mediante la administración de piensos, que contienen aproximadamente un 0,0001 % hasta aproximadamente un 0,1 % de los compuestos arriba mencionados, a las gallinas durante una parte o durante toda la duración de su vida. Estas propiedades fomentadoras del crecimiento se pueden determinar especialmente en los animales enfermos, así por ejemplo, en las aves que están infectadas por las bacterias y protozoos, especialmente por los parásitos que producen la coccidiosis, tal como Eimeria tenella, Eimeria acervulina, Eimeria adenoides, Eimeria agridis, Eimeria brunetti, Eimeria hagani, Eimeria maxima y Eimeria necatrix. Este efecto coccidiostático se puede demostrar, por ejemplo, si los
- 20.
- 25.
- 30.

345503

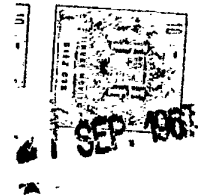
27 SEP. 1967

piensos arriba mencionados se administran a las gallinas 1-2 días antes o después de su inoculación con oocistos esporilados de organismos de Eimeria.

5. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por lo tanto para fomentar el crecimiento, especialmente en las aves, también en los animales que están enfermos por infecciones de bacterias y protozoos, especialmente por los parásitos provocadores de la coccidiosis, pero también como productos intermedios para la obtención de otras sustancias valiosas.

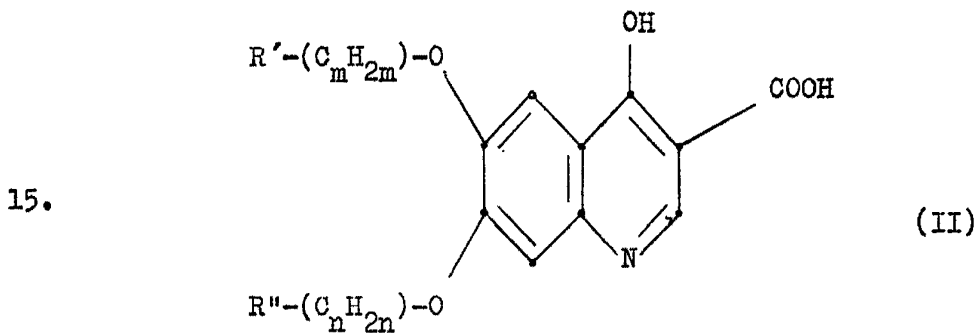
10. Propiedades especialmente valiosas de la clase arriba mencionada las muestran los compuestos de fórmula Ia, en la que R significa un resto $(R_d)_n$ -cicloalquilo de 3-8 miembros, A un enlace directo o un resto alquilo inferior, X un átomo de hidrógeno, cada uno de los radicales R_c y R_p un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo inferior, un radical R_a -fenilo-alquilo inferior, un radical alcoxi inferior, un radical halógeno-alcoxi inferior con un mínimo de 2 átomos de carbono y un máximo de 3 átomos de halógeno, un radical R_a -fenil-alcoxi inferior, un radical R_a -feniloxi, un radical de fórmula R-A-X-, en donde R, A y X tienen el significado arriba indicado, un átomo de halógeno, un radical trifluormetilo, un radical nitro o un radical di-alquilo inferior-amino, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y R'_3 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o un radical hidroxialquilo inferior o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, en donde los heteroátomos están separados del átomo de nitrógeno del anillo por lo menos por 2 átomos de car-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345503



5. bono, y donde R_a tiene el significado de arriba, R_d significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o un átomo de halógeno y n representa 1 ó 2, y especialmente los ésteres de alquilo inferior de tales compuestos, así como sus sales, tales como las sales amónicas, alcalinas, alcalino-térreas o de adición de ácido.

10. Propiedades especialmente valiosas de la clase arriba descrita las muestran los compuestos de fórmula II



20. estando en los compuestos de fórmula II cada uno de los radicales R' y R'' por radicales cicloalquilo iguales, en caso dado sustituidos, con 3-6 átomos de carbono de anillo y significando cada una de las letras m y n los mismos números enteros de 1 - 4, o teniendo en

25. los compuestos de fórmula II cada uno de los radicales R' y R'' el significado arriba indicado y significando cada una de las letras m y n 0, o significando en los compuestos de fórmula II uno de los radicales R' y R'' hidrógeno y el otro uno de los restos cicloalquilo de

30. arriba, en caso dado sustituidos por radicales de al-

345503



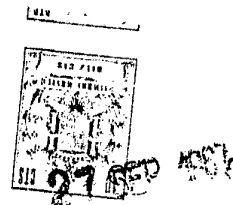
SEP. 1967

5. quilo inferior, y cada una de las letras m y n significando un número entero de 1 - 4, o significando en los compuestos de fórmula II uno de los radicales R' y R" un radical R_a-fenilo, en donde R_a tiene el significado de arriba, y el otro un radical cicloalquilo, que muestra en caso dado radicales de alquilo inferior, con 3 - 6 átomos de carbono de anillo, y cada una de las letras m y n significan un número entero de 1 - 4, o significando en los compuestos de fórmula II uno de los radicales R' y R" un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, así como un átomo de fluor o bromo, y el otro un radical cicloalquilo, con 3 - 6 átomos de carbono de anillo, que en caso dado muestra radicales de alquilo inferior una de las letras m ó n representa, en el radical
10. $-(C_nH_{2n})-$ ó $-(C_mH_{2m})-$ sustituido por un átomo de halógeno, un número entero de 2 - 4, estando separado el átomo de halógeno del átomo de oxígeno por lo menos por dos átomos de carbono, y la otra un número entero de 1 - 4 y especialmente el éster de alquilo inferior de los
15. compuestos de fórmula II, así como las sales, especialmente las sales amónicas, alcalinas, alcalino-térreas o las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales no tóxicas del tipo de arriba de tales compuestos.
- 20=

25. Especialmente de destacar es el 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo que, al administrarse en un pienso completo en dosis de aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 0,01 % a animales sanos, o a gallinas infectadas, por ejemplo, con los organismos de Eimeria arriba mencionados, muestra

30. un claro aumento de peso y un incremento del índice

345503

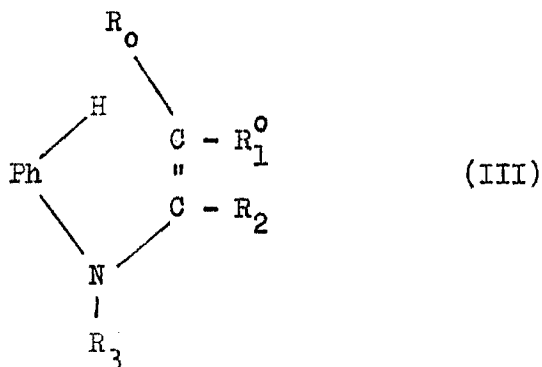


de conversión del pienso.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma en si conocida, por ejemplo:

- a) cerrando por condensacion intramolecular el anillo en un derivado funcional, capaz de reacción, de un ácido $\sqrt{1}$ -(cicloalifatiloxi- ó cicloalifatilmercapto- fenilamino)-1,1-alquilideno-7-malónico, que en una de las posiciones del resto fenilo, que están adyacentes al radical amino, no muestran sustituyentes, o de un tautómero de tal compuesto en el cual el radical amino contiene un átomo de hidrógeno, especialmente en un compuesto de fórmula III

15.



20.

25.

30.

en la que R_0 significa un radical carboxi funcionalmente modificado, capaz de reacción, especialmente un radical carboxi esterificado por un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tal como un resto alquilo inferior o aril-alquilo inferior, y R_1^0 un radical carboxi esterificado, un radical carbamilo, un radical hidrazinocarbonilo o un radical ciano, o un tautómero de tal compuesto en el cual R_3 significa hidrógeno, ó

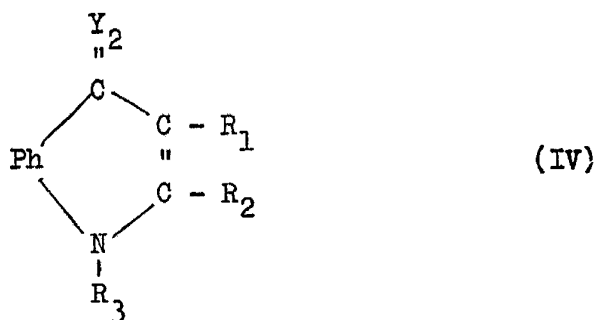
345503



27 SEP. 1961

5. b) transformando en un ácido piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-Y₁-3-quinolincarboxílico, en donde Y₁ representa un radical hidroxí funcionalmente modificado, o en un tautómero l-sustituido del mismo, en donde Y₁ representa un radical oxo funcionalmente modificado, o en un éster, amida, hidrazida o nitrilo del mismo, especialmente en un compuesto de fórmula IV

10.



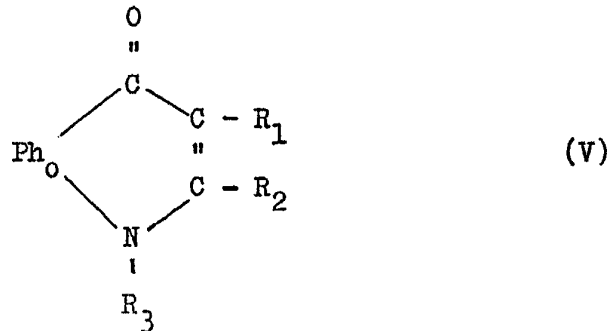
15.

20. en la que Y₂ significa un radical oxo funcionalmente modificado, o en un tautómero de este compuesto, en donde R₃ significa un átomo de hidrógeno e Y₂ significa un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción, el radical Y₁ ó Y₂, por hidrólisis, en el radical oxo o hidroxí, ó

25. c) eterando en un ácido piro-hidroxí- ó piro-mercapto-4-hidroxí-3-quinolincarboxílico o en un tautómero l-sustituido del mismo, o en un éster, amida, hidrazida o nitrilo de tal compuesto, o en una sal del mismo, el radical hidroxí o bien mercapto, piro-enlazado, con un resto cicloalifático, especialmente a un compuesto de fórmula V

30.

345503



5.

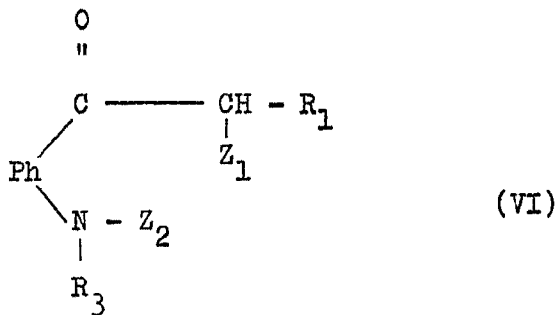
10.

15.

en la que Ph representa un resto 1,2-fenileno, que muestra un radical -XH, o en tautomero del mismo, en el cual R₃ significa hidrógeno, o en una sal del mismo, el radical XH se etera con un resto de fórmula R-A- ó

d) cerrando por condensación intramolecular el anillo en un ácido (cicloalifatiloxi- ó cicloalifatilmercapto-o-amino-benzoil)-acético, en donde el radical amino ó la posición α de la parte ácido acético muestra un radical alcanilo inferior, o en un éster, amida, hidrazida o nitrilo del mismo, especialmente en un compuesto de fórmula VI

20.



25.

30.

en la que uno de los radicales Z₁ y Z₂ representa un radical de fórmula -CO-R₂ y el otro hidrógeno, ó

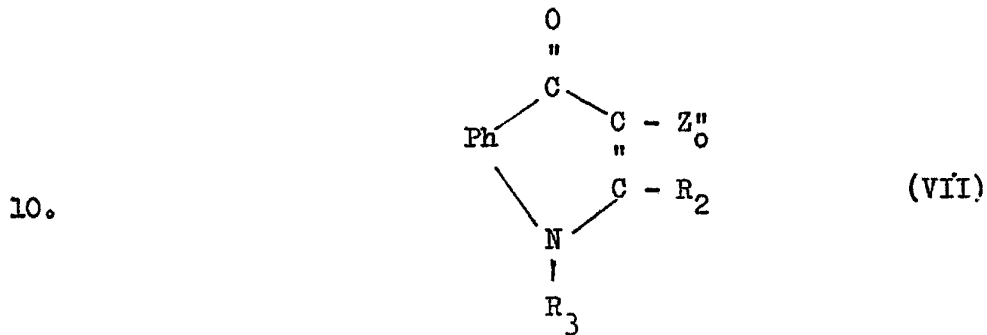
e) transformando en una piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-Z'₀-quinolina, o en un

345503

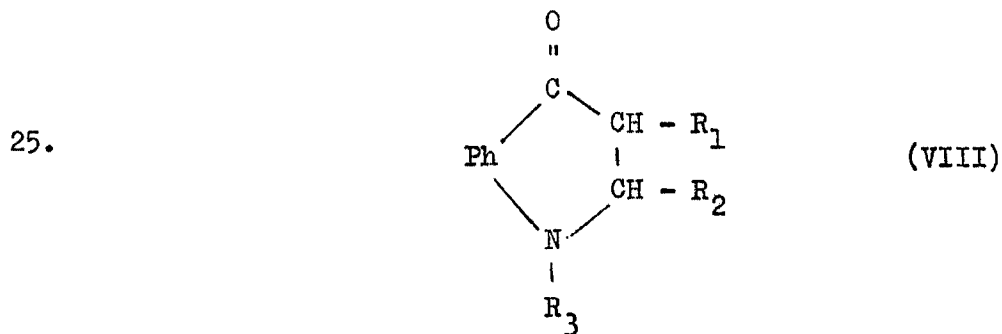


27 SEP 1957

5. tautómero l-sustituido de la misma, donde Z' significa un resto transformable en un radical carboxi, en un radical carboxi esterificado, en un radical carbamilo, en un radical hidrazinocarbonilo o en un radical ciano, Z' en tal radical, especialmente en un compuesto de fórmula VII

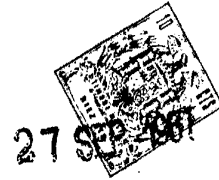


15. o en un tautomero de tal compuesto, en el cual R₃ significa hidrógeno, donde Z'' representa un resto transformable en el radical R₁, el resto Z'' en el radical R₁, ó
20. f) deshidrogenizando un ácido piro-cicloalifatiloxi ó piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico parcialmente saturado, o un tautomero l-sustituido del mismo, o un éster o un amida, hidrazida o nitrilo del mismo, especialmente un compuesto de fórmula VIII



30. o un derivado oxo del mismo, o un tautomero de tal com-

345503



puesto, en el que R_3 significa hidrógeno, y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro dentro del margen definido.

5. Un derivado ácido funcional, capaz de reacción, de un producto de partida empleado en la modificación según a) del procedimiento es preferentemente un éster, tal como un éster de alquilo inferior o arilo-alquilo inferior, por ejemplo, un éster de metilo, etilo o bencilo, así como un amida, en caso dado sustituida, o hidrazida, o el
10. nitrilo. El cierre de anillo se efectúa preferentemente a temperatura más elevada. Un radical hidroxilado, capaz de reacción, Y_1 o Y_2 en un producto de partida empleado bajo b) es por ejemplo un hidrácido halogenado, por ejemplo un radical hidroxilado esterificado con un ácido clorhídrico o bromhídrico; un derivado oxo funcional es, por ejemplo, una oxima en caso dado sustituida, hidrazona o semicarbazona, así como la imina, o un cetal, preferentemente con un alquilenol inferior-diol. La eterificación según c) se puede realizar por ejemplo haciendo reaccionar el producto de partida con un alcohol cicloalifático o mercaptano, por ejemplo, de un compuesto de fórmula $R-A-XN$, presentándose uno de los participantes en la reacción en forma de un éster capaz de reacción y pudiendo trabajar por ejemplo en presencia de un catalizador de eterificación. Un éster capaz de reacción de uno de
25. los participantes en la reacción es, por ejemplo, un éster con hidrácido halogenado o con un ácido sulfónico orgánico, tal como un ácido alcano inferior-sulfónico o un ácido bencenosulfónico, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, metanosulfónico, etanosulfónico,
30. o p-toluenosulfónico.



345503

27 SEP. 1967

- El radical piro-hidroxi- o piro-mercapto se puede eterar por ejemplo también mediante tratamiento con un compuesto diazo cicloalifático, o con un resto hidrocarburo cicloalifático insaturado, en caso dado
5. sustituido, por ejemplo, por radicales de alquilo inferior y/o átomos de halógeno, tal como un cicloalqueno, cicloalqueno inferior o cicloalquilo-alquilideno inferior. Un resto Z'_0 o Z''_0 transformable según la modificación e) del procedimiento en un radical carboxi,
10. carbamilo, hidrazinocarbonilo o ciano, esterificados o libres, es preferentemente un radical acilcarbonilo, un radical halogenocarbonilo o un radical carboxicarbonilo, en caso dado esterificado, un radical tricloro o tribromometílico, un radical α -hidroxi-alquilo inferior o α -
15. oxo-alquilo inferior, especialmente un radical hidroximetilo u oxometilo, o un átomo de metal o de halógeno.

- Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en si conocidos, por ejemplo según el procedimiento de Gould-Jacoba o según el procedimiento de
20. Camps, en presencia o bajo ausencia de disolventes o diluyentes, especialmente de aquellos que sean inertes para los participantes en la reacción, o de catalizadores y/o agentes de condensación, si es necesario bajo enfriamiento o calentamiento, a presión más elevada y/o en una
25. atmósfera de gas inerte. Generalmente no se necesitan en la variante a) del procedimiento agentes de condensación durante la reacción; estos se pueden emplear sin embargo ventajosamente en las reacciones c) y d) para eliminar al ácido formado o el agua. Los agentes aceptores de ácido
30. son medios básicos, tales como los carbonatos de metal

345503

27 SEP 1961



- alcalino o alcalino-térreos, o las bases orgánicas de nitrógeno, tales como la piridina o la colidina, preferentemente las aminas terciarias alifáticas, tales como las tri-alquilo inferior-aminas, por ejemplo la trietilamina; los agentes de deshidratación ácidos o básicos usuales, tales como los haluros del cinc, los oxihaluros del fósforo, o las amidas del metal alcalino o sus óxidos, se puede emplear como aceptores del agua. Los agentes de hidrolización, que son adecuados para la liberación de los radicales hidroxilo u oxo funcionalmente modificados, según la variante b) del procedimiento son por ejemplo los agentes ácidos, tales como los ácidos minerales o carboxílicos, por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido acético, o los agentes básicos, tales como los hidróxidos de metal alcalino; estos agentes se pueden emplear, si se desea, en presencia de disolventes, tales como alcoholes inferiores. La formación de un radical carboxi libre o correspondientemente modificado según la variante e) del procedimiento depende de la selección de los productos de partida. Los radicales acilocarboxi y halogenocarboxi se transforman mediante hidrólisis, alcoholisis, amonólisis, aminólisis o hidrazinólisis, un radical tricloro o tribromometílico mediante hidrólisis o alcoholisis, en el radical carboxi libre o modificado, mientras que los productos de partida con un radical carboxi-carboxi, en caso dado esterificado, se pueden someter a la descarboxilación. En los productos de partida, con radicales hidroxilo-alquilo inferior u oxo-alquilo inferior, se pueden oxidar estos a radicales carboxi, pudiéndose realizar
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345503



la oxidación también según la reacción de Haloform o de Schmidt.

- Los productos de partida, con un átomo de metal como radical transformable, se pueden tratar por ejemplo
5. con dióxido de carbono, ésteres del ácido carbónico, isocianatos o ciano halogenado, aquellos con un átomo de halógeno, como radical transformable, por ejemplo con cianuros de metal. La deshidrogenación según la variante f) del procedimiento se efectúa preferentemente empleando catalizadores de hidrogenación, tales como catalizadores de platino, paladio o níquel, azufre o selenio.
- 10.

- Los compuestos obtenidos se pueden transformar entre sí en forma conocida. Así se pueden, por ejemplo, eterar en los compuestos con radicales hidroxilo o mercapto libres en el anillo carbocíclico, tales radicales por ejemplo según el método de la variante c) del procedimiento; mediante tratamiento con halógeno-alquenos inferiores se puede introducir un radical halógeno-alcoxi inferior. Los ésteres obtenidos, tales como los ésteres de alquilo inferior o arilo-alquilo inferior se pueden hidrolizar por ejemplo mediante tratamiento con hidróxidos o alcóxidos inferiores de metal alcalino o re-esterificar en presencia de catalizadores ácidos o básicos, o mediante tratamiento con amoniaco o con aminas o con hidrazinas, preferentemente con alquilo inferior-aminas, así como las alquilo inferior-hidrazinas, transformar en amidas o hidrazidas. Los ácidos libres se pueden esterificar o amidar por ejemplo a través de los correspondientes haluros o anhídridos del ácido que se pueden obtener, por ejemplo, mediante tratamiento con haluros de tionilo o cetenos. Los compuestos
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345503



SEP. 1967

5. obtenidos, que están insustituídos en la posición 1, se pueden sustituir en esta posición por ejemplo mediante tratamiento con ésteres capaces de reacción de alcoholes correspondientes, por ejemplo con hidrácidos halogenados, ácidos sulfúricos o ácidos sulfónicos orgánicos, preferentemente en un medio alcalino.

10. Los compuestos según la presente invención se pueden, según las condiciones bajo las cuales se preparan, obtener en forma libre o en forma de sus sales; las sales quedan asimismo comprendidas en el alcance de la presente invención. Las sales obtenidas se pueden transformar, en forma en si conocida, en los ácidos o bien bases libres, por ejemplo mediante tratamiento con ácidos, agentes alcalinos o intercambiadores de iones. Las bases libres obtenidas se pueden transformar en sus sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que sean adecuados para la formación de sales no tóxicas. Tales ácidos son, por ejemplo, los ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico, o los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, maleico, 15. hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, emboico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, 20. naftalinsulfónico, N-ciclohexilsulfónico o sulfanílico,



345503

5. así como el ácido ascórbico. Los ácidos libres se pueden transformar en sales amónicas o de metal, preferentemente aquellas con amoniaco o aminas alifáticas, tales como las alquilo-inferior-aminas, o con metales alcalinos o alcalino-térreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio.

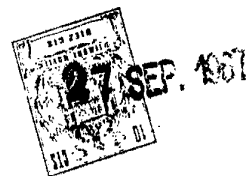
10. Estas y otras sales, tales como por ejemplo los picratos, se pueden emplear para la identificación, así como para limpiar los compuestos libres; así se pueden transformar estos últimos, en la mezcla de reacción, en sus sales, separar las sales obtenidas y de las sales aisladas se pueden liberar los compuestos.

15. Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá, en lo anterior y a continuación, bajo el compuesto libre o sus sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

20. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en las que un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado del mismo, en caso dado de una sal.

25. En el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos como especialmente valiosos.

30.



45503

- Los productos de partida son conocidos o, si son nuevos, se pueden obtener en forma en si conocida. Así se pueden obtener los productos de partida a emplear en la variante a), por ejemplo, mediante condensación de
5. una cicloalifatiloxi- ó cicloalifatilmercapto-anilina con un éster del ácido alcoxi-inferior-alquilideno inferior-malónico o un derivado equivalente del ácido o mediante reacción de una amidina del ácido N-(cicloalifatiloxi- o cicloalifatilmercapto-fenil)-N'-aril-alcano
10. inferior-carboxílico con un éster o amida del ácido malónico. Los productos de partida empleados en la variante b) se pueden obtener por ejemplo en forma análoga a la variante del procedimiento a), condensando sin embargo el producto de partida, es decir el derivado del ácido
15. malónico, en presencia de un agente de halogenización o cetalización, tal como de un oxihaluro de fósforo, por ejemplo oxicloloruro de fósforo, o de un glicol de alquileo inferior, tal como etilenglicol, en presencia de un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico. El producto
20. de partida mencionado bajo c) se puede obtener asimismo en forma análoga a la variante a) del procedimiento empleando los correspondientes compuestos hidroxí o mercapto o derivados acílicos de los mismos; si se desea se pueden hidrolizar los derivados acílicos así obtenidos a los correspondientes compuestos hidroxí o mercapto. En el caso de que el radical -XH en el producto
25. de partida de fórmula V representa un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción, se trata preferentemente de un átomo de fluor.
30. Los productos de partida empleados en la va-



345503

27 SEP. 1951

5. riante d) del procedimiento se pueden obtener, por ejemplo, o bien mediante acilización de las correspondientes anilinas primarias o secundarias, o mediante reacción de los correspondientes ésteres o haluros del ácido antranílico con sales de metal alcalino de derivados del ácido alcanoilacético, tales como con la sal sódica del acetoacetato de etilo. Los productos de partida mencionados bajo a) se obtienen, por ejemplo, en analogía con la reacción de Camps d) o mediante la introducción de Z'_0 o bien Z''_0 en forma en si conocida, mientras que los productos de partida de la variante f) se pueden obtener por ejemplo mediante condensación de los correspondientes derivados α -insustituídos del ácido β -(o-carbo-alcoxi inferior-fenilamino)-alcano inferior-carboxílico.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados veterinarios, piensos para los animales o aditivos a los piensos de los animales o bien al agua para beber; estas formas de aplicación forman asimismo el objeto de la presente invención. Los preparados veterinarios contienen los compuestos según la presente invención junto o en mezcla con materiales de carga sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, que sean especialmente adecuados para la administración enteral. Son estas aquellas sustancias que no reaccionan con los compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, goma, azúcar, tal como lactosa, glucosa o sucrosa, féculas, tales como el almidón de maíz, de trigo o de arroz, así como de maranta, los ácidos estearínicos o las sales de los mismos, ta-
- 20.
- 25.
- 30.

27 SEP 1961

345503

- les como el estearato de magnesio o de calcio, el talco, los alcoholes, tales como el alcohol estearílico o ben-
cílico, los propilen- o polietilenglicoles, el ácido
algínico o cualquier otro excipiente adecuado. Los pre-
5. parados se pueden presentar en forma sólida, por ejem-
plo, como tabletas o píldoras, tales como micropíldoras,
o en forma líquida, por ejemplo como soluciones, suspen-
siones o emulsiones. Pueden estar esterilizadas y/o con-
tener adyuvantes, tales como agentes de conservación,
10. esterilización, humectación o emulsión, facilitadores
de la solución, sales para regular la presión osmótica
o tampones. Se preparan en forma en si conocida y con-
tienen desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamen-
te 75 %, especialmente desde aproximadamente 1 % hasta
15. aproximadamente 50 % de sustancia activa; pueden conte-
ner, si se desea, adicionalmente sustancias fisiológi-
camente activas.

- Los piensos para animales, que son adecuados
para la cria de aves, especialmente de aves enfermas
20. de infecciones parasitarias, tales como de coccidiosis,
y los aditivos a los piensos o al agua de beber contie-
nen los compuestos según la presente invención junto con
los medios de carga, diluyentes y/o alimentos usuales,
tales como sucrosa, glucosa, melazas, residuos de fer-
25. mentación, harina de maiz, harina de avena, copos de
avena, salvado de trigo, sémola de trigo, residuos de
carne, torta de aceite, harinas de soja y de pescado,
briznas de alfalfa, trebol y hierba, aditivos minerales,
tal como harina de huesos, carbonato de calcio o sal yo-
30. dada, vitaminas, tales como la vitamina A, B, C ó D, otros



345503

27 SEP 1961

agentes adecuados, tales como medios de conservación, por ejemplo ácido benzoico.

- Los piensos, inclusive el agua para beber, contienen las sustancias activas en cantidades de aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 0,1 % preferentemente de aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 0,02 %; los aditivos se pueden componer o bien de la sustancia pura, cuando ha de servir para la preparación del agua de beber, contienen sin embargo por regla general de aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 75 %, preferentemente desde 1 % hasta aproximadamente 50 % de la sustancia activa. La cantidad total en sustancia activa, administrada en forma de preparados veterinarios o de agua para beber, corresponde aproximadamente a la cantidad alimentada en forma de pienso, arriba indicada.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los preparados veterinarios, los piensos para los animales y los aditivos pueden contener otras sustancias fisiológicamente activas, tales como sulfonamidas, por ejemplo N_1 -(2-quinoxalil)-sulfanilamida o N_1 -(6-cloro-2-pirazinil)-sulfanilamida, pero también la N_1 -(2,6-dimetoxi-4-pirimidil)-sulfanilamida, N_1 -(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-sulfanilamida, N_1 -(5-metil-3-isoxalil)-sulfanilamida, N_1 -(6-metoxi-3-pirazinil)-sulfanilamida y el derivado N_1 -acetilo de la misma, N_1 -(4-metil-2-pirimidinil)-sulfanilamida, N_1 -2,6-dimetil-4-pirimidinil)-sulfanilamida, N_1 -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-sulfanilamida, N_1 -(6-cloro-3-piridazinil)-sulfanilamida y la sal sódica de la misma, N_1 -(2-fenil-3-pirazolil)-sulfanilamida o N_1 -(2-fenil-5-metil-3-pirazolil)-sulfanilamida. Las sulfonamidas del tipo de arriba se emplean en cantidades
- 20.
- 25.
- 30.



345503

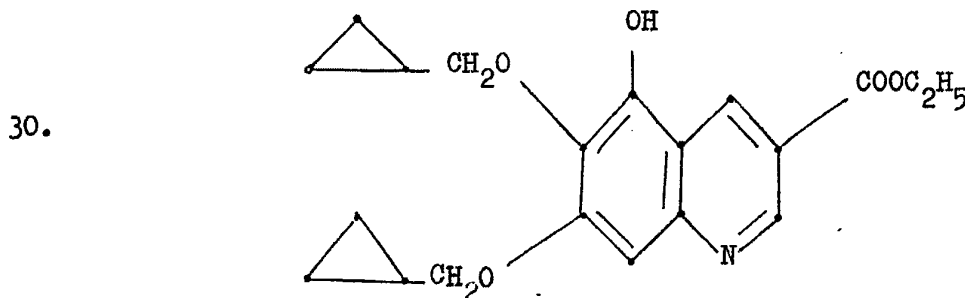
27 SEP. 1967

- que corresponden a aproximadamente 1/5 hasta 1/2 la cantidad antibacterialmente activa. Además, los preparados veterinarios, los piensos y los aditivos según la presente invención pueden contener antibióticos, tales como penicilina
5. estreptomicina, aureomicina, terramicina o tetraciclina, agentes antiparasitarios, tales como 4-acetilamino-2-etoxibenzoato de metilo, 2-amino-5-nitro-tiazol, 1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-oxotetrahidroimidazol, ácido 6,7-dialcoxi-4-hidroxi-3-quinolin-carboxílico y sus ésteres y/o sales cuaternarias de 5-amoniometil-4-amino-pirimidina, tales como
10. el hidrocloreto del cloruro de la 2-ciclopropil- ó 2-ciclopropilmetil-4-amino-5-(2,4-dimetil-piridino)-metil-piridina, así como el hidrocloreto del cloruro de la 2-metil- ó 2-n-propil-4-amino-5-(2-metil- ó 2,4-dimetil-piridino)-metil-pirimidina y/o agentes tranquilizantes, tales como
15. reserpina, 18-epi-0-metil-reserpato de metilo o meprobamato.

En los ejemplos siguientes se indican las temperaturas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

20. Una mezcla de 19 g de (3,4-bis-ciclopropil-metoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 95 cc de difenil éter se hierven al reflujo durante 3 horas, después se enfría, se diluye con n-hexano y se filtra. El residuo de filtración se lava con n-hexano y se recristaliza en dime-
25. tilformamida; el 6,7-bis-ciclopropil-metoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo así obtenido, de fórmula



345503



funde a 288-288,5° (bajo descomposición).

Calentando una mezcla del compuesto de arriba en amoniaco etanólico a 80-100°, se obtiene el 6,7-bis-ciclopropil-metoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilamida.

5. Una mezcla de 6,7-bis-ciclopropil-metoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo y yoduro metílico en dimetilformamida se calienta en presencia de carbonato potásico anhidro; se obtiene así el 6,7-bis-ciclopropil-metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo.
- 10.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

15. Una mezcla de 20,5 g de 4-nitro-pirocatequina y 40 cc de etanol al 95 % se mezclan, agitando y enfriando, con una solución de 12 g de hidroxido sódico en 20 cc de agua; la mezcla de reacción se mantiene bajo una atmósfera de nitrógeno y después de 15 minutos se vierte en aproximadamente 10 veces su cantidad de acetona. El precipitado obtenido se separa rápidamente por filtración, se lava con agua y durante un breve periodo se seca bajo presión reducida; el residuo se disuelve en 900 cc de dimetil sulfóxido y la solución se trata, a 50-55°, con 46,5 g de bromuro de ciclopropilmetilo (pureza: 84,5 %) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene durante 6 horas a 60°, después se enfría y se vierte en agua de hielo. El precipitado formado se separa por filtración se lava con agua y se recristaliza en isopropanol;
- 20.
25. el 3,4-bis-ciclopropil-metoxi-nitrobenceno obtenido funde a 79-81°.

30. Una mezcla de 16,5 g de 3,4-bis-ciclopropil-me-

345503



5. toxi-nitrobenceno en 210 cc de etanol anhidro se hidrogena en presencia de 2 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 %. Terminada la recepción de hidrógeno se filtra la mezcla; el filtrado se trata con 16 g de etoximetilenmalonato de dietilo, la mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno y después se filtra, y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en éter de petróleo y se obtiene así el (3,4-bis-ciclopropilmetoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo, p.f. 62-64°.

10.

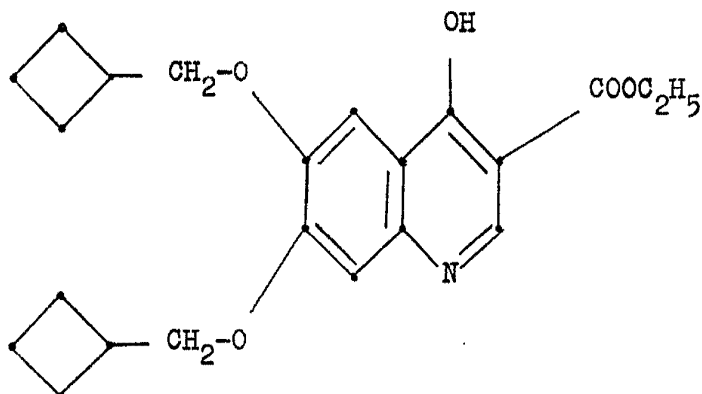
Ejemplo 2.

15. Una mezcla de 10 g de (3,4-bis-ciclobutilmetoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 100 cc de difenil éter se hierven al reflujo durante 18 minutos. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con éter de petróleo; el precipitado obtenido se separa por filtración, se seca bajo presión reducida y se recristaliza en dimetilformamida; el 6,7-bis-ciclobutilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo de fórmula

20.

25.

30.





345503

funde a 299-300°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

5. Una mezcla de 11,5 g de metóxido sódico en 200 cc de dimetilformamida se mezcla en el plazo de 30 minutos, bajo agitación, con una solución de 15,5 g de 4-nitro-pirocatequina en 180 cc de dimetilformamida; se sigue agitando durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mezcla a continuación gota a gota en el plazo de una hora con 31,4 g de ciclobutilmetilbromuro, se calienta durante 4 horas bajo agitación a 75-80°, se enfría y se vierte sobre hielo. El material sólido se separa por filtración y se recristaliza en isopropanol; el 3,4-bis-ciclobutilmetoxi-
10. nitrobenzeno así obtenido funde a 60-61°.

15. Una mezcla de 9 g de 3,4-bis-ciclobutilmetoxi-nitrobenzeno en 60 cc de etanol anhidro se hidrogena en presencia de 0,37 g de óxido de platino. Después de la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se mezcla con 6,7 g de etoximetilen-malonato de dietilo y se hierve durante 3 horas al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de filtrar se evapora el filtrado bajo presión reducida y se obtiene el (3,4-bis-ciclobutilmetoxi-fenil-
20. amino)-metilen-malonato de dietilo que se emplea sin ulterior limpieza.

Ejemplo 3.

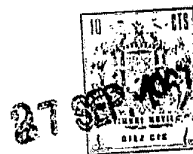
30. Una mezcla de 50 g de (3,4-bis-ciclopropilmetoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 600 cc de difenil éter se calienta durante 15 minutos a 250-

345503



- 260°. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye con éter de petróleo; el precipitado obtenido se separa por filtración, se seca a 80° bajo presión reducida y se recristaliza en dimetilformamida. El 6,7-
5. bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo funde a 290-293° (descomposición) y es idéntico al compuesto obtenido según el procedimiento del ejemplo 1.
- Empleando en lugar del compuesto de malonato
10. el correspondiente cianacetato se obtiene en igual forma la 3-cian-6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-quinolina.
- El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:
15. Una solución de 22 g de pirocatequina en 250 cc de dimetilformamida se agrega durante un periodo de 20 minutos a una mezcla de 17,2 g de una suspensión al 56 % de hidruro sódico en aceite mineral y 500 cc de dimetilformamida, bajo agitación y enfriando
20. con hielo y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sigue agitando durante otros 90 minutos y después se mezcla con 60,4 g de bromuro ciclopropilmetílico, que se agrega enfriando en el plazo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 42 horas
25. a temperatura ambiente, después se diluye con 100 cc de agua y se vierte en doble cantidad de agua. La mezcla se extrae con cloruro metilénico, el extracto orgánico se lava con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico, se seca, se filtra y se evapora. El
30. residuo se destila; la fracción que hierve a 168-172°/15

345503



- mm Hg representa el 1,2-bis-ciclopropilmetoxi-benceno.
- 151 g de 1,2-bis-ciclopropilmetoxi-benceno se desmenuza a un polvo fino y agitando se agrega en porciones a una solución de 400 cc de ácido nítrico concentrado en 400 cc de agua, manteniéndose la mezcla de nitración a 20° mediante enfriamiento en un baño de hielo. Después de agitar durante 3 horas a 10-15° se diluye la mezcla de reacción con 3000 cc de agua y se filtra; el residuo de filtración se lava con agua, se seca y se recristaliza en ciclohexano. El 3,4-bis-ciclopropilmetoxi-nitrobenceno así obtenido funde a 80,5-81,5°.
- Una mezcla de 26,4 g de 3,4-bis-ciclopropilmetoxi-nitrobenceno en 200 cc de etanol anhidro se hidrogena en presencia de 1,2 g de óxido de platino y a una presión inicial de unas 3 1/2 atmósferas. Después de terminar la recepción de hidrógeno se mezcla la mezcla con 22 g de etoximetilen-malonato de dietilo y se calienta al reflujo durante 3 horas. Después de enfriar se separa el catalizador por filtración, el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se seca y se recristaliza en éter de petróleo. El (3,4-bis-ciclopropilmetoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo, así obtenido, funde a 66-67°. Empleando una cantidad equivalente del etoximetilencianacetato de etilo se obtiene en igual forma el (3,4-bis-ciclopropilmetoxi-fenilamino)-metilen-cianacetato de etilo.

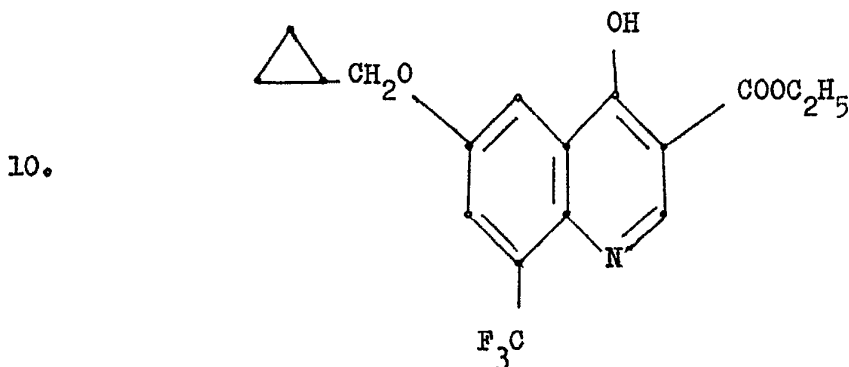
Ejemplo 4 .

- Una mezcla de 22 g de (4-ciclopropilmetoxi-2-trifluormetil-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 220 cc de difenil éter se calienta durante 20 minutos

345503



5. agitando a 250-260°. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye con éter de petróleo; el precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en isopropanol. Se obtiene así el 6-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-8-trifluormetil-3-quinolincarboxilato de etilo de fórmula



15. que funde a 195-196°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

20. Una mezcla de 20,7 g de 4-hidroxi-2-trifluormetil-nitrobenceno en 100 cc de dimetilformamida se mezcla enfriando con 4,3 g de una suspensión al 56 % de hidruro sódico en aceite mineral y con 100 cc de dimetilformamida seguido de 15,3 g de bromuro ciclopropilmetílico. La mezcla de reacción se agita durante 15

25. minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y después se vierte en un exceso de acetona. El precipitado obtenido se separa por filtración y se seca bajo presión reducida; el 4-ciclopropilmetoxi-2-trifluormetil-nitrobenceno así obtenido funde a 46-48°.

30. Una mezcla de 15,7 g de 4-ciclopropilmetoxi-

345503

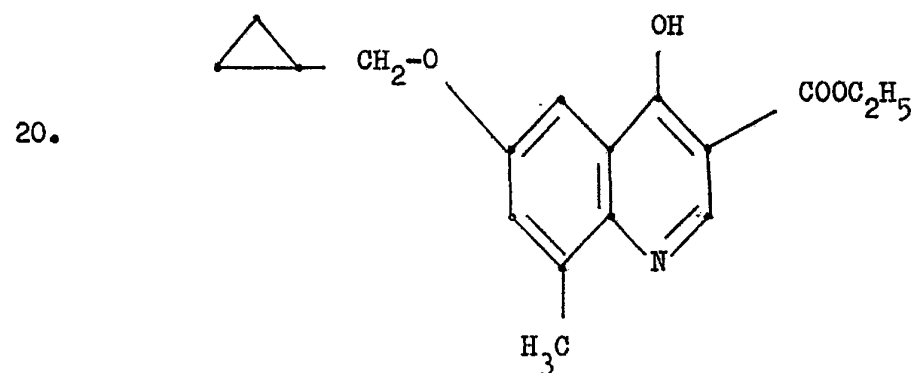


27 SEP. 1941

5. 2-trifluormetil-nitrobenceno en 100 cc de etanol se hidrogena en presencia de 0,8 g de óxido de platino y a una presión inicial de unas 3 1/4 atmósferas. Después de la recepción teórica de hidrógeno se mezcla la mezcla con 13 g de etoximetilen-malonato de dietilo y se hierve al reflujo durante 3 horas, después se filtra, el filtrado se evapora bajo presión reducida y se obtiene así el (4-ciclopropilmetoxi-2-trifluormetil-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo, p.f. 55-58°.

10. Ejemplo 5.

Una mezcla de 37,6 g de (4-ciclopropilmetoxi-2-metil-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 300 cc de difenil éter se hierve al reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar se diluye con éter, el precipitado obtenido se separa por filtración, se seca y se recristaliza; el 6-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-8-metil-3-quinolincarboxilato de etilo de fórmula



25.

funde a 293,5°.

Si en el procedimiento de arriba se emplea como producto de partida el (4-ciclopropil-metilmercapto-2-metil-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo se ob-

30.

345503₂ 7 SEP. 1957

tiene el 6-ciclopropilmercapto-4-hidroxi-8-metil-3-quinolincarboxilato de etilo.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5. Una solución de 38,3 g de 4-hidroxi-2-metil-nitrobenceno en 200 cc de dimetilformamida se mezcla con una mezcla de 150 cc de dimetilformamida y 10,8 g de una suspensión al 56 % de hidruro sódico en aceite mineral; la mezcla se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y después se trata con 36 g de bromuro ciclopropilmetílico. Después de calentar durante 4 horas a 75-80° se enfría, se diluye con agua y se extrae con cloruro metilénico; el extracto orgánico se lava con una solución acuosa al 2 % de hidróxido sódico y con agua, se seca, se filtra y se evapora. El 4-ciclopropilmetoxi-2-metil-nitrobenceno así obtenido funde a 39-40°.
- 10.
- 15.

- Una mezcla de 23,7 g de 4-ciclopropilmetoxi-2-metil-nitrobenceno en 100 cc de etanol anhidro se hidrogena en presencia de 1,2 g de óxido de platino y a una presión inicial de unas 2 3/4 de atmósfera. Después de terminar la recepción de hidrógeno se mezcla la mezcla con 20,4 g de etoxi-metilen-malonato de dietilo y se hierve durante 3 horas bajo reflujo; después de filtrar se evapora el filtrado hasta secar y se obtiene el (4-ciclopropilmetoxi-2-metil-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo, p.f. 94°.
- 20.
- 25.

- El producto de partida (4-ciclopropilmercapto-2-metil-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo se obtiene mediante tratamiento de 4-ciclopropilmercapto-2-metil-nitrobenceno con hidrógeno sulfurado en una so-
- 30.

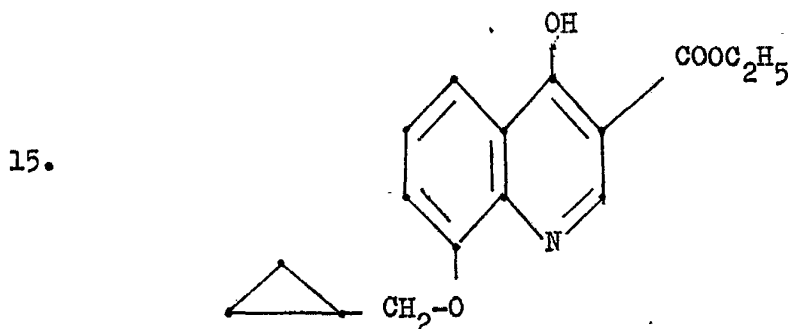
345503



lución amoniaca a 50-60° y reacción del producto intermedio con etoxi malonato de dietilo.

Ejemplo 6.

5. Una mezcla de 12 g de (2-ciclopropilmetoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 100 cc de difeniléter se hierve bajo reflujo durante 45 minutos, después se deja reposar durante 2 días a temperatura ambiente y se vierte sobre 2000 cc de n-hexano. El residuo obtenido se separa por filtración y se recristaliza en etanol y se obtiene así el 8-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo de fórmula
- 10.



20. que funde a 175-177°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

25. Una solución de 13,9 g de 2-nitrofenol y 50 cc de etanol se mezcla, enfriando en un baño de hielo, con 4,9 g de hidróxido sódico en 20 cc de agua. La mezcla se diluye entonces con 500 cc de dimetil sulfóxido, con 18,9 g de bromuro ciclopropilmetílico y, agitando se calienta durante 12 horas a 74 g. Después de enfriar se vierte en 3000 cc de agua de hielo y se extrae con éter;
30. el extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora.

345503



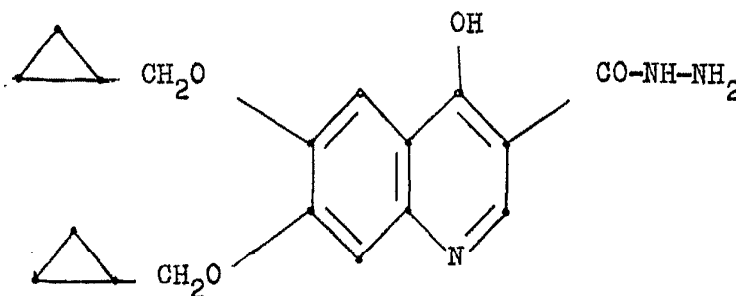
El residuo se destila y el 2-ciclopropilmetoxi-nitroben-
ceno se obtiene como fracción que hierve a 120-125 /0,2
mm Hg.

5. Una mezcla de 2-ciclopropilmetoxi-nitroben-
ceno en 150 cc de etanol anhidro se hidrogena en presen-
cia de 1,5 g de un catalizador de paladio sobre carbón
y a una presión de unas 3 1/4 atmósferas durante 2 horas.
La mezcla se filtra y el filtrado se mezcla con 12 g
de etoximetilen-malonato de dietilo, se hierve durante
10. 6 horas al reflujo y durante otras 16 horas se deja re-
posar a temperatura ambiente, después se filtra. El fil-
trado se evapora y se obtiene el (2-ciclopropilmetoxi-
fenilamino)-metilen-malonato de dietilo que se emplea
sin ulterior limpieza.

15. Ejemplo 7.

- Una mezcla de 3 g de 6,7-bis-ciclopropilmeto-
xi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo, 3,5 cc de
hidrato de hidracina (99 %) y 50 cc de etanol se calien-
ta en un tubo de bomba cerrado durante 12 horas a 150°.
20. Después de enfriar se filtra el contenido, el residuo
de filtración se lava con etanol frío y se recristaliza
en una mezcla de etanol e isopropanol. La hidracida del
ácido 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincar-
boxílico así obtenido de fórmula

25.



345503



funde a más de 290°.

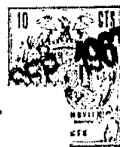
Ejemplo 8.

5. Una mezcla de 4 g de (3,4-bis-ciclopropilmetoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 2 g de oxiclорuro de fósforo se calientan durante 4 horas en el baño de vapor. Después de enfriar se mezcla con hielo y cloroformo, después se pone débilmente alcalino con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico. El material sólido obtenido se separa por filtración, se lava con benceno y con etanol acuoso y se recrystaliza en dimetilformamida. El 6,7-bis-ciclorpopilmetoxi-4-hidroxí-3-quinolin-carboxilato de etilo, así obtenido, funde a 287-288° (bajo descomposición) y es idéntico al producto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 1.

10. 15. El 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-cloro-3-quinolin-carboxilato de etilo que se forma en el procedimiento de arriba como producto intermedio se puede,, después de evaporar el oxiclорuro de fósforo bajo presión reducida, transformar también mediante hidrólisis con ácido acético diluido en el producto deseado.

Ejemplo 9.

20. 25. 30. Una mezcla de 2,3 g de 4,8-dihidroxí-3-quinolin-carboxilato de etilo, 30 cc de dimetilformamida y 0,6 g de metóxido sódico se mezcla bajo agitación con una solución de 1,4 g de bromuro ciclopropilmetílico en 10 cc de dimetilformamida. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente se vierte la mezcla de reacción en agua y el precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol. El 8-ciclopropilmetoxi-4-hidroxí-3-quinolin-carboxilato de etilo, así obtenido,



345503

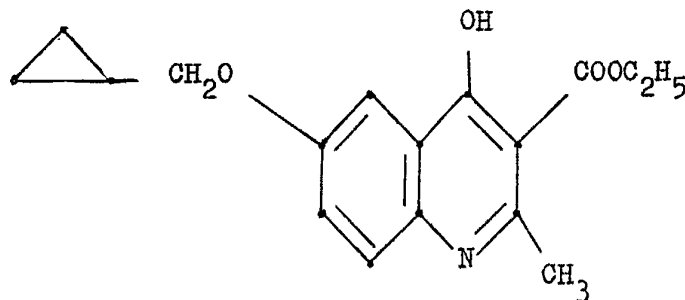
funde a 175-177° y es idéntico al producto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 6.

El producto de partida se puede obtener como sigue:


5. Una mezcla de 2,2 g de 2-aminofenol, 4,4 g de etoximetilen-malonato de dietilo y 50 cc de difeniléter se calientan lentamente hasta su reflujo, se hierve durante 1 hora bajo reflujo y después se deja reposar durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Después de diluir con n-hexano se separa por filtración el precipitado obtenido y se lava con hexano; el 4,8-dihidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo se emplea sin ulterior limpieza.

Ejemplo 10.

15. Una mezcla de 3,2 g de (2-acetilamino-5-ciclopropilmetoxi-benzoil)-acetato de etilo, 50 cc de etanol anhidro y 0,6 g de metóxido sódico se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, después se hierve durante otras 2 horas bajo reflujo y se evapora bajo presión reducida.
20. El residuo se recibe en agua, la mezcla se neutraliza inmediatamente con ácido clorhídrico 2N y el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en dimetilformamida. El 6-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-2-metil-3-quinolincarboxilato de etilo de fórmula



30.

345503 

funde a 275-278°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5. Una mezcla de 2,1 g de (2-amino-5-hidroxi-benzoil)-acetato de etilo, 0,8 g de cloruro acetílico, 10 cc de benceno y 1 cc de piridina se calientan durante 2 hcras en el baño de vapor, después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en agua y se extrae con éter; el extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y el residuo se recoge en 20 cc de sulfóxido dimetílico y se trata con 0,25 g de hidruro sódico (en forma de una suspensión al 55 % en aceite mineral) seguido de 1,4 g de bromuro ciclopropilmetílico. La mezcla se mantiene durante 16 horas agitando en el baño de vapor; después de enfriar se vierte en agua de hielo. La mezcla se extrae con éter, el extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y se obtiene el (2-acetilamino-5-ciclopropilmetoxi-benzoil)-acetato de etilo, que se emplea sin ulterior limpieza.

15. Ejemplo 11.

20. Una solución de 2 g de 8-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxaldehído en una cantidad mínima de una solución de hidróxido sódico acuosa 2N se mezcla agitando con permanganato potásico acuoso hasta que se mantenga la coloración. La mezcla se separa por filtración, el filtrado se pone debilmente ácido mediante adición de ácido clorhídrico y el precipitado obtenido se separa por filtración, se seca y se disuelve en éter anhidro. La solución se trata con una solución de diazoetano etérico hasta que se mantenga la coloración amarilla. Después de agregar una gota de ácido acético, se evapora la mezcla bajo presión
- 25.
- 30.



345503₂₇ SEP 1951

5. reducida y el residuo se recristaliza en etanol. El 8-ciclopropil-metoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo así obtenido, p.f. 175-177^o, es idéntico al compuesto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 6.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

10. Una mezcla de 1,6 g de 4,8-dihidroxi-quinolin en 20 cc de dimetilformamida se mezcla bajo agitación con 0,25 g de hidruro sódico (en forma de una suspensión al 55 % en aceite mineral), seguido de 1,4 g de bromuro ciclopropilmetílico. La mezcla se mantiene durante 2 horas en el baño de vapor y durante 16 horas a temperatura ambiente, después se diluye con agua y se extrae con 15. cloruro metilénico. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora; el residuo se mezcla con 2 g de hidróxido sódico en forma de polvo y se diluye con 3 cc de cloroformo y 20 cc de etanol y se hierve al reflujo durante 6 horas. Después de enfriar se vierte sobre hielo, 20. se neutraliza con ácido clorhídrico y se separa por filtración. El residuo de filtración se lava con agua, se seca y se recristaliza en etanol y el 8-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxaldehído se emplea sin ulterior limpieza.

25. Ejemplo 12.

30. Una suspensión de 2 g de 8-ciclopropilmetoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolincarboxilato de etilo, 20 cc de etanol, 20 cc de n-butanol y 0,5 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 % se hierve al reflujo durante 6 horas, después se filtra en caliente. El



345503

filtrado se concentra bajo presión reducida y después de enfriar se separa por filtración el precipitado obtenido. El 8-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo p.f. 175-177° es idéntico al compuesto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 6.

5.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

10.

Una mezcla de 3,3 g de 3-ciclopropilmetoxi-antranilato de etilo, 1 g de acrilato de etilo, 2 gotas de ácido acético y 30 cc de benceno se hierve durante 16 horas bajo reflujo y después se evapora. El residuo se recoge en 50 cc de etanol anhidro, se mezcla con 1,2 g de metóxido sódico y la mezcla se hierve, agitando, durante 4 horas bajo reflujo. Después de verter sobre una mezcla de hielo y 20 cc de ácido clorhídrico 1-n se extrae con éter, el extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y el 8-ciclopropilmetoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolincarboxilato de etilo, así obtenido, se emplea sin ulterior limpieza.

15.

20.

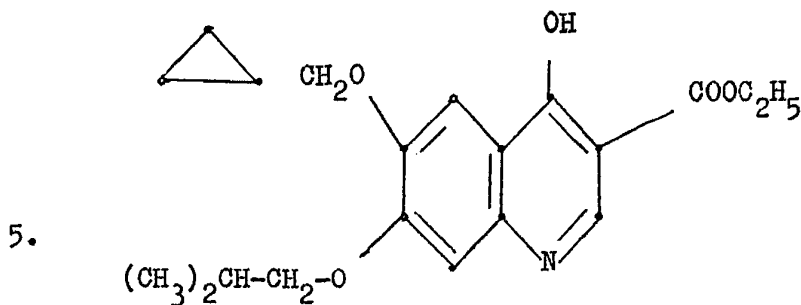
Ejemplo 13.

25.

Una mezcla de 13 g (4-ciclopropilmetoxi-3-isobutiloxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 200 cc de difeniléster se calienta durante 45 minutos a 250°, después se enfría y se diluye con n-hexano. Después de separar por filtración se recristaliza el precipitado en 350 cc de dimetilformamida; el 6-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-7-isobutiloxi-3-quinolincarboxilato de etilo, así obtenido, de fórmula

30.

345503



funde a 285° (descomposición).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

10. 500 g de la mezcla en bruto, compuesta de 65 % de pirocatequina-monociclopropilmetiléter y 35 % de pirocatequina-bis-ciclopropilmetiléter se disuelven en 2000 cc de tolueno y se trata con 196 g de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con una mezcla de etanol y tolueno; se obtiene así la sal sódica del pirocatequin-monociclopropilmetiléter, p.f. 165° .
- 15.

20. Una suspensión de 431 g de la sal sódica de pirocatequin-monociclopropilmetiléter en 1000 cc de tolueno se mezcla en porciones con 352 g de cloruro benzoílico bajo agitación, manteniendo una temperatura de 20° . Después de agitar durante 5 horas se filtra la mezcla, el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se destila; la fracción que hierve a $143^\circ/0,25$ mm Hg representa el benzoato de 2-ciclopropilmetoxi-fenilo.
- 25.

30. Una solución de 100 g de benzoato de 2-ciclopropilmetoxifenilo en 450 cc de ácido acético glacial se mezcla con 100 cc de ácido nítrico fumante; la mezcla se calienta durante 15 minutos en el baño de vapor y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza

345503



en 500 cc de isopropanol y se obtiene así el benzoato de 2-ciclopropilmetoxi-5-nitro-fenilo, p.f. 99-101°.

5. Una mezcla de 69,8 g de benzoato de 2-ciclopropilmetoxi-5-nitrofenilo, 500 cc de etanol al 95 % y 23 g de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico se hierve el reflujo durante 2 horas y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 300 cc de agua, la mezcla se pone ácida con 42 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con 300 cc de cloruro metilénico. El extracto orgánico se lava con agua y con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca, se filtra y se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en 200 cc de isopropanol y suministra el
10. 4-ciclopropilmetoxi-3-hidroxi-nitrobenceno, p.f. 105-108°.
- 15.

- Una suspensión de 35 g de 4-ciclopropilmetoxi-3-hidroxi-nitrobenceno en 500 cc de benceno se mezcla con 6,4 g de píldoras de hidróxido sódico; la mezcla se hierve durante 2 1/2 horas bajo reflujo, separándose durante este tiempo el agua que se forma. Después de filtrar se vierte el residuo de filtración, seguido de 1 g de yoduro sódico y 30 g de bromuro isobutílico, a 200 cc de dimetilformamida y la mezcla se calienta durante 48 horas a 60°. Después de diluir con 500 cc de agua se separa por filtración el precipitado que se ha formado y se recristaliza en 250 cc de isopropanol; el 4-ciclopropilmetoxi-3-isobutiloxi-nitrobenceno así obtenido funde a 55-59°.
- 20.
- 25.

30. Una mezcla de 21,3 g de 4-ciclopropilmetoxi-3-isobutiloxi-nitrobenceno en 120 cc de etanol se hidro-

345503

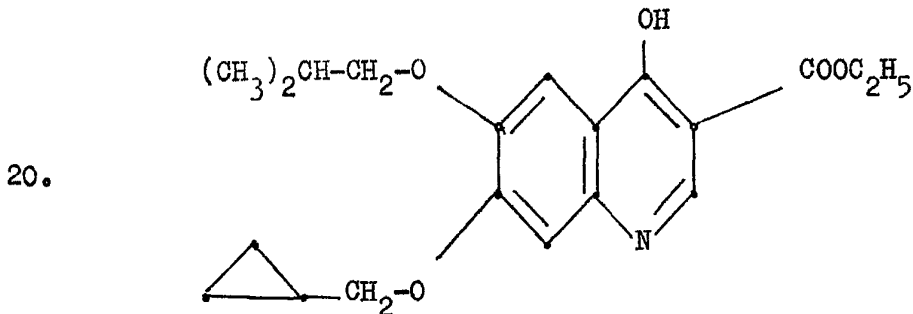


5. gena en presencia de 0,44 g de catalizador de paladio sobre carbón al 5 %, húmedo. Después de terminar la recepción de hidrógeno se filtra la mezcla y el filtrado se mezcla con 19,5 g de etoximetilen-malonato de dietilo y se hierve al reflujo durante 3 horas, después se evapora bajo presión reducida. El (4-ciclopropilmetoxi-3-isobutiloxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo, así obtenido, se emplea sin ulterior limpieza.

Ejemplo 14.

10. Una mezcla de 29 g de (3-ciclopropilmetoxi-4-isobutiloxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 200 cc de difeniléter se calienta durante 10 minutos a 252°, después se enfría y se filtra. El residuo de filtración se recrystaliza en 400 cc de dimetilformamida y

15. da el 7-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-6-isobutiloxi-3-quinolincarboxilato de etilo de fórmula



que funde a 283°.

25. El producto de partida se puede obtener como sigue:

30. Una solución de 55 g de pirocatequina en 250 cc de etanol anhidro se mezcla con una solución concentrada de 20 g hidróxido sódico en etanol; la mezcla se agita durante 1 hora, después se mezcla con 1 g de yodu-

345503



5. ro sódico seguido de 75 g de bromuro isobutílico y se hierve durante 8 horas en el baño de vapor, bajo reflujo. Después de diluir con 500 cc de agua se extrae la mezcla con 200 cc de cloruro metilénico; el extracto orgánico se filtra y se evapora y el residuo se destila. La fracción que hierve a $85^{\circ}/1,5$ mm Hg representa el pirocatequin-monoisobutiléter.

10. Una solución de 80 g de pirocatequin-monoisobutiléter en 300 cc de benceno se mezcla con 20 g de hidróxido sódico, la mezcla se hierve bajo agitación durante 30 minutos al reflujo. El precipitado formado se separa por filtración, se seca y nuevamente se suspende en 300 cc de benceno. La suspensión se mezcla, gota a gota, a 25° con 70 g de cloruro benzoílico; la adición dura 4 horas. La mezcla de reacción se lava con 200 cc de una solución acuosa al 2 % de hidróxido sódico y después con 200 cc de agua, la solución orgánica se seca y se evapora y el residuo se destila; la fracción que hierve a $165^{\circ}/0,5$ mm Hg representa el benzoato de 2-isobutiloxi-fenilo.

20. Una solución de 65 g de benzoato de 2-isobutiloxi-fenilo en 650 cc de ácido acético glacial se trata con 65 cc de ácido nítrico fumante; la mezcla se calienta durante 20 minutos en el baño de vapor y después se diluye con 650 cc de agua. El precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza en 400 cc de isopropanol y da el benzoato de 2-isobutiloxi-5-nitro-fenilo, p.f. $76-78^{\circ}$.

30. Una mezcla de 55 g de benzoato de 2-isobutiloxi-5-nitro-fenilo, 200 dd de etanol acuoso al 95 % y



345503

87 SEP

15 g de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico se hierve durante 2 horas al reflujo y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 300 cc de agua, la solución se pone ácida con 40 cc de ácido clorhídrico y se extrae con 300 cc de cloruro metilénico. El extracto orgánico se agita durante 16 horas con 500 cc de una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico, la parte orgánica se separa, se lava con 100 cc de agua, se seca, se filtra y se evapora; el 3-hidroxi-4-isobutiloxi-nitrobenzeno funde a 60°.

Una suspensión de 29 g de 3-hidroxi-4-isobutiloxi-nitrobenzeno en 200 cc de tolueno se mezcla con 5,5 g de hidróxido sódico y la mezcla se hierve durante una hora bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recibe en 100 cc de dimetilformamida y se mezcla con 0,5 g de yoduro sódico, seguido de 20 g de cloruro ciclopropilmetílico. La mezcla se agita durante unas 24 horas en el baño de vapor y se diluye con 200 cc de agua. El precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza en 200 cc de isopropanol y da el 3-ciclopropilmetoxi-4-isobutiloxi-nitrobenzeno, p.f. 71-73°.

Una mezcla de 22 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-isobutiloxi-nitrobenzeno en 120 cc de etanol se hidrogena en presencia de 0,46 g de catalizador de paladio sobre carbón al 5 %, húmedo. Después de terminar la recepción de hidrógeno se filtra la mezcla y el filtrado se mezcla con 18,1 g de etoxi-metilen-malonato de dietilo. La mezcla se hierve al reflujo durante 3 horas y después se evapora bajo presión reducida. El (3-ciclo-

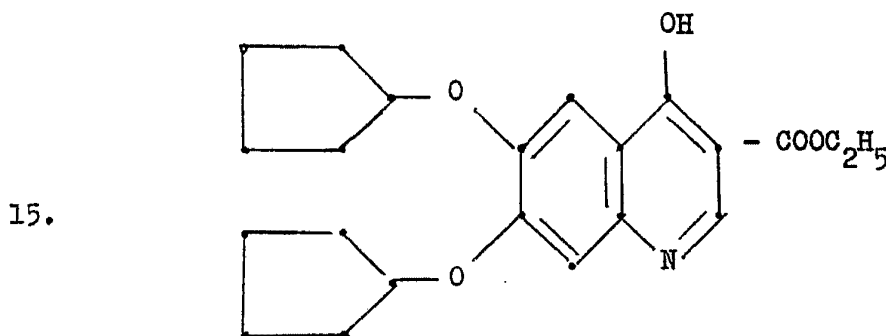
345503



propilmetoxi-4-isobutiloxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo se emplea sin ulterior limpieza.

Ejemplo 15.

5. Una mezcla de 8 g de (3,4-bis-ciclopentiloxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 75 cc de difeniléter se calienta durante 5 minutos el reflujo, después se enfría y se diluye con éter de petróleo. El precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza en dimetilformamida; el 6,7-bis-ciclopentiloxi-4-hidroxi-3-quinolincarbonato de etilo de formula
- 10.



20. funde a 247° (descomposición).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

25. Una solución de 11,2 g de hidróxido potásico en 50 cc de etanol anhidro se mezcla agitando en una atmósfera de nitrógeno a 70° con 11 g de pirocatequina, efectuándose la adición en el plazo de 1 hora. Después se agregan, en el plazo de 10 minutos, 44,6 g de cloruro ciclopentílico y la mezcla se hierve bajo reflujo durante 3 horas, después se enfría y se filtra. El filtrado se evapora
30. bajo presión reducida y el residuo se recoge en agua.

3455032 SEP. 1967

5. La mezcla se extrae con éter; el extracto orgánico se lava con una solución acuosa al 5 % de hidróxido potásico, después con agua, se seca, se filtra y se evapora. El residuo se destila; la fracción que hierve a 199-202°/16 mm Hg representa el pirocatequina-bis-ciclopentiléter.

10. Una mezcla de 30 cc de ácido nítrico concentrado y 30 cc de agua se mezcla a 4°, en porciones, con 12,5 g de pirocatequina-bis-ciclopentiléter; la mezcla se agita durante 4 horas a 0°, después se vierte sobre 120 cc de agua y se extrae con cloruro metilénico. El extracto orgánico se lava con agua, se seca, se filtra y se evapora. El residuo se tritura con éter y se re-cristaliza en etanol acuoso; el 3,4-bis-ciclopentiloxi-nitrobenceno así obtenido funde a 45-46°.

15. Una mezcla de 7 g de 3,4-bis-ciclopentiloxi-nitrobenceno en 50 cc de etanol se hidrógena en presencia de 0,2 g de óxido de platino hasta la recepción teórica de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se mezcla con 5 g de etoximetilen-malonato de dietilo y se hierve al reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y el residuo que contiene el (3,4-bis-ciclopentiloxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo se emplea sin ulterior limpieza.

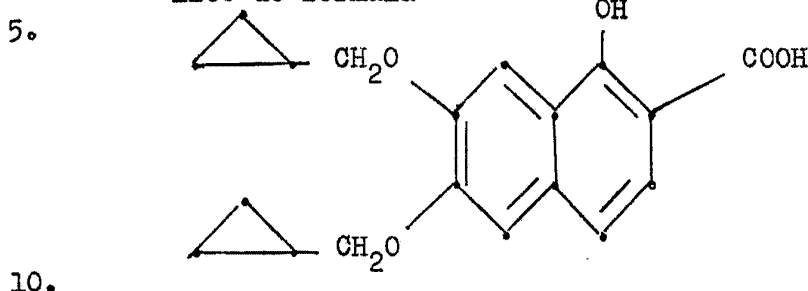
25. Ejemplo 16.

30. Una mezcla de 5 g de 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo y 29 cc de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico se hierve durante 1 hora bajo reflujo. Después de enfriar

345503



se acidifica con ácido clorhídrico 6N, el precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua; el ácido 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico de fórmula



funda a 260-263°.

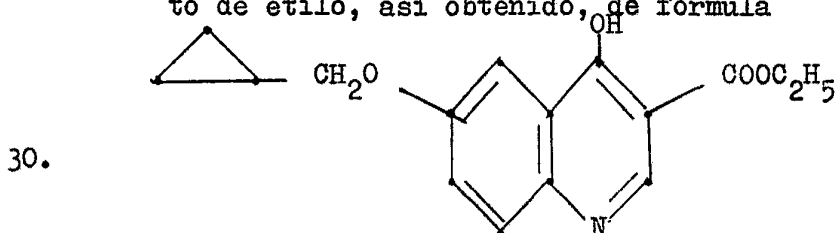
Una mezcla de 1 g del ácido 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico, 0,507 cc de sosa cáustica acuosa 6N y 20 cc de agua se calienta durante 30 minutos a 100°. Después de enfriar se coagula con tolueno y la sal sódica del ácido 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico se separa por filtración, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida; se descompone a unos 280°.

15.

20. Ejemplo 17.

Una mezcla de 50 g de (4-ciclopropilmetoxi-fenilamino)-metilen-malonato de dietilo y 400 g de difeniléter se calienta durante 40 minutos a 225-260°. Después de enfriar se diluye con 150 cc de heptano, el precipitado se separa por filtración y se lava con heptano caliente; el 6-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo, así obtenido, de fórmula

25.



4550327 SEP 1967



funde a 265-268^o.

El producto de partida se puede obtener por ejemplo en forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6 mediante empleo de los productos intermedios correspondientes.

5.

En la forma ilustrada más arriba y mediante los ejemplos se pueden, mediante selección adecuada de los productos de partida, obtener los siguientes compuestos:

10.

6-n-butil-7-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

6-isobutil-7-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

15.

6-terc.-butil-7-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

6-n-butil-7-(2,3-dicloro-ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

6-dimetilamino-7-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

20.

7-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

6-ciclobutilmetoxi-7-dietilamino-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

25.

6-ciclopropilmetoxi-7-(2-cloroetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

6-ciclopentiloxi-7-(3,3,3-trifluorpropiloxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

6-ciclopropilmetoxi-7-feniloxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

30.

6-n-butil-7-(2,3-dimetilpropilmetoxi)-4-hidro-



5503

- xi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6,7-bis-(2-metilpropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6,7-bis-(2-ciclopropiletoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
5. 6-n-butyl-7-(2,2-dimetilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
7-n-butyl-6-(2,2-dimetilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
10. 6-n-butyl-7-(1-metilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
7-n-butyl-6-(1-metilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6-n-butyl-7-(2-metilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
15. 7-n-butyl-6-(2-metilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6-n-butyl-7-(1-acetoximetilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
20. 7-n-butyl-6-(1-acetoximetilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6-n-butyl-7-(2-feniloxiciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
7-n-butyl-6-(2-feniloxiciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
25. 6-n-butyl-7-(2,2-diclorociclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
7-n-butyl-6-(2,2-diclorociclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
30. 6-n-butyl-7-(1-clorometilciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;

345503



- 7-n-butyl-6-(1-clorometilciclopropilmetoxi)-
4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6-n-butyl-7-(1-metoximetilciclopropilmetoxi)-
4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
5. 7-n-butyl-6-(1-metoximetilciclopropilmetoxi)-
4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6-n-butyl-7-(1-fenilciclopropilmetoxi)-4-hi-
droxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
10. 7-n-butyl-6-(1-fenilciclopropilmetoxi)-4-hi-
droxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
6-n-butyl-7-(1,2-dimetilciclopropilmetoxi)-4-
-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
- 7-n-butyl-6-(1,2-dimetilciclopropilmetoxi)-4-
hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
15. 7-n-butyl-6-(2,3-dimetilciclopropilmetoxi)-4-
hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
- 6-n-butyl-7-(1,2,2-trimetilciclopropilmetoxi)-
4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
- 7-n-butyl-6-(1,2,2-trimetilciclopropilmetoxi)-
4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
20. 6-n-butyl-7-(1,2,3-trimetilciclopropilmetoxi)-
4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
- 7-n-butyl-6-(1,2,3-trimetilciclopropilmetoxi)-
4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo;
25. 6-n-butyl-7-(2-etoxiciclopropilmetoxi)-4-hidro-
xi-3-quinolincarboxilato de etilo; y
7-n-butyl-6-(2-etoxiciclopropilmetoxi)-4-hidro-
xi-3-quinolincarboxilato de etilo.

Ejemplo 18.

30. Un aditivo al agua para beber puede estar com-

345503



puesto, por ejemplo, de los siguientes componentes:

	6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo	30 g
	Sal sódica del ácido etilendiamino-tetraacético	30 g
5.	Acido cítrico	70 g
	Citrato sódico	50 g
	Azucar en polvo	120 g

Una solución de agua para beber, conteniendo 0,01 % de sustancia activa, se puede preparar mezclando con agua la cantidad necesaria del aditivo arriba mencionado.

Ejemplo 19.

Un pienso para aves, conteniendo 0,005 % de sustancia activa, se puede preparar como sigue:

15.	6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo	50 g
	<u>Mezcla de pienso standard (para 912,585 g)</u>	
	Harina de maiz	508,500 g
20.	Harina de soja (44 % de proteina)	297,300 g
	Harina de alfalfa	13,500 g
	Fosfato dicálcico	18,000 g
	Carbonato de calcio (piedra de cal molida)	4,500 g
	Cloruro sódico	2,250 g
25.	Harina de pescado (60 % proteina)	18,000 g
	Grasa estabilizada	27,000 g
	Residuo de suero de leche seco	18,000 g
	Sulfato de manganeso	225 g
	Oxido de cinc	135 g
30.	d, l-metionina	675 g



345503

Mezcla previa de vitamina 4,500 g

5. (4,536 g de la mezcla previa de vitamina con-
teniendo: 16,000,000 U.I. de vitamina A; 1,000,000 U.I.
de vitamina D₃; 5,000 U.I. de vitamina E-acetate; 6 g
de vitamina K₃; 0,006 g de vitamina B₁₂; 3 g de ribofla-
vina; 30 g de niacina; 5 g de pantotenato de calcio; y
100 g de etoxiquina, complementado a 4,536 g con harina
de maiz).

10. El 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-qui-
nolincarboxilato de etilo se mezcla previamente con 1000
g de la mezcla de pienso finamente molturada; la mezcla
previa se diluye con unos 25,000 g de la mezcla de pien-
so y después se mezcla bien con el resto de la mezcla del
pienso en una máquina mezcladora horizontal.

15. Ejemplo 20.

Un pienso para aves, conteniendo 0,004 % o
bien 0,006 % de las dos sustancias activas se puede pre-
parar como sigue:

Mezcla previa

- | | | | |
|-----|------|--|-------|
| 20. | I. | 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidro-
xi-3-quinolincarboxilato de etilo | 40 g |
| | II. | Hidrocloruro del cloruro de 4-ami-
no-2-ciclopropilmetil-5-(2,4-dime-
tilpiridimio)-metil-pirimidina | 60 g |
| | III. | Azúcar en polvo | 50 g |
| 25. | IV. | Pienso de harina de soja (extraí-
do con disolvente) | 275 g |

30. La mezcla previa se obtiene triturando I. y
II. con III. y pasándose la mezcla a través de un tamiz
(abertura de tamiz 0,59 mm). El material así obtenido se
mezcla en una máquina mezcladora con IV. y se vierte a

345503



999,500 g de la mezcla de pienso descrita en el ejemplo 19; la mezcla se homogeniza en una máquina mezcladora horizontal.

Ejemplo 21.

5. Un pienso para aves, conteniendo 0,004 % c bien 0,001 % de los dos componentes activos se pueden obtener como sigue:

Mezcla previa

10. I. 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidrox-
xi-3-quinolincarboxilato de etilo 40 g
- II. hidrocloreuro del cloruro del 4-amino-2-ciclopropil-5-(2,4-dimetil-piridinio)-metil-piridina 10 g
- III. Aceite de harina de soja 18 g
- IV. Pienso de simiente de maiz 282 g

15. Aproximadamente 1/3 de la cantidad de IV., se mezcla con I. y II., y se pasa a través de un tamiz (apertura de tamiz 0,59 mm). El resto de IV., se mezcla en una máquina mezcladora con III. y se mezcla a una dispersión unitaria que se diluye con el material tamizado.
20. Después de preparar un producto uniforme se vierte la mezcla a 999,000 g de la mezcla de pienso señalada en el ejemplo 19 y todo ello se homogeniza en un mezclador horizontal.

Ejemplo 22.

25. Un pienso para aves se puede preparar de la manera siguiente:

Mezcla previa

30. I. 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidrox-
xi-3-quinolincarboxilato de etilo 100 g
- II. N₁-(2-quinoxalinil)-sulfanilamida 125 g
- III. Azúcar en polvo 150 g

345503



B7 SEP 1957

IV. Pienso de soja (extraído con disolvente) 570 g

5. La mezcla previa se prepara mezclando I. y II. con III. y pasando la mezcla a través de un tamiz (apertura de tamiz 0,59 mm) y mezclando el material así obtenido con IV. en un mezclador y agregando los componentes bien mezclados a 9,999,000 g de la mezcla de pienso mostrada en el ejemplo 19; todo ello se homogeniza en un mezclador horizontal.

10. Los ejemplos 18-22 se pueden modificar de manera que se obtenga un pienso para aves con aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 0,02 % de uno de los productos señalados en los ejemplos 1-17 bien solos o juntos con otras sustancias terapéuticamente activas, tal como un sulfonamida, que puede estar presente en

15. cantidades de unos 0,001 % hasta unos 0,1 %. En la preparación de las mezclas previas (o aditivos a los piensos) en los ejemplos de arriba se pueden naturalmente emplear cantidades equivalentes de otros materiales vehículo o

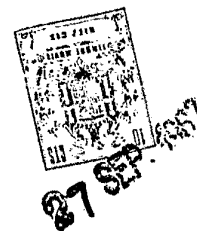
20. alimenticios, tales como harina de semillas de algodón, harina de linaza o piensos de avena en lugar de los indicados.

Ejemplo 23.

25. Un pienso obtenido en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 19, conteniendo el 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo en dosis entre 0,004 % hasta 0,008 % se administra a gallinas jóvenes (raza: cruce entre Peterson macho y Arbor Acres hembra) durante 9 días, durante cuyo tiempo

30. los animales de ensayo se exponen a organismos de Ei-

345503



5. meria acervulina. Su aumento en peso se compara con el de los animales sin tratar, sin infectar o de animales sin tratar, infectados con Eimeria acervulina; se emplean 40 animales en cada grupo. Los resultados están resumidos en la tabla siguiente:

		% de material activo en el pienso	% de aumento de peso
10.	sin tratar no infectado	0	100
	sin tratar infectado	0	49
	tratado no infectado	0,008	106
15.	tratado infectado	0,006	105
	tratado infectado	0,004	105

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

25. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica, números: 583.101 de 29 de septiembre de 1966, 629.085 de 7 de abril de 1967, 650.655 de 3 de julio de 1967, 661.541 de 18 agosto de 1967, acogiéndose por tanto a

30. los beneficios que conceden los Convenios Internaciona-

345503



les en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS CARBOXILICOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1ª.- "Procedimiento para la obtención de ácidos carboxílicos heterocíclicos", más particularmente piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílicos, ó sus tautómeros l-sustituídos, o los correspondientes ésteres, amidas, hidrazidas o nitrilos, así como las sales de tales compuestos, caracterizado porque

10.

a) en un derivado funcional, capaz de reacción, de un ácido \int 1-(cicloalifatiloxi- ó cicloalifatilmercapto-fenilamino)-1,1-alquiliden $\overline{\int}$ -malónico, que esté sin sustituir en una posición del resto fenilo adyacente al radical amino, o en un tautómero de tal compuesto, en el cual el radical amino contiene un átomo de hidrógeno, se cierra el anillo mediante condensación intramolecular, ó

15.

20.

b) en un ácido piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-Y₁-3-quinolincarboxílico, en el que Y₁ significa un radical hidroxil funcionalmente modificado, o en un tautómero l-sustituído del mismo, en el que Y₁ significa un radical oxo funcionalmente modificado, o en un éster, en una amida, en una hidrazida o en un nitrilo de tal compuesto, Y₁ se transforma por hidrólisis en el radical hidroxil o bien oxo, o

25.

30.

c) en un ácido piro-hidroxi- ó piro-mercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico, o en un tautómero l-sustituído del mismo, o en un éster, en una amida, en una hidrazida

345503 SEP. 1961



- o en un nitrilo de tales compuestos, o en una sal del mismo, el radical hidroxipiro-enlazado o piro-mercapto se esterifica por un resto cicloalifático, o
5. d) en un ácido (cicloalifatiloxi- ó cicloalifatilmercapto-amino-benzoil)-acético, en el cual el radical amino o la posición α del resto ácido acético muestra un radical alcanilo inferior, o en un éster, un amida, un hidrazida o un nitrilo del mismo, se cierra el anillo mediante condensación intramolecular, o
10. e) en una piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-Z'-quinolina, o en un tautomero l-sustituido de la misma, en la que ZO significa un resto transformable en un radical carboxi, carboxi esterificado, carbamilo, hidrazinocarbonilo o ciano, Z' se transforma en
15. éste, o
- f) un ácido piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico, o un tautomero l-sustituido del mismo, o un éster o un amida, hidrazida o nitrilo de tales compuestos se deshidrogena y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro, y/o,
20. si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.
25. 2ª.- Procedimiento para la obtención de ácidos piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílicos, o sus tautómeros l-sustituidos, o los correspondientes ésteres, amidas hidrazidas o nitrilos, así como las sales de tales compuestos, caracterizado porque
30. a) en un derivado funcional, capaz de reacción, de un áci-



345503

- do \int 1-(cicloalifatiloxi- o cicloalifatilmercapto-fenilamino)-1,1-alquiliden \int -malónico, que esta sin sustituir en una posición del resto fenilo adyacente al radical amino, o en un tautomero de tal compuesto, en el cual
5. el radical amino contiene un átomo de hidrógeno, se cierra el anillo mediante condensación intramolecular, o
- b) en un ácido piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4- Y_1 -3-quinolincarboxílico, en el que Y_1 significa un radical hidroxil funcionalmente modificado
10. o en un tautomero l-sustituido del mismo, en el que Y_1 significa un radical oxo funcionalmente modificado, o en un éster, en un amida, en un hidrazida o en un nitrilo de tal compuesto, Y_1 se transforma por hidrólisis en el radical hidroxil o bien oxo, o
15. c) un ácido piro-hidroxil- o piro-mercapto-4-hidroxil-3-quinolincarboxílico, o un tautomero l-sustituido del mismo, o un éster, una amida, un hidrazida o un nitrilo de tal compuesto, se reacciona con un alcohol cicloalifático o un mercaptano cicloalifático, presentándose uno
20. de los dos productos de partida en forma de un éster capaz de reacción, o con un compuesto cicloalifático insaturado que muestra un doble enlace C = C, o
- d) en un ácido (cicloalifatiloxil- o cicloalifatilmercapto-o-amino-benzoil)-acético, en el cual el radical amino o la posición α del resto ácido acético muestra un
25. radical alcanoil inferior, o en un éster, en un amida, en un hidrazida o en un nitrilo del mismo, se cierra el anillo mediante condensación intramolecular o
- e) en una piro-cicloalifatiloxil- o piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxil-3- Z'_0 -quinolina, o en un tautomero l-sus-
- 30.

345503



tituido de la misma, en la que Z'_O significa un resto transformable en un radical carboxi, carboxi esterificado, carbamilo, hidrazinocarbonilo o ciano, Z'_O se transforma en éste, o

5. f) un ácido piro-cicloalifatiloxi- ó piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico, o un tautómero 1-sustituido del mismo, o un éster o un amida, hidrazida o nitrilo de tales compuestos se deshidrogena y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro, y/o si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o unasal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

15. 3ª.- Procedimiento para la obtención de ácidos piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílicos o sus tautómeros 1-sustituidos, o los correspondientes ésteres, amidas hidrazidas o nitrilos, así como las sales de tales compuestos, caracterizado porque

20. a) en un derivado funcional capaz de reacción de un ácido \int 1-(cicloalifatiloxi- o cicloalifatilmercapto-fenil-amino)-1,1-alquiliden \int -malónico, que está sin sustituir en una posición del resto fenilo adyacente al radical amino, o en un tautómero del tal compuesto, en el cual el radical amino contiene un átomo de hidrógeno, se cierra el anillo mediante condensación intramolecular, o
25. b) en un ácido piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4- Y_1 -3-quinolincarboxílico, en el que Y_1 significa un radical hidroxil funcionalmente modificado o en un tautómero 1-sustituido del mismo, en el que, Y_1
30. significa un radical oxo funcionalmente modificado, o en



345503

- un éster, en un amida, en un hidrazida o en un nitrilo de tal compuesto, Y_1 se transforma por hidrólisis en el radical hidroxilo o bien oxo, o
5. c) un ácido piro-hidroxi- o piro-mercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico, o un tautomero 1-sustituido del mismo, o un éster, una amida, un hidrazida o un nitrilo de tal compuesto, se reacciona con un alcohol cicloalifático o mercaptano cicloalifático, encontrándose uno de los dos productos de partida en forma de un éster capaz de
10. reacción, o
- d) en un ácido (cicloalifatiloxi- o cicloalifatilmercapto-o-amino-benzoil)-acético, en el cual el radical amino o la posición α del resto ácido acético muestra un radical alcanoilo inferior, o en un éster, en un amida, en
15. un hidrazida o en un nitrilo del mismo, se cierra el anillo mediante condensación intramolecular o
- e) en una piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3- Z'_0 -quinolina, o en un tautomero 1-sustituido de la misma, en la que Z'_0 significa un resto
20. transformable en un radical carboxi, carboxi esterificado, carbamilo, hidrazinocarbonilo o ciano, Z'_0 se transforma en éste, o
- f) un ácido piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico, o un tautomero
25. 1-sustituido del mismo, o un éster o un amida, hidrazida o nitrilo de tales compuestos, se deshidrogena y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro, y/o si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma
30. en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

345503



- 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, para la obtención de ácidos piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílicos, ésteres o amidas de los mismos, o las sales de tales compuestos, caracterizado porque
5. a) en un derivado funcional, capaz de reacción, de un ácido (cicloalifatiloxi- o cicloalifatilmercapto-fenilamino)-metilen-malónico, que en una posición del resto fenílico adyacente al radical amino está sin sustituir, se cierra
10. el anillo mediante condensación intramolecular, o
- b) en un ácido piro-cicloalifatiloxi- o piro-cicloalifatilmercapto-4-Y₁-3-quinolincarboxílico, en el que Y₁ significa un radical hidroxil funcionalmente modificado, o en un éster o en una amida del mismo, el radical Y₁ se transforma por hidrólisis en el radical hidroxil, o
15. c) en un ácido piro-hidroxi- o piro-mercapto-4-hidroxi-3-quinolincarboxílico, o en un éster o en una amida del mismo, el radical hidroxil piro-enlazado o el radical mercapto se eterea mediante tratamiento con un éster capaz
20. de reacción de un alcohol cicloalifático y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal, o una sal obtenida en un compuesto libre o en otra sal.

- 5^a.- Procedimiento para la obtención de ácidos
25. piro-cicloalifático-alcoxi inferior-4-hidroxi-3-quinolincarboxílicos, ésteres o amidas de tales compuestos, o las sales de los mismos, caracterizado porque
- a) en un derivado funcional, capaz de reacción de un ácido (cicloalifatil-alcoxi inferior-fenilamino)-metilen-malónico, que en una posición del resto fenilo adyacente al
- 30.

345503



- radical amino está sin sustituir, se cierra el anillo mediante condensación intramolecular, ó b) en un ácido piro-cicloalifatil-alcoxi inferior-4-Y₁-3-quinolincarboxílico, en el cual Y₁ significa un radical hidroxifuncionalmente modificado, o en un éster o en una amida del mismo, el radical Y₁ se transforma por hidrólisis en el radical hidroxí, ó c) en un ácido piro-hidroxí-4-hidroxí-3-quinolincarboxílico, o en un éster o en una amida del mismo, el radical hidroxí piro-enlazado se eterea mediante tratamiento con un éster capaz de reacción de un cicloalifatil-alcohol inferior y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal, o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- 6ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque, para el cierre de anillo a), como derivado funcional capaz de reacción se emplea un éster, un amida en caso dado sustituida ó hidrazida, o el nitrilo.
- 7ª - Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como derivado funcional se emplea un éster de alquilo inferior ó arilo-alquilo inferior, o un amida, en caso dado sustituida.
- 8ª - Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como derivado funcional se emplea un éster de alquilo inferior ó arilo-alquilo inferior, o un amida, en caso dado sustituida.
- 9ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque como derivado fun-

345503



-66-

cional se emplea un éster de alquilo inferior ó arilo-
alquilo inferior, o un amida, en caso dado sustituida.

5. 10^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 y 7, caracterizado porque el cierre de anillo a) se efectúa a temperatura más elevada.
- 11^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 y 8, caracterizado porque el cierre de anillo a) se efectúa a temperatura más elevada.
10. 12^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 6 y 9, caracterizado porque el cierre de anillo a) se efectúa a temperatura más elevada.
- 13^a - Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque Y_1 significa un radical hidroxil esterificado, capaz de reacción, especialmente un radical esterificado con un hidrácido halogenado.
15. 14^a - Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque Y_1 significa un radical hidroxil esterificado, capaz de reacción, especialmente un radical esterificado con un hidrácido halogenado.
20. 15^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque Y_1 significa un radical hidroxil esterificado, capaz de reacción, especialmente un radical esterificado con un hidrácido halogenado.
25. 16^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque como derivado oxo funcional se emplea una oxima, hidrazona, semicarbazona o un cetal, en caso dado sustituidas.
30. 17^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como derivado oxo fun-

145503



cional se emplea una imina.

18ª - Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con un agente ácido.

5. 19ª - Procedimiento según las reivindicaciones 4 y 14, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con un agente ácido.

10. 20ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, 15 y 16, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con un agente ácido.

21ª - Procedimiento según la reivindicación 18ª, caracterizado porque se emplea un ácido mineral o carboxílico acuoso.

15. 22ª - Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque se emplea un ácido mineral o carboxílico acuoso.

23ª - Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se emplea un ácido mineral o carboxílico acuoso.

20. 24ª - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se esterifica mediante tratamiento del producto de partida con un alcohol o un mercaptano cicloalifáticos, presentándose uno de los productos de partida en forma de un éster capaz de reacción, o mediante tratamiento con un compuesto diazo cicloalifático.

25.

30. 25ª - Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster con un hidrácido halogenado, un ácido alcano inferior- ó bencenosulfónico.

345503



-68-

- 26^a - Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster con un hidrácido halogenado, un ácido alcano inferior- ó bencenosulfónico.
5. 27^a - Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster con un hidrácido halogenado, un ácido alcano inferior- ó bencenosulfónico.
- 28^a - Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster con un hidrácido halogenado, un ácido alcano inferior- ó bencenosulfónico.
10. 29^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el cierre de anillo según d) se efectúa en presencia de un agente de deshidratación.
15. 30^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque un radical Z'_0 representa un radical acilcarbonilo o halógenocarbonilo.
20. 31^a - Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado porque un radical acilcarbonilo o halógenocarbonilo se transforma mediante hidrólisis, alcoholólisis, amonólisis, aminólisis o hidrazinólisis.
25. 32^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque Z'_0 significa un radical carboxicarbonilo.
- 33^a - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Z'_0 representa un radical carboxicarbonilo, en caso dado esterificado.
30. 34^a - Procedimiento según la reivindicación



ción 32, caracterizado porque un radical carboxicarbo-
nilo se transforma mediante descarbonilación.

5. 35^a - Procedimiento según la reivindica-
ción 33, caracterizado porque un radical carboxicarbo-
nilo, en caso dado esterificado, se transforma mediante
descarbonilación.

36^a - Procedimiento según la reivindica-
ción 1, caracterizado porque Z'_0 representa un radical
triclora- o tribromometílico.

10. 37^a - Procedimiento según la reivindica-
ción 36, caracterizado porque un radical triclora- o
tribromo-metílico se transforma mediante hidrólisis o
alcohólisis.

15. 38^a - Procedimiento según una de las rei-
vindicaciones 1-3, caracterizado porque Z'_0 representa
un radical α -hidroxi-alquilo inferior ó α -oxo-alquilo
inferior.

20. 39^a - Procedimiento según la reivindica-
ción 38, caracterizado porque un radical α -hidroxi-
alquilo inferior ó α -oxo-alquilo inferior se trans-
forma por oxidación.

40^a - Procedimiento según una de las reivin-
dicaciones 1-3, caracterizado porque Z'_0 representa un
átomo de metal.

25. 41^a - Procedimiento según la reivindica-
ción 40, caracterizado porque un átomo de metal se
transforma mediante tratamiento con dióxido de carbono,
ésteres de ácido carbónico, isocianatos o halógenocia-
no.

30. 42^a - Procedimiento según una de las rei-

55503

-70-



vindicaciones 1-3, caracterizado porque Z' representa un átomo de halógeno.

5. 43^a - Procedimiento según la reivindicación 42, caracterizado porque un átomo de halógeno se transforma mediante tratamiento con cianuros de metal.
10. 44^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se deshidrogena mediante tratamiento con un catalizador de hidrogenación.
15. 45^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 5, 7, 10, 13, 18, 21 y 25, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.
20. 46^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 8, 11, 14, 19, 22 y 26, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.
25. 47^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 20, 23, 27, 29-32, 34 y 38-44, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.
30. 48^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34 y 38-44, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del pro-



cedimiento que faltan.

5. 49^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24 y 27-44, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.
10. 50^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 5, 7, 10, 13, 18, 21, 25 y 45, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de un derivado.
15. 51^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 8, 11, 14, 19, 22, 26 y 46, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de un derivado.
20. 52^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44 y 47, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de un derivado.
25. 53^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44 y 48, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de un derivado.
30. 54^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44 y 49, caracterizado porque un producto de partida se forma

345503

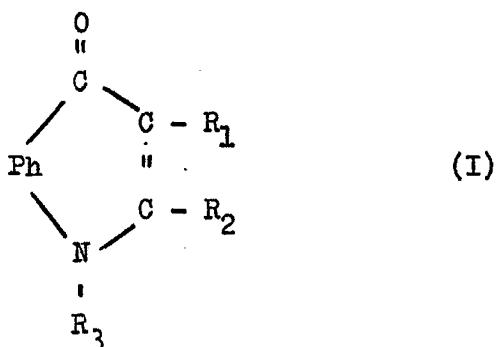
-72-

16 NOV. 1958



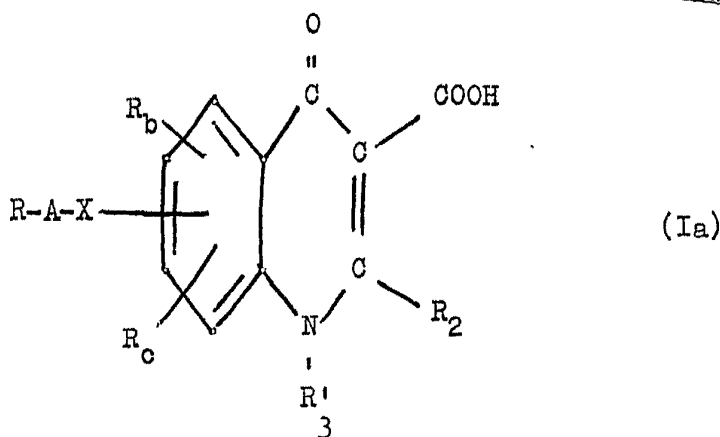
bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de un derivado.

- 55^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I,



- o las sales del mismo, en la que Ph representa un resto 1,2-fenileno sustituido por un radical de fórmula -X-A-R, donde R significa un resto cicloalifático, A un enlace directo entre X y R ó un resto alifático bivalente y X oxígeno o azufre, R₁ representa un radical carboxi o carboxi esterificado, un radical carbamilo, un radical hidrazinocarbonilo o un radical ciano, R₂ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y R₃ un átomo de hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático o cicloalifático, en caso dado sustituido, o tautómeros de estos compuestos, en los cuales R₃ significa un átomo de hidrógeno, ó sus ésteres.

- 56^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula Ia



- o los ésteres, amidas, hidrazidas o nitrilos de los mismos, en la que R significa un resto cicloalquilo o cicloalqueno, que en caso dado puede estar sustituido por restos hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, y/o radicales hidroxí eterados o esterificados, A representa un enlace directo o un resto de alquileo inferior, X significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₂ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, R'₃
5. un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior o alqueno inferior, un resto alquilo inferior sustituido por un radical hidroxí libre, esterificado o eterado, un radical amino o un radical arilo, o un radical de fórmula R-A, y cada uno de los radicales R_b y R_c significan un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo inferior, un radical hidroxí o mercapto libre, eterado o esterificado, un radical trifluormetilo, un radical nitro o un radical amino, así como los tautómeros de los compuestos en los cuales R'₃ significa un átomo de hidrógeno, o los ésteres de tales compuestos o las se-
- 10.
- 15.
- 20.

345503



16 NOV. 1950

-74-

les de los mismos.

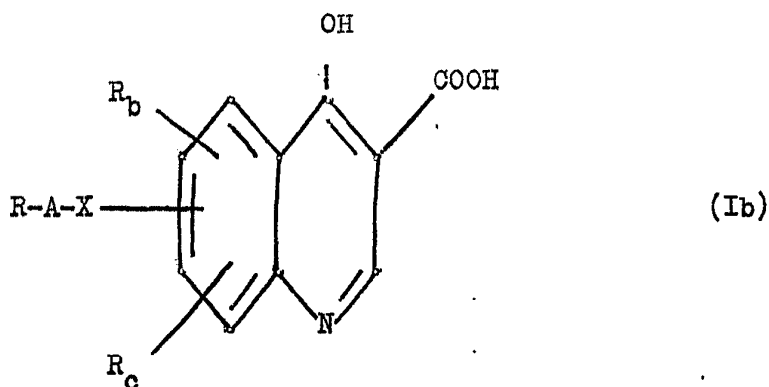
- 57^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 56, , o los ésteres, amidas, hidrazidas o nitrilos de los mismos, donde R significa un resto cicloalquilo ó cicloalqueni-
lo, que en caso dado puede estar sustituido por radicales alquilo inferior y/o átomos de halógeno, y A, X,
R₂, R₃ⁱ, R_b y R_c tienen el significado señalado en la
reivindicación 56 así como los tautómeros de los compuestos en los que R₃ⁱ significa un átomo de hidrógeno, o los ésteres de tales compuestos, o las sales de los mismos.
- 10.
15. 58^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 57.
20. 59^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 56 o los ésteres, amidas, hidrazidas o nitrilos de los mismos, donde R significa un resto cicloalquilo o cicloalqueni-
nilo, que en caso dado puede estar sustituido por radicales de alquilo inferior, y A, X, R₂, R₃ⁱ, R_b y R_c tienen el significado señalado en la reivindicación 56, así como los tautómeros de los compuestos en los que R₃ⁱ significa un átomo de hidrógeno, o los ésteres de tales compuestos, o las sales de los mismos.
- 25.
- 30.



60a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 59.

5. 61a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 59.

10. 62a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 8, 11, 14, 19, 22, 26, 46 y 51, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula Ib



15. o los correspondientes ésteres o amidas del mismo, en la que R significa un resto cicloalquilo o cicloalqueno, que en caso dado puede estar sustituido por radicales alquilo inferior, A significa un enlace directo o un resto alquilenos inferior, X significa un átomo de hidrógeno o un átomo de azufre, y cada uno de los radicales R_b y R_c representan un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior, un radical hidroxilo o mercapto libres, eterados o esterificados, un radical trifluorometilo, un radical nitro o un radical amino,
- 20.

345503



-76-

o las sales de tales compuestos.

5. 63^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 61.
10. 64^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 61.
15. 65^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 61.
20. 66^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 5, 7, 10, 13, 18, 21, 25, 45 y 50, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula Ib según la reivindicación 62, los ésteres o amidas de los mismos, así como las sales de tales compuestos, en los que R significa un radical cicloalquilo o cicloalqueno, que en caso dado puede estar sustituido por radicales de alquilo inferior, A significa un resto alquilenos inferior, X un átomo de oxígeno, y cada uno de los radicales R_b y R_c significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o un radical hidroxilo o mercapto libre, eterado o esterificado.
25. 67^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 66.
30. 68^a - Procedimiento según una de las rei-



vindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 66.

5. 69^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 57.
10. 70^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I_a según la reivindicación 56, en la que R significa un resto (R_d)_n-cicloalquilo de 3 - 8 miembros, A un enlace directo o un resto alquilo inferior, X significa un átomo de oxígeno, cada uno de los radicales R_b y R_c un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior, un radical R_a-fenil-alquilo inferior, un radical alcoxi inferior, un radical halógeno-alcoxi inferior con un mínimo de 2 átomos de carbono y un máximo de 3 átomos de halógeno, un radical
15. R_a-fenil-alcoxi inferior, un radical R_a-feniloxi, un radical de fórmula R-A-X, donde R, A y X tienen el significado arriba indicado, un átomo de halógeno, un radical trifluormetilo, un radical nitro o un radical di-alquilo inferior-amino, R₂ significa un átomo de
20. hidrógeno o un radical alquilo inferior y R₃ un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o un radical hidroxialquilo inferior o un radical di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, en el cual los heteroátomos están separados del átomo de nitrógeno del anillo
25. como mínimo por 2 átomos de carbono, y en la cual R_a
- 30.

345503

16 NOV.

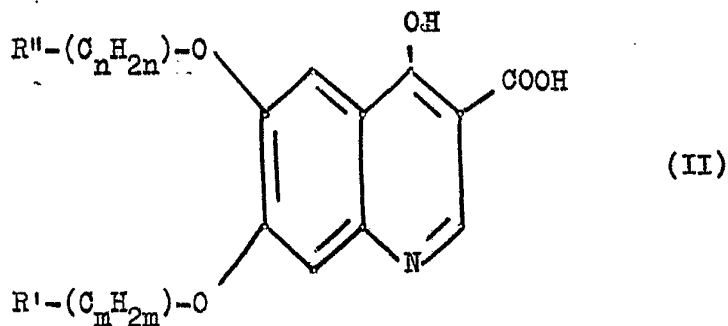


-78-

5. significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro o di-alquilo inferior-amino ó un átomo de halógeno, R_d significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o un átomo de halógeno, y n significa 1 ó 2, y especialmente los ésteres alquilo inferior de tales compuestos, o las sales de los mismos.

10. 71^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 70.

15. 72^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula II



20. en la que cada uno de los radicales R' y R'' significan radicales cicloalquilo iguales, en caso dado sustituidos por radicales de alquilo inferior, con 3-6 átomos de carbono de anillo, y cada una de las letras n y m un número entero igual de 1 - 4, o en la que cada uno de los radicales R' y R'' tienen el significado arriba indicado y cada una de las letras n y m significan 0,

345503

16 NOV 1954



- o en la que uno de los radicales R' y R'' significa un átomo de hidrógeno y el otro un resto cicloalquilo con 3-6 átomos de carbono de anillo, en caso dado sustituido por radicales alquilo inferior, y cada una de las
5. letras n y m representan un número entero de 1-4, o en la que uno de los radicales R' y R'' significa un radical R_a-fenilo, en el que R_a representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro o dimetil-amino ó un átomo de halógeno y el otro un radical cicloalquilo con 3 - 6
10. átomos de carbono de anillo, que en caso dado muestra radicales de alquilo inferior, y, cada una de las letras representa un número entero de 1 - 4, o en la que uno de los radicales R' y R'' representa un átomo de halógeno y el otro un radical cicloalquilo con 3 - 6
15. átomos de carbono de anillo, en caso dado mostrando radicales alquilo inferior, una de las letras n ó m, en el radical $-(C_nH_{2n})-$ ó hién $-(C_mH_{2m})-$ sustituido por un átomo de halógeno, representa un número entero de 2 - 4, estando el átomo de halógeno separado del átomo de oxígeno por lo menos por 2 átomos de carbono, y la otra
20. un número entero de 1-4, o las sales de los mismos.

- 73^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y
25. 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 72.

- 74^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 57, caracterizado porque se obtienen los ésteres
30. de alquilo inferior de los compuestos de fórmula II

345503



-80-

16 NOV. 1952

según la reivindicación 72, o las sales de los mismos.

5. 75^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 74.

10. 76^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula II según la reivindicación 72 o las sales de tales compuestos, en la que cada uno de los radicales R' y R'' significan radicales de cicloalquilo iguales, con 3 - 6 átomos de carbono de anillo, iguales, en caso dado sustituidos por radicales de alquilo inferior, y cada una de las letras n y m representan el mismo número 1 - 4, o en la que cada uno de los radicales R' y R'' tienen el significado arriba indicado y cada una de las letras n y m representan 0, o en la que uno de los radicales R' y R'' significa un átomo de hidrógeno y el otro un resto cicloalquilo con 3 - 6 átomos de carbono de anillo, en caso dado sustituido por radicales de alquilo inferior, y cada una de las letras n y m representan un número entero de 1 - 4.

20. 77^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 76.

25. 78^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 76.
- 30.



- 79^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los ésteres de alquilo inferior de los compuestos según la reivindicación 76, o las sales de los mismos.
5. 80^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 79.
10. 81^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 79.
15. 82^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 8, 11, 14, 19, 22, 26, 46 y 51, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula II según la reivindicación 72, o las sales de los mismos, en la que cada uno de los radicales R' y R'' significan radicales cicloalquilo iguales con 3 - 6 átomos de carbono de anillo, en caso dado sustituidos por radicales de alquilo inferior y cada una de las letras n y m representan un número igual de 1 - 4, o en la que cada uno de los radicales R' y R'' tienen el significado arriba indicado y cada una de las letras n y m representan 0.
20. 83^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 82.
25. 84^a - Procedimiento según una de las rei-
- 30.

345503

-82-

16 NOV. 1959



- vindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 82.
5. 85ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 82.
10. 86ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 8, 11, 14, 19, 22, 26, 46 y 51, caracterizado porque se obtienen los ésteres de alquilo inferior de los compuestos según la reivindicación 82, o las sales de los mismos.
15. 87ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 86.
20. 88ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 86.
25. 89ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 86.
30. 90ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 5, 7, 10, 13, 18, 21, 25, 45 y 50, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula II según la reivindicación 72 o las sales de tales compuestos, en la que cada uno de los radicales R' y R'' significan radicales cicloalquilo iguales con 3 - 6



átomos de carbono de anillo, en caso dado sustituidos por radicales de alquilo inferior, y cada una de las letras n y m representan el mismo número de 1 - 4.

5. 91^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 90.
10. 92^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 90.
15. 93^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 90.
20. 94^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 5, 7, 10, 13, 18, 21, 25, 45 y 50, caracterizado porque se obtienen los ésteres de alquilo inferior de los compuestos según la reivindicación 90, o las sales de los mismos.
25. 95^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 94.
30. 96^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 94.
30. 97^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y

345503 16



-84-

54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 94.

5. 98ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 5, 7, 10, 13, 18, 21, 25, 45 y 50, caracterizado porque se obtiene el 6,7-bis-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo, o las sales del mismo.

10. 99ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 98.

15. 100ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 98.

101ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 98.

20. 102ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtiene el 6-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-7-isobutiloxi-3-quinolin-carboxilato de etilo, o las sales del mismo.

25. 103ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48, y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 102.

30. 104ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y

345503



-85-

54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 102.

5. 105^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 47 y 52, caracterizado porque se obtiene el 7-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-6-isobutiloxi-3-quinolin-carboxilato de etilo, o las sales del mismo.

10. 106^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 9, 12, 15, 16, 23, 27, 29-32, 34, 38-44, 48 y 53, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 105.

15. 107^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 9, 12, 15-17, 20, 23, 24, 27-44, 49 y 54, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 105.

108^a - Procedimiento para la obtención de ácidos carboxílicos heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de ochenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 NOV. 1966

CIBA SOCIETE ANONYME,

A GOMEZ ACEBO Y CAÑAS

C. P. España