

PATENTE DE INVENCION

28



=====

Folio 12017/Case 553/558. Div. A.

351083

Memoria Descriptiva

sobre:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
QUINOLINA "

Solicitante: MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en
Dagenham, Essex, Inglaterra.

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de quinolina que son útiles para la prevención de la coccidiosis en los pollos.

La coccidiosis, una enfermedad causada por infecciones por parásitos protozoarios de la genus Eimeria, es una



- de las causas más importantes en potencia de pérdidas económicas en la industria avícola, particularmente cuando se produce epidemias. La enfermedad tiene una incidencia mundial y puede ocurrir en cualquier lugar donde se críen aves y, si se deja
5. sin tratamiento, produce con frecuencia pérdidas enormes de aves. Las pérdidas económicas no solo se producen por la mortalidad de las aves infectadas, sino además por la morbilidad que es manifiesta en la disminución de proporción del desarrollo de las aves, reducción de eficacia en la conversión del
10. alimento y un deterioro general que se descubre en los cadáveres al sacrificar las aves. La eliminación o el control de la coccidiosis tiene, por consiguiente la máxima importancia, para conseguir una cría de pollos con garantía de éxito. Aunque existe otras especies que se aposentán en las aves de corral,
15. las siguientes cinco especies de Eimeria, a saber: E. tenella, E. necatrix, E. brunetti y E. maxima, se consideran en general como responsables de las mayores pérdidas económicas debidas a la coccidiosis en la cría de pollos. Hasta el momento, el control de la enfermedad se ha llevado a cabo mediante el uso
20. de drogas anticoccidiales, generalmente administradas en los nutrimentos para evitar brotes de epidemias mediante la inhibición o aminoración de la multiplicación de la Eimeria en las aves o mediante la administración en el agua de beber para el tratamiento de la enfermedad declarada. Los coccidiostatos
25. que se han usado a escala industrial son de diversos tipos químicos, por ejemplo hidrocloreuro del cloruro de 1-(4-amino-2-n-propil-5-pirimidinil-metil)-2-picolinio (amprolium), 3,5-dinitro-o-toluamida (zosleno), 2-sulfanilamidoquinoxalina (sulfaquinoxalina) y 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona (nitrofurazona), habiéndose descubierto que las menores alteracio-
- 30.

28 MAR 1953



- nes en la estructura química alteran sensiblemente su utilidad y en algunos casos reducen la actividad anticoccidial hasta un grado tal, que los compuestos ya no se pueden usar. La eficacia de los coccidiostatos actualmente en uso en
5. gran escala se ve limitada normalmente por la posesión de un espectro estrecho de actividad en lo referente a las especies de Eimeria que se pueden controlar en proporciones prácticas de administración y estos coccidiostatos no proporcionan individualmente una protección completa contra
10. las cinco especies económicamente importantes. Así, la protección prestada dependerá de las especies y de la gravedad de las dificultades que se hayan de presentar, ninguna de las cuales se puede predecir. Las infecciones con E. tenella, que son responsables de las graves infecciones de
15. los pollos, y con E. necatrix producen frecuentemente la mortalidad mientras que las infecciones debidas a las otras tres especies son menos frecuentemente causa de mortalidad pero, pese a ello, producen pérdidas económicas por la reducción del crecimiento, eficacia de conversión de los alimentos y deterioros hallados al sacrificar las aves. En el
20. pasado se han considerado la E. tenella y E. necatrix como las especies más importantes y los esfuerzos realizados en la elección de coccidiostatos se han encaminado principalmente hacia el control de estas especies. En los últimos
25. años se ha descubierto, no obstante, que a pesar de que el control de E. tenella y E. necatrix continúa siendo un problema de importancia, ha aumentado la incidencia de la enfermedad causada por E. acervulina, E. maxima y E. brunetti, aumentando por consiguiente la importancia de su control.
30. Por consiguiente se apreciarán las limitaciones de utilidad

28 MAR 1966

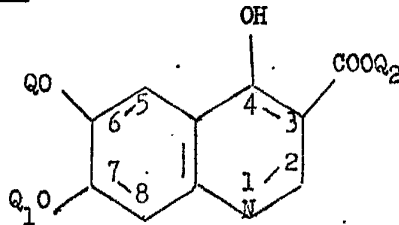


- de los coccidiostatos que tengan solamente un espectro estrecho de actividad. Además, el uso de mezclas que contengan dos o más coccidiostatos, aunque resulten eficaces para aumentar el espectro de actividad, resultan en un aumento del costo de la medicación. Un problema adicional que se encuentra en el control de la coccidiosis y que tiene una importancia en aumento, es la aparición de cepas o estirpes de Eimeria resistentes a los coccidiostatos que normalmente controlan las especies en cuestión.
- 5.
10. Además de su control de la enfermedad, es naturalmente importante que un coccidiostato sea bien tolerado a los niveles de disificación que se han de emplear y que no produzcan efectos perjudiciales en la salud de las aves a las que se administra el compuesto.
15. A pesar del éxito que se ha conseguido hasta ahora en el control de la coccidiosis en los pollos mediante medicación, las investigaciones han continuado con el objeto de descubrir otros coccidiostatos alternativos eficaces a una concentración aceptablemente baja en los nutrimentos. Entre
20. los varios tipos de compuestos orgánicos que se han investigado a este respecto se encuentran ciertos ésteres de ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico alcoxi-sustituídos (veanse la patente estadounidense No. 3.267.106 concedida a Edward John Watson el 16 de agosto de 1.966). Las investigaciones y
25. experimentación a gran escala han confirmado que, al igual que ocurre con otros tipos de compuestos químicos ensayados para hallar su actividad anticoccidial, tanto la naturaleza como el grado de efecto útil (si existe) pueden alterarse radicalmente aún con cambios, aparentemente pequeños en su estructura química. Más específicamente, se ha demostrado que
- 30.



ciertos derivados de la quinolina de la fórmula siguiente poseían actividad contra las especies E. tenella, E. acervulina y E. necatrix.

5.



I

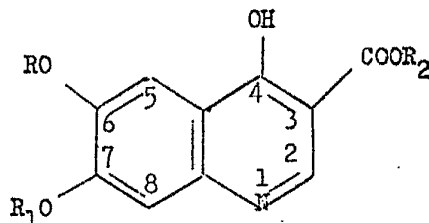
10. en la que Q y Q₁ representan cada uno un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y Q₂ representa un grupo alquilo inferior, siendo el mejor de estos compuestos el 6,7-diisobutoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo, conocido de otro modo como "Buquinolato". Con contraste, cuando hay un grupo alcoxi en
15. la 6ª posición con 5 a 6 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, la actividad anticoccidial cae rápidamente y, por ejemplo, los compuestos en los que Q es n-pentilo, n-hexilo o 2-etil-n-butilo, Q₁ es metilo y Q₂ es etilo poseen, con relación al buquinolato, una actividad muy baja y carecen
20. de utilidad práctica. Son de una actividad relativamente muy baja asimismo los compuestos en los que Q y Q₁ son ambos grupos de metilo o alquilo superior, por ejemplo n-octilo o n-decilo, o grupos de bencilo, e igualmente el compuesto 4-hidroxi-6-metoxi-7-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de etilo en el
25. que O sea un grupo alquilo inferior y Q₁ sea un grupo alquilo superior.

30. Como resultado de un programa muy intenso de estudios e investigaciones realizados por los solicitantes de la presente patente, se ha descubierto que una clase muy limitada de nuevos derivados de la quinolina de la fórmula general arri-



5. ba indicada, pero en los que los grupos Q y Q₁ son ahora grupos alquilo diferentes, siendo Q un grupo alquilo de cadena lineal con 7 a 11 átomos de carbono y Q₁ un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, poseen inesperadamente una actividad anticoccidial muy elevada y resultan útiles para el control profiláctico de la coccidiosis en los pollos. Esta clase limitada comprende los derivados de la quinolina de fórmula general:

10.



II

15.

(en la que R representa un grupo alquilo de cadena lineal conteniendo de 7 a 11 átomos de carbono, R₁ representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, y R₂ representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono) y

20.

las sales de estos derivados. En contraposición, los compuestos correspondientes en los que R representa un grupo alquilo de cadena lineal conteniendo 12 o más átomos de carbono o un grupo alquilo de cadena ramificada conteniendo de 7 a 11 átomos de carbono [v.g., -CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH(C₂H₅)CH₂CH₂

25.

CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₃ y -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂] no poseen una actividad anticoccidial importante.

30.

Los nuevos coccidiostatos de la fórmula II resultan eficaces en el control profiláctico simultáneo de una pluralidad de Eimeria que producen coccidiosis intestinal y caecal en los pollos. Cuando se administra en concentraciones del



0,0001% al 0,05% (preferiblemente del 0,001% al 0,004%) en peso en un nutrimento equilibrado o en el agua para beber de pollos expuestos a la coccidiosis, se inhibe el desarrollo de Eimeria y, por consiguiente, se suprime la mortalidad y morbilidad a las que dá lugar normalmente la coccidiosis intestinal y caecal y, por lo tanto, producen un efecto favorable en la ganancia de peso de las aves. No son tóxicos y no producen efecto perjudicial en la salud de los pollos en las proporciones de administración útiles para la prevención de la coccidiosis. Los compuestos adecuados para su administración a los pollos se describen con más detalle en la solicitud de patente 340454 de la cual está desglosada la presente solicitud.

Los compuestos preferidos de la fórmula II son aquellos en los que R es un grupo n-octilo, n-nonilo o n-decilo, R₁ es un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo secundario y R₂ es un grupo metilo o etilo. Son compuestos específicos de un valor particular:

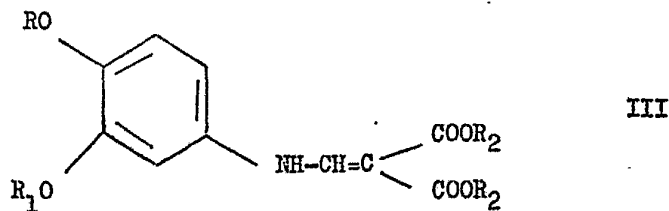
7-etoxi-4-hidroxi-6-n-noniloxiquinolína-3-carboxilato de metilo, 7-etoxi-4-hidroxi-6-n-noniloxiquinolína-3-carboxilato de etilo, 4-hidroxi-7-isopropoxi-6-n-noniloxiquinolína-3-carboxilato de metilo, 4-hidroxi-7-isopropoxi-6-n-noniloxiquinolína-3-carboxilato de etilo, 6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-isopropoxiquinolína-3-carboxilato de metilo, 6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-isopropoxiquinolína-3-carboxilato de etilo, 7-sec-butoxi-6-n-deciloxi-4-hidroxi-quinolína-3-carboxilato de etilo, en particular: 4-hidroxi-7-metoxi-6-n-noniloxiquinolína-3-carboxilato de etilo, 6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-metoxiquinolína-3-carboxilato de etilo, 4-hidroxi-7-metoxi-6-n-octiloxiquinolína-3-carboxilato de metilo, 7-etoxi-4-hidroxi-6-n-octiloxiquinolína-3-carboxi-

28 MAR 1950

- lato de etilo, 4-hidroxi-6-n-octiloxi-7-n-propoxiquinolina-3-carboxilato de etilo, 4-hidroxi-7-metoxi-6-n-noniloxiquinolina-3-carboxilato de metilo, 6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de metilo, y especialmente 4-hidroxi-
5. 7-isopropoxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de etilo, 4-hidroxi-7-isopropoxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de metilo, 7-etoxi-4-hidroxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de metilo, 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de metilo y 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de etilo, siendo este último compuesto de un valor sobresaliente.
- 10.

Según el presente invento, los de la fórmula II se preparan mediante la ciclización de derivados de anilino-metilenomalonato de fórmula general:

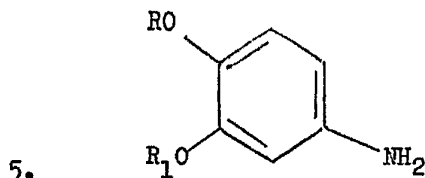
15.



20. en la que R, R₁ y R₂ tienen la significación arriba definida, por métodos conocidos para la formación de derivados de quinolina a partir de anilino-metilenomalonatos. La ciclización puede efectuarse por ejemplo, mediante el tratamiento con un reactivo ácido, v.g., una mezcla de anhídrido acético y ácido sulfúrico, o calentando el compuesto de la fórmula III a temperatura elevada, por ejemplo de 180 a 350°C, y en particular de 200 a 280°C, convenientemente en un disolvente que tenga una temperatura elevada de ebullición como, por ejemplo un aceite mineral "Dowtherm" o "Diphyl".
- 25.
30. Los derivados de la fórmula III pueden prepararse:

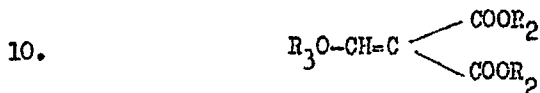


(i) mediante la reacción de una anilina de la fórmula general.



IV

(en la que R y R₁ tienen los significados indicados anteriormente) con un alcoximetilenomalonato de dialquilo de la fórmula general

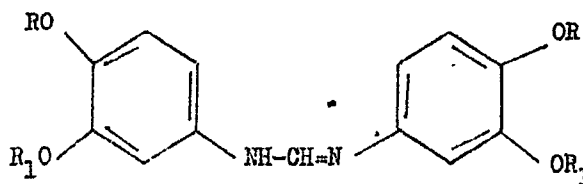


V

15. en la que R₂ tiene el significado ya expuesto y R₃ representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo o etilo. Los compuestos apropiados de la fórmula V comprenden: etoximetilenomalonato de dietilo y metoximetilenomalonato de dimetilo. La reacción se puede efectuar con o sin un disolvente apropiado como es un alcohol inferior v.g., etanol, a la temperatura del laboratorio o con suave calentamiento. Si se desea, se puede separar el producto de la reacción de la fórmula III mediante filtración o concentración del medio de la reacción y, si se desea, purificarse mediante cristalización a partir de un disolvente apropiado v.g., etanol o benceno;

20. (ii) mediante tratamiento de una formamidina de la fórmula general:

25.



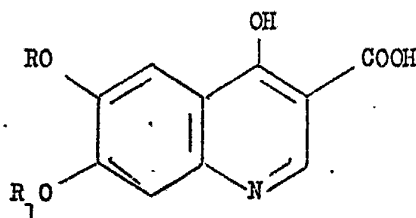
VI



(en la que R y R₁ tienen las definiciones dadas) con un ortoformato de alquilo y un malonato de alquilo, v.g., por el método de L. Lavai et al, J. Org. Chem., 1966, 31 4003.

5. Las formamidinas de la fórmula VI pueden prepararse a partir de una anilina de la fórmula IV mediante tratamiento con un ortoformato de alquilo, v.g., por el método de C.C. Price et al, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1251.

10. Según otra característica más del presente invento, los compuestos de la fórmula II se preparan mediante la reacción de los compuestos de la fórmula general:



VII

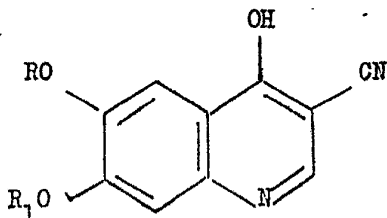
15. en la que R y R₁ tienen los significados dados, con alcoholes de la fórmula R CH₂, en la que R tienen el significado expuesto anteriormente. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador como es el ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno o trifluoruro de boro, usándose este último convenientemente en forma de complejo con un éter como el formado con éter de dimetilo o de dietilo.
- 20.

Los compuestos de fórmula VII pueden obtenerse:

25. (i) mediante hidrólisis de una amina o éster correspondiente, v.g., un compuesto de la fórmula II, calentándolo, por ejemplo, con una base tal como hidróxido sódico en solución alcohólica acuosa, por ejemplo en etanol acuoso, y recuperando el ácido de la fórmula VII por acidulación de la solución formada;
- (ii) mediante hidrólisis de un nitrilo correspondiente de la fórmula general:



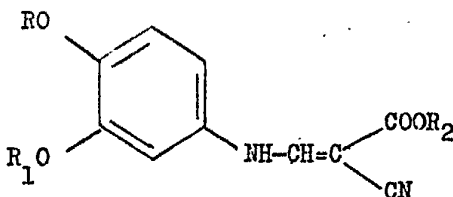
5.



VIII

en la que R y R₁ tienen las definiciones dadas, v.g., con álcali o ácido por el método de C.C. Price et al, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1251. El nitrilo de la fórmula VIII se puede obtener por ciclización de un α -ciano- β -anilinoacrilato de la fórmula general:

15.



IX

en la que R, R₁ y R₂ tienen los significados indicados anteriormente. La ciclización se efectúa preferentemente calentando el compuesto de la fórmula IX a temperatura elevada, por ejemplo de 180 a 350°C, particularmente de 200 a 280°C, en un disolvente apropiado de temperatura elevada de ebullición como, por ejemplo, aceite mineral "Dowtherm" o "Diphyl".

20.

25.

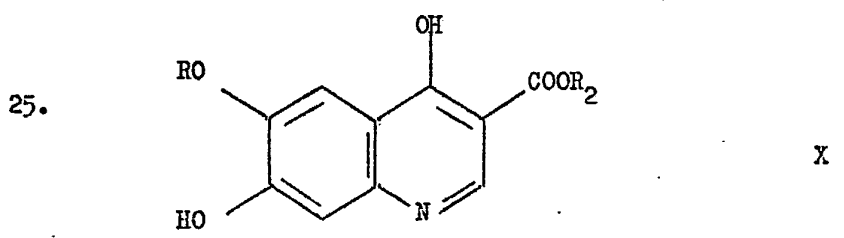
Los derivados de la fórmula IX pueden prepararse mediante la reacción de una anilina de la fórmula IV con un ortoformato de alquilo y un cianoacetato de alquilo, v.g., por el método de R.H. Baker. et al, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 3060, o por la reacción de una anilina de la fórmula IV con un alcóximetileno de alquilo cianoacetato, v.g., por el método de C.C. Price et al, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1251.

30.

Según otra característica más del invento, los com-



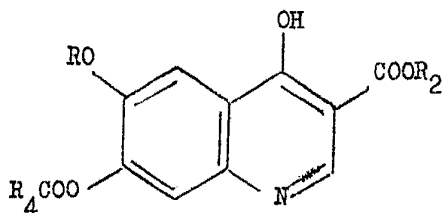
- puestos de la fórmula II se obtienen por transesterificación mediante métodos conocidos de ésteres de la tercera posición de los compuestos de la fórmula VII, como por ejemplo ésteres en los que el residuo de hidrocarburo del grupo éster sea un grupo alquilo, preferiblemente con un contenido de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo, v.g., bencilo o un grupo arilo, v.g., fenilo. Preferiblemente, el éster de la tercera posición de un compuesto de la fórmula VII usado como materia prima es otro compuesto de la fórmula II. La transesterificación puede efectuarse mediante el tratamiento del éster de tercera posición de un compuesto de la fórmula VII con el alcohol R_2OH apropiado, en el que R_2 tiene el significado ya expuesto y que tenga un valor diferente al del residuo de hidrocarburo de la parte de éster de la materia prima de donde se obtiene, en presencia de un catalizador tal como ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno o trifluoruro de boro, usándose este último convenientemente en forma de complejo, como es el que se forma con éster de dimetilo o dietilo.
20. Según otra característica del presente invento, los compuestos de la fórmula general II se preparan mediante alquilación del grupo hidroxilo en la séptima posición de los compuestos de quinolina de la fórmula general:



30. (en la que R y R_2 tienen los significados indicados anteriormente) con un éster reactivo de la fórmula R_1X_1 (en la que X_1

es un átomo de halógeno del residuo de ácido de un éster reactivo como es el tolueno-*p*-sulfonato, y R_1 tiene el significado indicado.

5. Los derivados de la fórmula X pueden prepararse mediante hidrólisis de un derivado ácido de la fórmula general:



XI

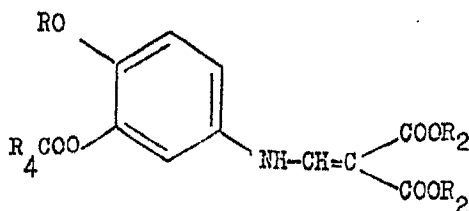
10.

en la que R y R_2 tienen los significados indicados anteriormente y R_4 representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo con 7 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo mediante el tratamiento con un bicarbonato de metal alcalino en un alcohol alifático inferior.

15.

Las quinolinas de la fórmula XI se obtienen por ciclización de un derivado de anilina de la fórmula general:

20.



XII

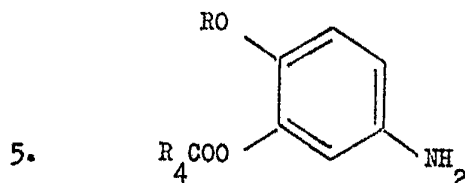
25. (en la que R , R_2 y R_4 tienen las definiciones ya expuestas), preferiblemente calentándolo a una temperatura elevada, por ejemplo de 180 a 350°C, particularmente de 200-280°C, en un disolvente apropiado de elevada temperatura de ebullición como, por ejemplo, aceite mineral "Dowtherm" o "Diphyl".

30. Los derivados de anilina de la fórmula XII se obtienen por métodos conocidos por la reacción de una anilina de

28 MAR. 1969



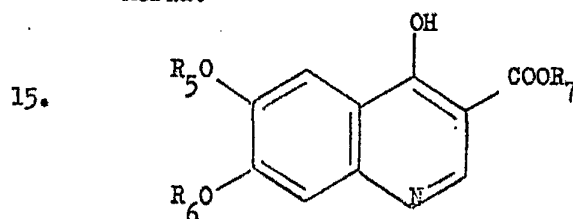
la fórmula general:



XIII

(en la que R y R₄ tienen los significados definidos anteriormente) con un alcoximetilenomalonato de dialquilo de la fórmula general V.

10. Según otra característica más del invento, los compuestos de la fórmula II se preparan mediante reducción por métodos conocidos de los compuestos de la fórmula general:



XIV

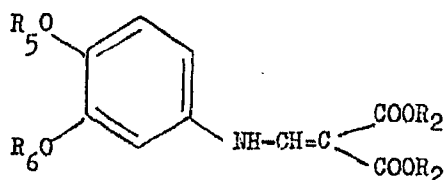
20. en la que R₅, R₆ y R₇ representan respectivamente o bien a los grupos R, R₁ y R₂ o grupos hidrocarburos insaturados convertibles en dichos grupos por reducción (v.g., alílica), de modo que al menos uno de los grupos R₅, R₆ y R₇ sea un grupo hidrocarburo insaturado según se ha definido. La reducción puede realizarse por métodos conocidos, por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en un disolvente inerte, v.g., ácido acético o etanol, en presencia de un catalizador apropiado de hidrogenación, por ejemplo paladio o carbón vegetal.

25. Los compuestos de la fórmula XIV en la que uno o
30. ambos grupos R₅ y R₆ representan grupos hidrocarburos insa-



turados pueden prepararse aplicando los métodos ya descritos para los compuestos de la fórmula II, por ejemplo a partir de un derivado de anilino metileno malonato de fórmula:

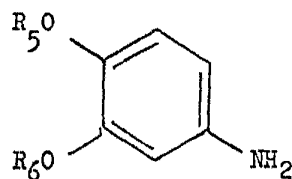
5.



XV

10. en la que R_2 , R_5 y R_6 tienen los significados descritos, representando uno o ambos grupos R_5 y R_6 un grupo hidrocarburo insaturado, Los compuestos de la fórmula XV se obtienen en sí por la aplicación de los métodos ya descritos para los compuestos análogos de la fórmula III utilizando una anilina de la fórmula general:

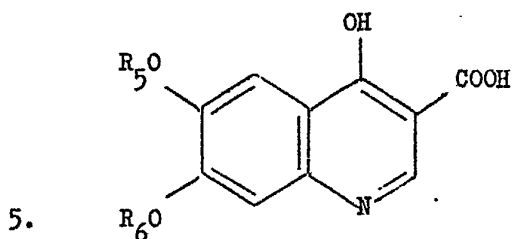
15.



XVI

20. en la que R_5 y R_6 tienen los significados definidos, como materia prima.

25. Los compuestos de la fórmula XIV en la que R_7 representa un grupo hidrocarburo insaturado pueden prepararse mediante la aplicación de los métodos descritos anteriormente para los compuestos de la fórmula general II, más especialmente mediante esterificación de los ácidos de la fórmula general:



XVII

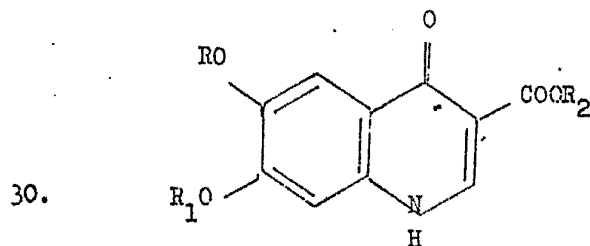
en la que R_5 y R_6 tienen los significados ya definidos.

10. Los compuestos de la fórmula XVII se obtienen mediante la aplicación de los métodos ya descritos para los compuestos de la fórmula VII.

15. Las sales de los compuestos de la fórmula II con bases, v.g., sales de metal alcalino, se pueden obtener por métodos conocidos, por ejemplo por tratamiento de un compuesto de la fórmula II en solución o suspensión en un disolvente apropiado, v.g., dimetilformamida, con una cantidad equivalente o en exceso de una base, v.g., hidróxido o hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico o hidruro sódico, y recuperando la sal por filtración o evaporación del disolvente.

20. Por el término "métodos conocidos" se entienden los métodos empleados hasta ahora o los descritos en la presente memoria.

25. Los derivados de quinolina de la fórmula general II pueden existir también las formas tautómeras de la fórmula general:



XVIII



(en la que R, R₁ y R₂ tienen los significados definidos) y deberá entenderse que el presente invento comprende dentro de su alcance la preparación de ambas formas tautómeras.

5. No obstante, por conveniencia, los compuestos se describen en la presente memoria y en las reivindicaciones en términos de la forma estructural representada en la fórmula II.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos mediante el procedimiento del presente invento.

10. EJEMPLO I

- Se redujo catalíticamente 1-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-n-octano (13,0 gms) en acetato de etilo (65 ml) con hidrógeno en presencia de un 5% de paladio en carbón vegetal (1,3 gms) a presión atmosférica y a temperatura ambiente. Se filtró la solución obtenida después de la absorción teórica del hidrógeno, cuya solución contenía 1-(4-amino-2-metoxifenoxi)-n-octano, se trató con etoximetilenomalonato de dietilo (10,5 gms) y se evaporó la mezcla hasta sequedad en baño de vapor in vacuo. El producto, 3-metoxi-4-n-octiloxianilinetilenomalonato de dietilo, cristalizó (temperatura de fusión 48-50°C) y se disolvió en "Dowtherm A" (130 ml.) y se calentó la solución en un baño metálico Woods a 260-270°C durante 1 hora. La solución refrigerada se diluyó con petróleo ligero (temperatura de ebullición 60-80°C) y se filtró y secó el producto crudo. La recristalización disolviendo el ácido acético en ebullición (50 ml.), filtrándolo cuando aún se hallaba caliente y precipitando el producto añadiendo metanol hirviendo (100 ml.), dió 4-hidroxi-7-metoxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de etilo (4,95 gms) temperatura de ebullición 256-258°C.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



El 1-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-n-octano usado como materia prima en la preparación anterior se preparó según el método de R.P. Collins y M. Davis, J. Chem. Soc. 1961, 1863, de la forma siguiente:

5. Se trató p-nitroguaiacoxido de potasio (103,6 grs) en dimetilformamida (515 ml.) con bromuro de n-octilo (95 ml.), calentando la mezcla con agitación en un baño de vapor por espacio de 1 hora, se vertió en agua y se filtró el producto. La cristalización a partir de metanol (500 ml.) dió 1-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-n-octano (116 grs), t.f. 36,5-38°C.

15. Prosiguiendo de una forma similar a la descrita anteriormente para la preparación de 4-hidroxi-7-metoxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de etilo, pero reemplazando el 1-(4-amino-2-metoxifenoxi)-n-octano por el derivado apropiado de aminofenoxialcano obtenido por la reducción del nitrofenoxialcano correspondiente, preparado según el método de R.F. Collins y M. Davis, J. Chem. Soc., 1961, 1863 a partir del correspondiente 2-alcoxi-4-nitrofenóxido potásico y el haluro de alquilo apropiado, se obtuvieron los compuestos siguientes:

20. 6-n-heptiloxi-4-hidroxi-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 256-259°C (a partir de 1-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-n-heptano, t.f. 53-55°C);
25. 7-etoxi-4-hidroxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 250-251°C. (a partir de 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-octano, t.f. 49-50°C);
30. 4-hidroxi-7-metoxi-6-n-noniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 258-260°C (a partir de 1-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-n-nonano, t.f. 47,5-49°C);



6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 250-252°C (a partir de 1-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 49-50°C);

5. 4-hidroxi-7-metoxi-6-n-undeciloxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 252-254°C (a partir de 1-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-n-undecano, t.f. 51-52,5°C);

10. 4-hidroxi-7-isobutoxi-6-n-octiloxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 257-259°C (a partir de 1-(2-isobutoxi-4-nitrofenoxi)-n-octano, t.f. 52-53°C, preparado éste a partir de 2-isobutoxi-4-nitrofenol, un aceite, que se obtuvo a partir de 3,4-di-isobutoxi-nitrobenceno por el método de R.F. Collins y M. Davis. J. Chem. Soc., 1961, 1863);

15. 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 244-246°C (a partir de 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 57,5-59°C), y

6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-isopropoxiquinolina-3-carboxilato, t.f. 194-196°C (a partir de 1-(2-isopropoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 45,5-47,5°C).

EJEMPLO II

20. Procedimiento según se describe en el Ejemplo I, se redujo 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano (10,2 gms) y el 1-(4-amino-2-etoxifenoxi)-n-decano obtenido se convirtió en 4-n-deciloxi-3-etoxi-anilinometilencmalonato de dietilo, t.f. 38-40°C, por tratamiento con etoximetilencmalonato de dietilo (6,8 gms), y se ciclizó en "Dowtherm A" hirviendo para obtener 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano (7,1 gms). Una muestra, recristalizada a partir de ácido acético y metanol, según se describe en el Ejemplo I, fundió a 244-246°C.

30. El 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano usado como

28 MAR 1967

materia prima en el preparado anterior se preparó de la forma siguiente:

5. Se disolvió sal monosódica de 4-nitrocatecol (17,2 gms) en dimetilformamida (180 ml.) y se añadió bromuro de n-decilo (22,1 gm). Se agitó y se calentó la mezcla en un baño de vapor por espacio de 1 hora y se vertió en agua (1 litro). Se filtró el sólido precipitado y se disolvió en un mínimo de metanol hirviendo. Se trató la solución con solución de hidróxido sódico (7,0 ml., 50% en peso) y se diluyó con agua
10. (500 ml.). Se aclaró la mezcla con carbón vegetal y se filtró. Se aciduló el filtrado con ácido clorhídrico concentrado (15 ml.) y se extrajo el aceite precipitado con éter dietílico. Se lavaron los extractos con agua. Se secaron mediante sulfato sódico y se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir
15. de petróleo ligero (t.f. 40-60°C) para dar 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano (11,3 gms), t.f. 46-49°C.

20. Se disolvió 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano (10,8 gms) en dimetilformamida (50 ml.) y se trató la solución con hidruro sódico (1,95gms,, suspensión al 50% en aceite). Se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 15 minutos, después se trató con tolueno-p-sulfonato de etilo (8,0 gms) disuelto en dimetilformamida (50 ml.). Después de calentar la mezcla durante 1 hora más, ésta se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml.), se hizo alcalina con una solución de hidróxido sódico, y se filtró el producto sólido. La cristalización
25. a partir de metanol dió 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano (10,7 gms), t.f. 50-55°C. Una muestra, recristalizada a partir de metanol, fundió a 53-55°C.

30. Los compuestos siguientes se prepararon de una manera similar:



- (a) 4-hidroxi-6-n-octiloxi-7-n-propoxiquinolins-3-carboxilato de etilo, t.f. 252-254°C, a partir de 1-(2-n-propoxi-4-nitrofenoxi)-n-octano, t.f. 52-53°C que se preparó a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-octano, t.f. 46-49°C, y bromuro de n-propilo.
5. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-octano se preparó por el procedimiento descrito anteriormente a partir de sal monosódica de 4-nitrocatecol y bromuro de n-octilo.
10. (b) 4-hidroxi-7-isopropoxi-6-n-octiloxiquinolins-3-carboxilato de etilo, t.f. 215-217°C, a partir de 1-(2-isopropoxi-4-nitrofenoxi)-n-octano, t.f. 43-44°C, preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-octano y bromuro de isopropilo.
15. (c) 4-hidroxi-7-isopropoxi-6-n-noniloxiquinolins-3-carboxilato de etilo, t.f. 203-205°C, a partir de 1-(2-isopropoxi-4-nitrofenoxi)-n-nonano, t.f. 43-45°C, preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-nonano, t.f. 42-45°C, y bromuro de isopropilo.
20. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-nonano se preparó por el procedimiento arriba descrito a partir de sal monosódica de 4-nitrocatecol y bromuro de n-nonilo.
- (d) 7-etoxi-4-hidroxi-6-n-noniloxiquinolins-3-carboxilato de etilo, t.f. 243-245°C, a partir de 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-nonano, t.f. 40-42°C, preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-nonano, t.f. 42-45°C y tolueno-p-sulfonato de etilo. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-nonano se preparó por el procedimiento descrito anteriormente en (c).
25. (e) 7-n-butoxi-6-n-deciloxi-4-hidroxi-3-carboxilato
- 30.



- de etilo, t.f. 239-242°C, a partir de 1-(2-n-butoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 35-37°C, preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 46-48°C, y ioduro de n-butilo. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano se preparó por el procedimiento descrito anteriormente.
5. (f) 7-etoxi-6-n-heptiloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 252-253°C, a partir de 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-heptano, t.f. 36-38°C, preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-heptano, t.f. 43-45°C, y tolueno-p-sulfonato de etilo. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-heptano se preparó por el procedimiento descrito anteriormente a partir de n-heptilo.
10. (g) 7-sec-butoxi-6-n-deciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 177-179°C, a partir de 1-(2-sec-butoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 33-36°C, preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano y bromuro de butilo secundario. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano se preparó según se ha descrito.
15. (h) 7-etoxi-4-hidroxi-6-n-undeciloxiquinolina-3-carboxilato, t.f. 239-241°C, a partir de 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-undecano, t.f. 48-50°C, preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-undecano, t.f. 42-44°C, y tolueno-p-sulfonato de etilo. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-undecano se preparó por el procedimiento descrito anteriormente a partir de sal monosódica de 4-nitrocatecol y bromuro de n-undecilo.
20. (i) 6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-n-propoxiquinolona-3-carboxilato de etilo, t.f. 244-245°C, a partir de 1-(4-nitro-2-n-propoxifenoxi)-n-decano, t.f. 59-61°C, preparado a partir
- 25.
- 30.

de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano y bromuro de n-propilo. El 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano se preparó según se ha descrito anteriormente.

5. (j) 6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-isopropoxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 194-196°C, a partir de 1-(2-isopropoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, t.f. 45,5-47,5°C preparado a partir de 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano y bromuro de isopropilo.

EJEMPLO III

10. Se reflujo 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 gms preparado como se describe en el Ejemplo I) en etano (500 ml.) y agua (500 ml.) conteniendo hidróxido sódico (50 gms) por espacio de 1 hora. La solución obtenida se diluyó con agua hasta el momento de enturbiarse y se filtró en caliente a través de Hyflo Supercel. La acidulación del filtrado con ácido clorhídrico concentrado dió
15. ácido 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato (48 gms), t.f. 260-262°C que se elevó por recristalización a partir de dimetilformamida a 263-264°C. Este ácido (65 gms)
20. se suspendió en metanol (1,4 litros), se trató con complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (65 ml) y se reflujo la mezcla y agitó por espacio de 1,5 horas. Se añadió la solución a agua enfriada con hielo (5 litros) y se filtró el sólido obtenido, se lavó con agua y se recristalizó disolviéndolo en ácido acético, hirviendo, filtrándolo en caliente y precipitando el producto por la adición de metanol hirviendo para obtener 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato (51 gms), t.f. 247-249°C.

30. Se prepararon los compuestos siguientes de una forma similar partiendo de los ésteres de etilo correspondientes

28 MAR. 1951



EJEMPLO IV

- Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una solución de 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo (8,3 gms; preparado según se describe en el Ejemplo I) en metanol (300 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml), después se concentró in vacuo y se vertió en agua de hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó y recristalizó a partir de dimetilformamida, dando
5. 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de metilo, t.f. 245-248°C, sin deprimir por un espécimen preparado como en el Ejemplo III.
- 10.

El compuesto siguiente se preparó de una forma similar, pero usando n-propanol en lugar de metanol:

- 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de n-propilo, t.f. 203-206°C.
- 15.

EJEMPLO V

- Se calentaron mezclados di-(3-etoxi-4-n-deciloxi-fenil)formamidina (14 gms), malonato de dietilo (10 gms), ortoformato de etilo (2 gms) y cloruro de amonio (0,25 gms), en atmósfera de nitrógeno a 125-130°C (temperatura del baño) durante 2 horas. Se añadió una parte adicional de ortoformato de etilo (2 gms) y se calentó la mezcla durante 1 hora. Se dejó destilar el etanol presente a partir de la mezcla mientras se continuó calentando por espacio de 6 horas más.
20. Se enfrió la mezcla y se diluyó con benceno (100 ml), se añadió ácido clorhídrico (ca. 10 ml de una solución al 30%), y se lavó la capa de benceno con agua (3 x 10 ml), se secó y se evaporó. Se reflujo el aceite residual en "Dowtherm" (50 ml) durante 30 minutos y se vertió la solución en petróleo ligero (t.e. 100-120°C, 500 ml). Se centrifugó el
- 25.
- 30.

28 MAR



- sólido gelatinoso y se mezcló con ácido acético glacial (ca. 30 ml). La centrifugación de esta mezcla dió un sólido aceitoso que cristalizó a partir de ácido acético glacial para dar 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 244-245,5°C, idéntico a la muestra preparada como en el Ejemplo I.

La di-(3-etoxi-4-n-deciloxfenil)formamidina se obtuvo de la manera siguiente:

- Se reflujo 1-(4-amino-2-etoxifenoxi)-n-decano, preparado como en el Ejemplo II a partir de 1-(2-etoxi-4-nitrofenoxi)-n-decano (64,6 gms) por espacio de 2,5 horas con ortoformato de etilo (15 ml) (temperatura del baño 145°C). Se destiló el etanol producido en la reacción, y se diluyó el producto con un volumen igual de petróleo ligero (t.e. 80-100°C), después se enfrió, produciendo un sólido (48 gms, t.f. 61,5-63,5°C). La recrystalización dió di-(3-etoxi-4-n-deciloxfenil)formamidina (42,5 gms), t.f. 62,5-64,5°C.

EJEMPLO VI

- Se disolvió 3-ciano-6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina (0,5 gms) en cellosolve de etilo caliente (15 ml) y se añadió hidróxido potásico (0,75 gms) y agua (5 ml), haciéndose hervir la mezcla bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con agua y se aciduló con ácido clorhídrico 2N. Se recogió el sólido y se recrystalizó a partir de etanol para obtener materia prima sin cambio; t.f. 315-318°C. Después de dejarlo reposar de la noche a la mañana, los licores de etanol depositaron un sólido color crema pálido, t.f. 240-255°C (descomposición), que se recrystalizó a partir de etanol para dar ácido 6-n-



deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxílico, t.f. 259-264°C /descomposición), que se convirtió en su éster de etilo por el método del Ejemplo III.

5. La 3-ciano-6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina se preparó de la manera siguiente:

Se redujo catalíticamente 4-n-deciloxi-3-etoxi-nitrobenzoceno (25 gms) en metanol (175 ml) y se evaporó la solución a presión atmosférica en atmósfera de nitrógeno. Se añadió al residuo ortoformato de etilo (11,5 gms) y cianoacetato de etilo (17,5 g,s) y se agitó la mezcla calentándola a 165°C hasta que se hubo destilado casi la cantidad teórica de etanol (2 horas). Se enfrió el residuo y se recristalizó una vez a partir de de metanol y dos veces a partir de ciclohexano dando α -ciano β (4-n-deciloxi-3-etoxianilino)acrilato de etilo, t.f. 105-107°C. Este éster (15 gms) se añadió a "Dowtherm" en reflujo suave (75 ml) y se reflujo con agitación durante 4 horas, usando un condensador corto de aire para que pudiera escapar el etanol formado en la reacción. Se dejó enfriar la mezcla y se diluyó con petróleo ligero (t.f. 40-60°C). Se recogió un sólido pardo y se recristalizó a partir de dimetilformamida para dar 3-ciano-6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina, t.f. 325-327°C.

EJEMPLO VII

25. Se calentó 6-n-deciloxi-4,7-dihidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (377 mg) junto con hidróxido sódico (58 mg. 50% en peso en aceite) en dimetilformamida (5 ml). Se añadió tolueno-p-sulfonato de etilo (200 mg) y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 1 hora y se vertió en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó



1969

y se cristalizó a partir de etanol dando un sólido incoloro, t.f. 232-9°C. La recrystalización a partir de metanol dió 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato, t.f. 236-240°C, sin deprimir por una muestra preparada como en el Ejemplo I.

El derivado de 4,7-dihidroxiquinolina usado como materia prima se preparó de la manera siguiente:

- Se aciduló 1-(2-hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano, preparado como en el Ejemplo II, con un anhídrido acético y piridina. El producto, 3-acetoxi-4-n-deciloxinobenceno (6,87 gms), en acetato de etilo (50 ml) se hidrogenó mediante un 5% Pd-carbón vegetal (0,85 gms) a 40°C y presión normal. Después de completarse la reducción, se separó el catalizador y se desecó el filtrado hasta sequedad in vacuo dando la amina (6,25 gms). Esta se trató con etoximetilencamalonato de dietilo (4,9 gms) y se calentó la mezcla en el baño de vapor durante 10 minutos antes de verterla lentamente en "Diphyl" hirviendo (120 ml). Se dejó hervir la mezcla durante 20 minutos después de haber terminado la adición y después se enfrió rápidamente a la temperatura ambiente. Se filtró el producto, se lavó con petróleo ligero y se cristalizó a partir de dimetilformamida dando 7-acetoxi-6-n-deciloxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 240-242°C. Se calentaron mezclados este producto (0,45 gms) y bicarbonato potásico (0,11 gms) bajo reflujo en metanol (100 ml) y agua (10 ml) durante 30 minutos. Se extrajo el disolvente in vacuo, se añadió agua, se filtró el producto precipitado, se lavó con agua y se cristalizó a partir de metanol, dando 6-n-deciloxi-4,7-dihidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 214-216°C.

28 MAR



EJEMPLO VIII

Se hidrogenó 7-aliloxi-6-n-deciloxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (0,86 gms) en ácido acético glacial (100 ml) mediante 5% Pd-carbón vegetal (0,3 gms) a 5. 60-65°C y presión normal. Después que se hubo absorbido un mol de hidrógeno, se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado hasta sequedad in vacuo. Se trituró el residuo con etanol dando 6-n-deciloxi-4-hidroxi-7-n-propoxiquinolina-3-carboxilato de etilo, t.f. 240-242°C, sin deprimir por 10. una muestra preparada como en el Ejemplo II.

El derivado de 7-aliloxiquinolina usado como materia prima se obtuvo por el método del Ejemplo II a partir de 1-(2-aliloxi-4-nitrofenoxi)-n-decano t.f. 36-38°C, que se preparó por el método del Ejemplo II a partir de 1-(2-15. hidroxi-4-nitrofenoxi)-n-decano y bromuro de alilo.

EJEMPLO IX

Se redujo catalíticamente 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de alilo (0,25 gms) en ácido acético por el método del Ejemplo VIII, dando 6-n-deciloxi-20. 7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de n-propilo, t.f. 199-201°C.

El éster de alilo usado en esta preparación se obtuvo por el método del Ejemplo III a partir de ácido 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxílico y alcohol alílico. 25.

EJEMPLO X

Se trató 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (10,0 gms; preparado según se describe en el Ejemplo I) en suspensión en dimetilformamida 30. (100 ml) con hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite



mineral, 1,26 gms) y se agitó con calentamiento suave en baño de vapor durante 10 minutos, dando una solución de la sal sódica de 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo.

5.

EJEMPLO XI

Se calentó una mezcla de 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo (4, 17 gms; preparado como en el Ejemplo I) hidróxido potásico (0,56 gms) y etanol (200 ml) en un baño de vapor hasta que se obtuvo una solución transparente. Entonces se enfrió la solución a la temperatura del laboratorio y se aclaró con "Hyflo Supercel" para dar una solución transparente que contenía la sal potásica de 6-n-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo.

15.

NOTA

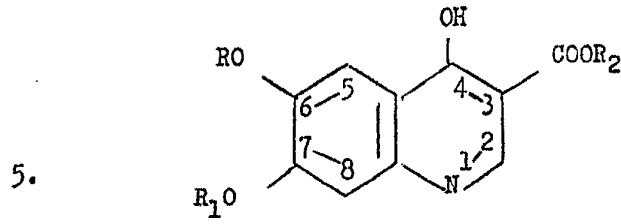
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con los números 21396/66 de 13 de mayo de 1966 y 35037/66 de 4 de agosto de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales 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 PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINOLINA ", caracterizándose por lo siguiente:

30.

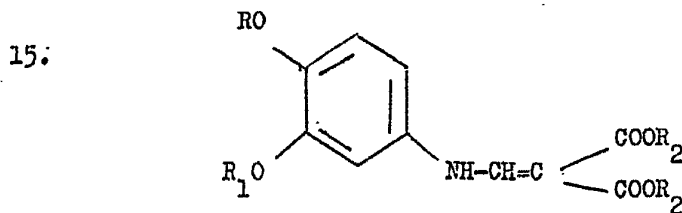
1ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-

28 MAR 1952

dos de quinolina, de fórmula general:



10. en la que R representa un grupo alquilo de cadena recta conteniendo de 7 a 11 átomos de carbono, R₁ representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono y R₂ representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono y las sales de los mismos, caracterizado porque un derivado de anilinetilnomalonato de fórmula general:



20. en la que R, R₁ y R₂ tienen el significado arriba definido se ciclizan a un derivado de quinolina y si se desea, el derivado así obtenido se transforma en una sal.

25. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a (a), caracterizado porque la ciclización se efectúa mediante el tratamiento del derivado de anilinetilnomalonato con un reactivo ácido tal como una mezcla de anhídrido acético y ácido sulfúrico.

30. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la ciclización se efectúa calentando el derivado de anilinetilnomalonato a una temperatura comprendida entre 180° y 350°C.



28 MAR. 1969

4^a.- Procedimiento para la preparación de derivados de quinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 MAR. 1969

MAY & BAKER LIMITED

J. GOMEZ ACEBO Y MODELL
por F. Hernández Rolo