

19 MAYO 1968

PATENTE DE INVENCION

Case 571.

353413

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES
PARA COMBATIR LA COCCIDIOSIS EN LOS POLLOS"

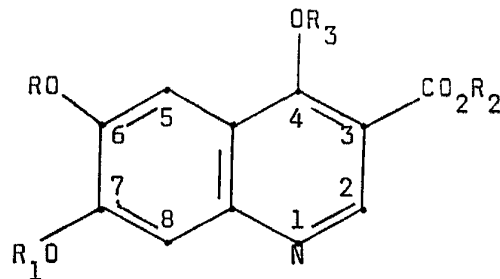
Solicitante:

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

La presente invención se relaciona con un
procedimiento de obtención de composiciones para com
batir la coccidiosis en los pollos, más particular-
mente de composiciones que contienen como producto
5. activo, nuevos derivados del ácido quinoleina carbog



xílico. Estos productos responden a la fórmula general:



(I)

en la que:

- R representa un radical alquilo alifático de cadena recta saturado o no saturado (con preferencia etilénico) que contenga de 7 a 11 átomos de carbono;
15. R_1 represente un radical hidrocarbonado alifático de cadena recta o ramificada, saturado, con 1 a 4 átomos de carbono, o insaturado (con preferencia etilénico) conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono;
20. R_2 representa un radical metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, o alil-; uno por lo menos de los radicales R, R_1 , R_2 es un radical insaturado definido como antes;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo carboxílico.
- 25.

A título de ejemplo, R_3 puede representar un radical derivado:

- de un ácido arilcarboxílico mono- o bicíclico, tal como ácido benzoico o naftoico;
30. - de un ácido aralifático en el que el radical ari-



lo es mono- o bicíclico tal como fenilo o naftilo, y la cadena alifática es recta o ramificada y puede ser alcano con 1 a 8 átomos de carbono, o alqueno con 2 a 8 átomos de carbono;

5. - de un ácido carboxílico cicloalifático monocíclico, con preferencia cicloalcano, carboxílico, comprendiendo de 4 a 9 átomos de carbono;
- de un ácido cicloalquilalifático, más especialmente cicloalquilo alcánico, en el que el grupo cicloalquilo es monocíclico y contiene de 3 a 8 átomos de carbono, y la cadena alifática recta o ramificada puede contener de 1 a 8 átomos de carbono;
10. - o de un ácido carboxílico alifático de cadena recta o ramificada, más especialmente de un ácido alcánico o alquenónico que contenga, como máximo, 18 y, con preferencia un máximo de 4 átomos de carbono, tal como un grupo acetilo.
- 15.

- Cuando R_3 representa un átomo de hidrógeno, el derivado quinoléico puede formar sales con las bases, y estas sales, en especial las de metales alcalinos, constituyen parte del invento.
- 20.

- Los productos de fórmula I son útiles para luchar la coccidiosis, infección extremadamente extendida entre las aves, y son por tanto utilizables para prevenirla en los pollitos.
- 25.

- Las definiciones siguientes de los radicales, corresponden a la fórmula de productos valiosos:
- R es un radical n-octilo, n-octenilo, n-nonilo, n-nonenilo, n-decilo, n-decenilo, n-undecenilo;
30. R_1 es un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropi



lo, alilo;

R_2 es un radical metilo, etilo, alilo;

R_3 se define como anteriormente.

Se prefieren los compuestos para los cua-

5. les:

R es un radical n-decilo, n-decenilo, n-undecenilo;

R_1 es un radical metilo, etilo, alilo;

R_2 es un radical metilo, etilo, alilo;

R_3 es un átomo de hidrógeno, o un radical acetilo,

10. cinamoilo, ciclohexanocarbonilo, ciclohexilaceti
lo, benzoilo, isobutirilo;

Son especialmente interesantes los compues
tos para los cuales:

R es un radical n-decilo;

15. R_1 es un radical metilo, etilo, o alilo;

R_2 es un radical metilo, etilo, o alilo;

siendo un radical alilo uno de los dos radicales R_1
y R_2 ;

R_3 es un átomos de hidrógeno o un radical acetilo.

20. Son de un interés muy especial, los pro-
ductos siguientes:

aliloxi-7 n-deciloxi-6 hidroxí-4 quinoleina carboxí
lato-3 de etilo;

25. otoxí-7 n-deciloxi-6 hidroxí-4 quinoleina carboxila
to-3 de alilo;

etoxi-7 n-undecen-10' iloxi-6 hidroxí-4 quinoleina
carboxilato-3 de etilo;

etoxi-7 n-deciloxi-6 acetoxi-4 quinoleina carboxila
to-3 de alilo;

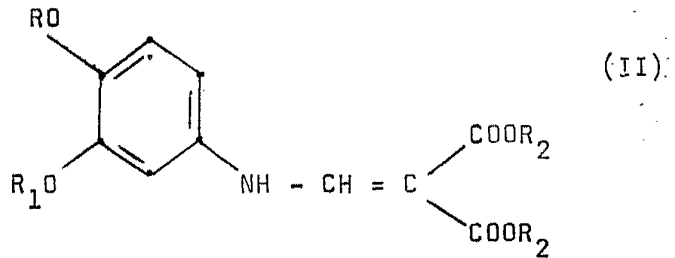
30. etoxi-7 n-undecen-10' iloxi-6 hidroxí-4 quinoleina



carboxilato-3 de alilo.

Los compuestos de fórmula I en la que R_3 es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por ciclización de un anilinetileno malonato de fórmula:

5.



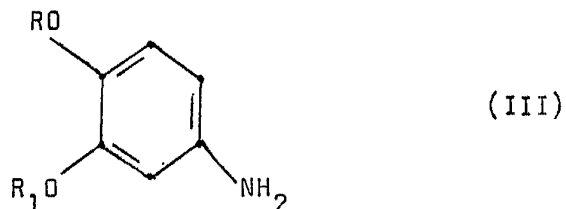
en la que R, R_1 , y R_2 se definen como anteriormente.

15. Esta ciclización puede llevarse a cabo, con preferencia, por calentamiento del compuesto de fórmula II a una temperatura del orden de 180 a 350°, más especialmente de 200 a 280°, en un disolvente de punto de ebullición elevado, tal como un a ceite mineral, o uno de los productos a base de difenilo y de óxido de difenilo corrientes en el comercio con los nombres de "Dowtherm" o "Diphyl".

20.

Los derivados de fórmula II, pueden prepararse:

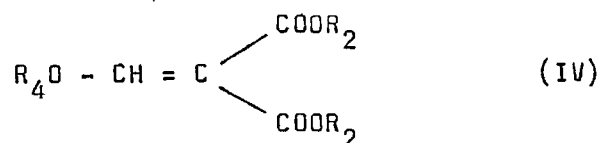
25. I - por reacción de una anilina de fórmula general:





19 MAYO 1963

en la que R y R₁ se definen como antes, con un alcoximetilenmalonato dialquílico, de fórmula



10. en la que R₂ se define como antes y R₄ representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia metilo o etilo.

Como compuesto de la fórmula IV utilizable, puede citarse el etoximetilenmalonato dietílico y el metoximetilenmalonato dimetílico.

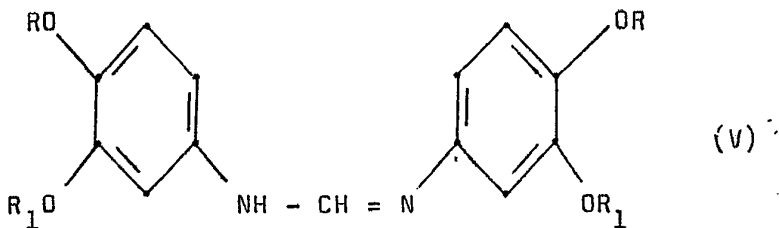
15. La reacción puede desarrollarse en ausencia, o en presencia, de un disolvente adecuado, tal como un alcohol inferior, por ejemplo el etanol, a la temperatura ambiente o con ligero calentamiento.

20. Si el producto de la reacción es sólido, puede aislarse por filtración o concentración de la mezcla de reacción y luego, si se desea, purificarse por cristalización en un disolvente apropiado, tal como el etanol o el benceno.

II - por tratamiento de una formamidina de fórmula general:

25.

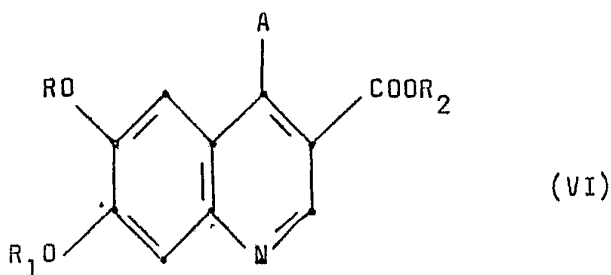
19 MAY 1967



10. en la que R y R₁ se definen como anteriormente, con un ortoformiato de alquilo y un malonato de alquilo, por ejemplo según el método L. Levai y otros, J. Org. Chem (1966), 31, 4003.

15. Las formamidinas de fórmula V pueden prepararse a partir de las anilinas de fórmula III, por tratamiento con un ortoformiato de alquilo, por ejemplo según el método de C.C. Price y otros, J. Am. Chem. Soc, (1946), 68, 1251.

20. Los compuestos de fórmula I en los que R₃ representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse por sustitución, según los métodos conocidos, de un átomo o grupo lábil A por un hidroxilo en un compuesto quinoleico de fórmula general:





19 MAY 1969

- en la que R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente y A representa un átomo o un grupo fácilmente sustituable por un radical hidróxilo, tal como un átomo de halógeno, un radical amino o mercapto, un radical alquiloxi, alquiltio, o alcanosulfónico.
- 5.

Con preferencia, A representa un átomo de cloro y se obtiene el compuesto de fórmula VI, por ejemplo tratando un compuesto de fórmula II por el oxiclорuro de fósforo.

10. El compuesto cloro-4 obtenido se hidroliza a continuación especialmente por tratamiento en medio ácido, para obtener el compuesto deseado de fórmula I, por ejemplo por ebullición en una solución acuosa de ácido acético tamponada con acetato sódico.
- 15.

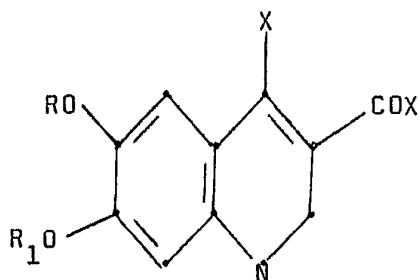
- Si se desea, el compuesto cloro-4 intermedio de fórmula VI, antes de la hidrólisis y por medios conocidos, puede aislarse de la mezcla de reacción en la que se ha preparado; también es posible hidrolizarlo sin aislarlo, después de haber eliminado el exceso de oxiclорuro de fósforo.
- 20.

- Cuando el símbolo A en la fórmula VI representa un radical mercapto o alquiltio, la sustitución del grupo A se realiza con preferencia poniendo en contacto el producto de fórmula VI con un medio ácido, tal como al ácido acético, en presencia de un oxidante tal como el peróxido de hidrógeno.
- 25.

- Los compuestos de fórmula VI en los que A representa un átomo de halógeno, puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula general:
- 30.



19 MAYO 1969

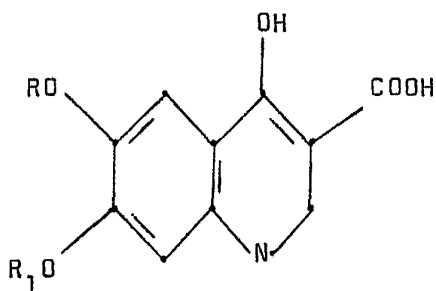


(VII)

10. en la que R y R₁ se definen como antes y X representa un átomo de halógeno (con preferencia cloro) con alcoholes de fórmula R₂OH en la que R₂ se define como antes.

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general:

15.



(VIII)

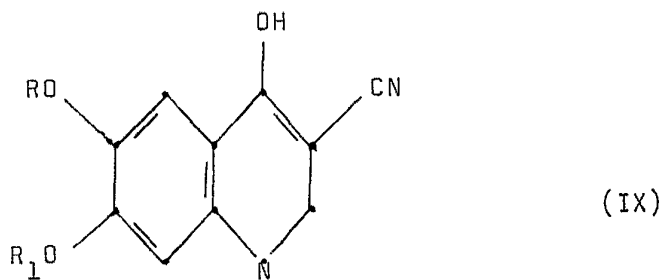
25. en la que R y R₁ se definen como antes. utilizando los métodos conocidos para la conversión de los ácidos hidrocarboxílicos en halogenuros de haloácidos correspondientes, por ejemplo por tratamiento por un halogenuro de fósforo, tal como el oxiclorigenuro de fósforo.

30. Los compuestos de fórmula VIII pueden obtenerse:



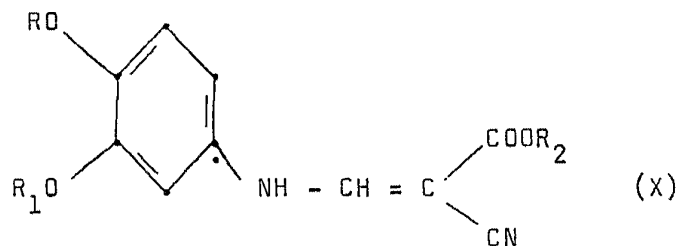
I - por hidrólisis de una amida o un éster correspondiente, tal como un compuesto de fórmula I, por ejemplo por calentamiento con una base tal como sosa en solución hidroalcohólica, por ejemplo el etanol acuoso y aislando luego el ácido de fórmula VIII por acidificación de la solución formada.

10. 'II - por hidrólisis del nitrilo correspondiente de fórmula general:



en la que R y R₁ se definen como antes. Por ejemplo por una base o un ácido, según el método de C.C. Price y otros J. Am. Chem. Soc. (1946) 68, 1251.

20. El nitrilo de fórmula IX puede a su vez obtenerse por ciclización de un α -ciano β -anilino crilato de fórmula general





19 MAYO 1969

en la que R, R₁, y R₂ se definen como antes.

5. La ciclización se lleva a cabo, con preferencia, calentando el compuesto de fórmula X a temperatura elevada, por ejemplo entre 180 y 350° y, con preferencia, 200 a 280°, en un disolvente adecuado de punto de ebullición elevado, tal como aceite mineral o el producto corriente en el comercio con el nombre "Dowtherm" o "Diphyl".

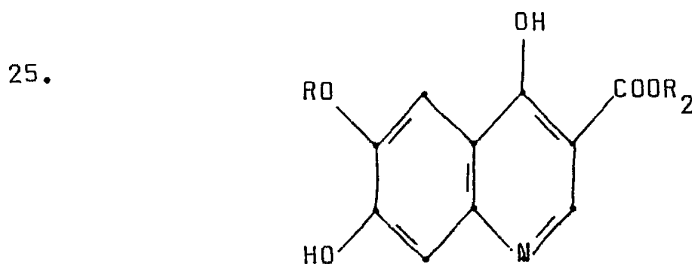
10. Los derivados de la fórmula X, pueden prepararse por reacción de una anilina de fórmula III con un ortofosmiato de alquilo y un cianacetato de alquilo por ejemplo según el método de R.H. BAKER y otro J. Am. Chem. Soc. (1949) 71, 3060, o también haciendo reaccionar una anilina de fórmula III con un alcoximetilencianacetato de alquilo, por ejemplo
15. según el método de C.C. Price y otros J. Am. Chem. Soc. (1946) 68, 1251.

- Pueden también prepararse los compuestos de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de
20. fórmula VIII con un alcohol de fórmula R₂OH en la que R₂ se define como antes. Se lleva a cabo la reacción, con preferencia, en presencia de un catalizador tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico gaseoso o trifluoruro de boro; este último producto
25. se utiliza con preferencia en forma de complejo con un éter, por ejemplo el formado por el éter dietílico o dimetílico.

- Los compuestos de fórmula I en cuya fórmula la R₃ representa un átomo de hidrógeno, pueden igualmente
30. obtenerse por transesterificación, según los



- métodos conocidos, de los ésteres en posición 3 de los ácidos de fórmula VIII, por ejemplo ésteres en los cuales el resto hidrocarbonado del éster es un radical alquilo con preferencia de 1 a 6 átomos de carbono, un radical aralquilo por ejemplo bencilo o un radical arilo tal como fenilo. Con preferencia el éster del ácido de fórmula VIII utilizado como material prima en esta reacción, es otro compuesto de fórmula I. Se realiza la transesterificación tratando un éster en posición 3 del compuesto de fórmula VIII, con un alcohol adecuado R_2OH , en el que R_2 se define como antes y tiene una significación distinta de la definida para el éster del ácido de fórmula VIII de partida; la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador tal como ácido sulfúrico o trifluoruro de boro, utilizándose corrientemente este último en la forma de su complejo con un éter por ejemplo el formado con el éter dietílico o dimetílico.
- Es también posible preparar los compuestos de fórmula I en los que R_3 es un átomo de hidrógeno por alquilación de un compuesto de fórmula general:

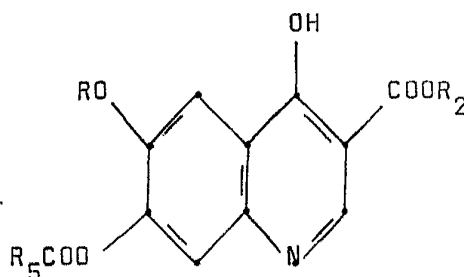




(R y R₂ se definen como antes) con un éster reactivo de fórmula R₁ X₁ (en la que X₁ representa un átomo de halógeno o un resto ácido de un éster reactivo tal como un p-toluenosulfonato; R₁ se define como antes).

5.

Los derivados de fórmula XI pueden prepararse por hidrólisis de los derivados acíclicos de fórmula:



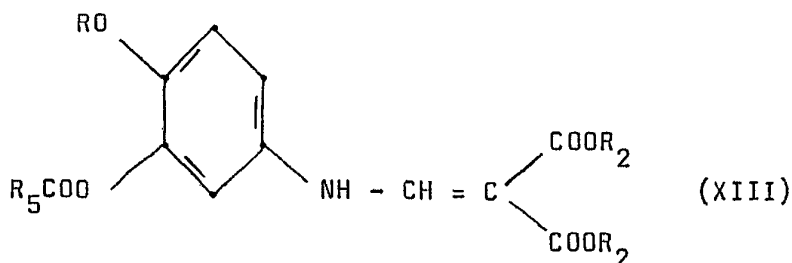
(XII)

definiéndose R₁ y R₂ como antes, y representando R₅ un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono o un radical arilo de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo por tratamiento con un bicarbonato alcalino en un alcohol alifático inferior.

20.

Las quinoleinas de fórmula XII pueden a su vez obtenerse por ciclización de un derivado anilino de fórmula general:

25.



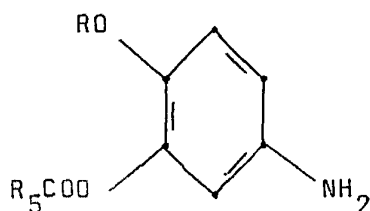
(XIII)



19 MAYO 1969

- definiéndose R, R₂ y R₅ como antes, con preferencia por calentamiento a temperatura elevada (180-350°), preferentemente 200-280°, en un disolvente adecuado de punto de ebullición elevado, tal como aceite mineral, "Dowtherm" o "Dyphil".
- 5.

Los compuestos de fórmula XIII pueden obtenerse de acuerdo con los métodos conocidos, por reacción de una anilina de fórmula general:



(XIV)

15.

en la que R y R₅ se definen como antes, con un alcoximetilenmalonato de dialquilo de fórmula general IV (Definiéndose como antes R₂ y R₄).

- Pueden también prepararse los compuestos de fórmula I en los que R₃ es un radical acilo, por acilación de los derivados de la hidroxí-4-quinoloina de fórmula general I en la que R₃ es un átomo de hidrógeno y R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente o de sus sales alcalinas.
- 20.

25.

La acilación se realiza de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo por reacción con un anhídrido de ácido de fórmula (R₃)₂O, siendo R₃ tal como se definió anteriormente, o por reacción con un halogenuro de ácido de fórmula R₃Cl o R₃Br en la que R₃ se define como anteriormente, cuando se emplea

30.



un halogenuro de ácido, la reacción se realiza con preferencia en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo hidruro sódico.

- Las sales de los compuestos de fórmula I (en los que R_3 representa un átomo de hidrógeno) con las bases, pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por tratamiento de un compuesto de fórmula I en solución o en suspensión en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, con un equivalente o un exceso de la base, tal como hidróxido o hidruro de metal alcalino, por ejemplo sosa, potasa o hidruro aódico y recogiendo a continuación la sal, por filtración o evaporación del disolvente.

15. En esta Memoria, método conocido significa los métodos utilizados actualmente o descritos en la Literatura dedicada a esta especialidad.

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de compuestos de fórmula I:

20. EJEMPLO 1

- Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 0,3 g de cloro-4 aliloxi-7 n-deciloxi-6 quinoleina carboxilato-3 de etilo, 0,3 g de acetato de sodio anhidro y 3 ml de ácido acético. Se vierte en 50 ml de agua y se filtra. Se lava el sólido con agua y se le cristaliza en dimetilformamida. Se obtiene el aliloxi-7 n-deciloxi-6 hidroxí-4 quinoleina carboxilato-3 de etilo, que funde a $222-224^{\circ}$.

30. El cloro-4 aliloxi-7 n-deciloxi-6 quinoleina carboxilato-3 de etilo, utilizado como producto



de partida, se obtiene como sigue:

5. Se mezclan 0,8 g de aliloxi-3 n-deciloxi-4 anilina, 0,6 g de etoximetilenmalonato de etilo y 5 ml de etanol, y se calienta a reflujo durante 15 minutos. Se elimina el disolvente bajo vacío, se añaden 2 ml de oxiclóruo de fósforo y se calienta al baño de vapor durante 3 horas, y luego se vierte en una solución acuosa de bicarbonato sódico.

10. Se extrae el producto por dos veces 30 ml de cloruro de metileno, se lava el extracto, se la seca y evapora bajo vacío. Se hace cristalizar el residuo en metanol, y se obtiene el aliloxi-7 cloro-4 n-deciloxi-6 quinoleína carboxilato-3 de etilo, que funde a 70-72°.

15. La aliloxi-3 n-deciloxi-4 anilina empleada como producto de partida, puede obtenerse como sigue:

20. en 10 minutos, se añade una solución de 20 g de sulfuro sódico nohidratado en 60 cc de agua, a una solución de 4,95 g de aliloxi-3 n-deciloxi-4 nitrobencono en 200 cc de etanol, se agita a reflujo durante 2 horas, se elimina el etano en vacío, se añade agua y se extrae por 3 veces 250 ml de éter. Se lava la solución etérea, se la seca y se elimina el disolvente bajo vacío. Se disuelve el residuo en ácido metanosulfónico acuoso y se filtra a través de un lecho de Kieselguhr. Se alcaliniza el filtrado mediante amoníaco y se extrae con éter. Se lava con agua la solución etérea, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente
- 25.
- 30.



bajo vacío. Se obtiene la aliloxi-3 n-deciloxi-4 anilina, aceite pardo claro.

El aliloxi-3 n-deciloxi-4 nitrobenzeno empleado como materia prima se ha preparado como sigue:

5. se calientan al baño de vapor durante algunos minutos, 5,7 g de n-deciloxi-2 nitro-4 fenol y 1 g de hidruro sódico (en suspensión al 50% en el aceite) en 50 ml de dimetilformamida. Se agregan 2,8 ml de bromuro de alilo. Se calienta a reflujo la
10. mezcla reaccional durante una hora, se vierten 400 ml de agua helada y se extrae por dos veces 125 ml de éter. Se lava la solución etérea, se seca y se elimina el disolvente bajo vacío.

15. El residuo cristalizado en metanol proporciona el aliloxi-3 n-deciloxi-4 nitrobenzeno, que funde a 36-38°.

20. El n-deciloxi-2 nitro-4 fenol empleado como producto de partida, se ha preparado de acuerdo con R.F. Collins y M. Davies J. Chem. Soc. (1961) 1863.

EJEMPLO 2

25. Se calientan a reflujo durante una hora, una mezcla de 4,2 g de ácido n-deciloxi-6 etoxi-7 hidroxí-4 quinoleína carboxílico-3 y 21 mol de oxicluro de fósforo. Se elimina bajo vacío el exceso de oxicluro de fósforo. Se calienta el residuo a baño de vapor, durante 5 minutos, con 21 ml de alcohol alílico y se evapora a sequedad en vacío. Se calienta el residuo a reflujo, durante 2 horas, con 42 ml
30. de ácido acético glacial y 4,2 g de acetato de sodio,


19 MAYO 1969

- anhidro. Se enfria y se añaden 200 ml de agua helada. Se recoge el producto por filtración, se lava bien con agua, se seca y se le hace cristalizar en una mezcla de ácido acético glacial-metanol. Se obtiene el n-deciloxi-6 etoxi-7 hidroxio-4 quinoleína carboxilato-3 de alilo, que funde a 217-219^o.

El ácido n-deciloxi-6 etoxi-7 hidroxio-4 quinoleína carboxílico-3 utilizado como producto de partida, se ha preparado como sigue:

10. se disuelven 17,2 g de nitro-4-catecatomono-sódico en 180 ml de dimetilformamida y se añaden 22,1 g de bromuro de n-decilo. Se agita la mezcla y se la calienta al baño de vapor durante 1 hora, y luego se vierte en un litro de agua. Se recoge por filtración el precipitado sólido y se le disuelve en el mínimo de metanol hirviendo. Se trata la solución con 7 ml de lejía de soda al 50% en peso, y se diluye con 500 ml de agua. Se clarifica con carbón activo y se filtra. Se acidifica el filtrado con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrae el aceite precipitado por el éter dietílico. Se lavan los extractos con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se evaporan y se hace recristalizar el residuo en éter de petróleo (fracción 40-60^o). Se obtienen 11,3 g de (hidroxio-2 nitro-4 fenoxio)-1 n-decano, que funde a 46-49^o.

30. Se disuelven 10,8 g de (hidroxio-2 nitro-4 fenoxio)-1 n-decano en 50 ml de dimetilformamida y se trata la solución con 1,95 g de hidruro sódico (en suspensión al 50% en el aceite). Se calienta la mez



- cla al baño de vapor durante 5 minutos, y se trata por 8 g de p-toluenosulfonato de etilo disuelto en 50 ml de dimetilformamida. Se calienta todavía durante 1 hora y se vierte la mezcla en 500 ml de agua helada. Se alcaliniza con sosa y se recoge por filtración el producto sólido. Una recristalización en metanol proporciona 10,7 g de (etoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-decano, que funde a 50-55°. Una muestra recristalizada en metanol funde a 53-55°.
- 5.
10. Se reducen catalíticamente 10,2 g de (etoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-decano por hidrógeno en presencia de 5% de paladio sobre negro a presión atmosférica y a la temperatura de laboratorio.
15. El (amino-4 etoxi-2 fenoxi)-1 n-decano se convierte en n-deciloxi-4 etoxi-3 anilinometilenmalonato dietílico que funde a 38-40°, por tratamiento con 6,8 g de etoximetilenmalonato dietílico y ciclizado en el "Dowtherm A" hirviendo. Se obtienen 7,1 g de n-deciloxi-6 etoxi-7 hidroxioxi-4 quinoleina carbonato-3 de etilo. Una mezcla recristalizada en la mezcla ácido acético-metanol, funde a 244-246°.
20. Se mantiene a reflujo durante 1 hora, 50 g de n-deciloxi-6 etoxi-7 hidroxioxi-4 quinoleina carboxilato-3 de etilo, en 500 ml de etanol y 500 ml de agua, que contengan 50 g de sosa.
25. La solución obtenida se diluye con agua hasta la aparición de un emturbiamiento y se filtra en caliente sobre Kieselghr. Se adidifica el filtro con ácido clorhídrico concentrado.
30. Se obtienen 48 g de ácido n-deciloxi-6



19 MAYO 1969

etoxi-7 hidroxí-4 quinoleína carboxílico-3, que funde a 260-262^o que, recristalizado en dimetilformamida, funde a 263-264^o.

EJEMPLO 3

5. Se calienta a reflujo una mezcla de 10 g de n-deciloxi-6 etoxi-7 hidroxí-4 quinoleína carboxilato-3 de alilo (preparado como en el ejemplo 2) con 6 g de acetato de sodio anhidro, y de 250 ml de anhídrido acético. Se enfría y filtra el precipitado.
10. Se evapora el filtrado a sequedad bajo vacío y se combina el residuo con el precipitado sólido ya obtenido. Se lavan los productos sólidos con agua y se les hace cristalizar en una mezcla metanol-agua (2/1 en volumen). Se obtienen 11,2 g de acetoxi-4
15. n-deciloxi-6 etoxi-7 quinoleína carboxilato-3 de alilo, que funde a 91-93^o.

- De modo análogo se prepara el acetoxi-4 etoxi-7 n-undecen-10' iloxi-6 quinoleíncarboxilato-3 de etilo que funde a 119-121^o, a partir del etoxi-7 hidroxí-4 n-undecen-10' iloxi-6 quinoleíncarboxilato-3 de etilo (preparado como en el ejemplo 1).
- 20.

EJEMPLO 4

- Se ponen en suspensión 4 g de n-deciloxi-6 etoxi-7 hidroxí-4 quinoleína carboxilato-3 de alilo (preparado como en el ejemplo 2), en 50 ml de dimetilformamida y se tratan con 0,49 g de hidruro sódico en suspensión el 50% en aceite mineral. Se agita con ligero calentamiento al baño de vapor, hasta la obtención de una solución clara. Se añaden, en 2,3 minutos, 1,71 g de cloruro de cinamoilo. Se agita
- 25.
- 30.



19 MAYO 1969

la mezcla y se la calienta durante una hora al baño de vapor y se vierte en 200 ml de agua helada. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca bajo vacío sobre ácido sulfúrico concentrado.

5. Se extrae el sólido por dos veces 50 ml de acetona. Se clarifican los filtrados con Kieselguhr y se evapora el filtrado a mitad de volumen. Se añade un volumen igual de éter de petróleo (Fracción 60-80^o), se trata la solución con carbón, se filtra sobre Kieselguhr y se concentra el filtrado a la mitad de volumen. El cinamoil-4 n-deciloxi-6 etoxi-7 quinoleinacarboxilato-3 de alilo (que funde a 114-116^o) se separa y se recoge por filtración.

15. Se preparan de modo análogo, utilizando el cloruro de ácido adecuado, los ciclohexanocarboxiloxi-4 n-deciloxi-6 etoxi-7 quinoleinacarboxilato-3 de alilo, que funde a 72-74^o; ciclohexilacetoxi-4 n-deciloxi-6 etoxi-7 quinoleinacarboxilato-3 de alilo que funde a 89-91^o; benzoiloxi-4 n-deciloxi-6 etoxi-7 quinoleinacarboxilato-3 de alilo que funde a 74-75^o; isobutiriloxi-4 n-deciloxi-6 etoxi-7 quinoleinacarboxilato-3 de alilo que funde a 74^o.

EJEMPLO 5

25. Se opera como en el ejemplo 2, partiendo de ácido n-decen-9' iloxi-6 hidroxio-4 metoxio-7 quinoleina-3 carboxílico y utilizando la cantidad correspondiente de metanol en lugar de alcohol alílico. Se obtiene el n-decen-9' iloxio-6 hidroxio-4 metoxio-7 quinoleinacarboxilato-3 de metilo, que funde a 238-240^o.



19 MAYO 1969

El ácido n-decen-9' iloxi-6 hidroxii-4 metoxi-7 quinoleinacarboxilato-3 empleado como materia prima en la preparación anterior, se ha obtenido como sigue:

5. Se disuelven 13,2 g de metoxi-2 nitro-4 fenato potásico en 100 ml de dimetilformamida y se agregan 13,9 g de bromo-1 n-deceno-9. Se agita y calienta al baño de vapor durante una hora y se vierte en un litro de agua helada, Se filtra el precipitado. Se le lava con agua y se calienta al baño de vapor durante una hora y luego se vierte en un litro de agua helada. Se recoge por filtración el precipitado, se lava con agua y se recristaliza en metanol acuoso. Se obtienen 17,9 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno-9, que funde a 39-41°.
10. ~~Se tratan 17 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno en 320 cc de ácido acético glacial y 32 ml de agua, con 17 g de hierro reducido, añadido por porciones, en 2 minutos. Se deja que la mezcla hierva vigorosamente durante 5 minutos y luego se filtra el hierro no transformado. Se lava con ácido acético y se diluye el filtrado con agua. Se obtiene un precipitado oleaginoso que se extrae con éter dietílico. Se lava el extrato etéreo con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente bajo vacío y se obtiene la n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilina, aceite pardo claro. Se la convierte en n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilinomotilen malonato dietílico por tratamiento con 8 ml de etoxi~~
15. ~~Se tratan 17 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno en 320 cc de ácido acético glacial y 32 ml de agua, con 17 g de hierro reducido, añadido por porciones, en 2 minutos. Se deja que la mezcla hierva vigorosamente durante 5 minutos y luego se filtra el hierro no transformado. Se lava con ácido acético y se diluye el filtrado con agua. Se obtiene un precipitado oleaginoso que se extrae con éter dietílico. Se lava el extrato etéreo con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente bajo vacío y se obtiene la n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilina, aceite pardo claro. Se la convierte en n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilinomotilen malonato dietílico por tratamiento con 8 ml de etoxi~~
20. ~~Se tratan 17 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno en 320 cc de ácido acético glacial y 32 ml de agua, con 17 g de hierro reducido, añadido por porciones, en 2 minutos. Se deja que la mezcla hierva vigorosamente durante 5 minutos y luego se filtra el hierro no transformado. Se lava con ácido acético y se diluye el filtrado con agua. Se obtiene un precipitado oleaginoso que se extrae con éter dietílico. Se lava el extrato etéreo con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente bajo vacío y se obtiene la n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilina, aceite pardo claro. Se la convierte en n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilinomotilen malonato dietílico por tratamiento con 8 ml de etoxi~~
25. ~~Se tratan 17 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno en 320 cc de ácido acético glacial y 32 ml de agua, con 17 g de hierro reducido, añadido por porciones, en 2 minutos. Se deja que la mezcla hierva vigorosamente durante 5 minutos y luego se filtra el hierro no transformado. Se lava con ácido acético y se diluye el filtrado con agua. Se obtiene un precipitado oleaginoso que se extrae con éter dietílico. Se lava el extrato etéreo con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente bajo vacío y se obtiene la n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilina, aceite pardo claro. Se la convierte en n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilinomotilen malonato dietílico por tratamiento con 8 ml de etoxi~~
30. ~~Se tratan 17 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno en 320 cc de ácido acético glacial y 32 ml de agua, con 17 g de hierro reducido, añadido por porciones, en 2 minutos. Se deja que la mezcla hierva vigorosamente durante 5 minutos y luego se filtra el hierro no transformado. Se lava con ácido acético y se diluye el filtrado con agua. Se obtiene un precipitado oleaginoso que se extrae con éter dietílico. Se lava el extrato etéreo con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente bajo vacío y se obtiene la n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilina, aceite pardo claro. Se la convierte en n-decen-9' iloxi-4 metoxi-3 anilinomotilen malonato dietílico por tratamiento con 8 ml de etoxi~~

NO es necesario
 pasar a la pag.
 22 BIS
 22 BIS 1
 22 BIS 2



caliente al baño de vapor durante una hora y luego se vierte en un litro de agua helada. Se recoge por filtración el precipitado, se lava con agua y se recristaliza en metanol acuoso. Se obtienen 17,9 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno-9, que funde a 39-41°.

5. Se tratan 17 g de (metoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 n-deceno en 320 cc de ácido acético glacial y 32 ml de agua, con 17 g de hierro reducido, añadido por porciones, en 2 minutos. Se deja que la mezcla hierva vigorosamente durante 5 minutos y luego se filtra el hierro no transformado. Se lava con ácido acético y se diluye el filtrado con agua. Se obtiene un precipitado oleaginoso que se extrae con éter dietílico. Se lava el extrato etéreo con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra, se elimina el disolvente bajo vacío y se obtiene la n-decen-9'-iloxi-4 metoxi-3 anilina, aceite pardo claro. Se la convierte en n-decen-9'-iloxi-4 metoxi-3 anilinetilmalonato dietílico por tratamiento con 8 ml de etoximetilmalonato dietílico, que se cicliza en 80 cc de "Diphyl" hirviendo. Por cristalización en dimetilformamida y metanol, se obtienen 8,5 g de n-decen-9'-iloxi-6 hidroxí-4 metoxi-7 quinoleína-carboxilato-3 de etilo, que funde a 247-250°.

10. Se mantiene en reflujo durante 2 horas, 7,5 g de n-decen-9'-iloxi-6-hidroxí-4 metoxi-7 quinoleína-carboxilato-3 de etilo, en 75 ml de etanol y 75 ml de agua que contenga 7,5 g de goma. Se diluye la solución con agua hasta la obtención de un enturbiamiento y se filtra en caliente sobre Kieselguhr. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y se obtienen 7,6 g de ácido de

20.
30.



n-den-9'iloxi-6 hidroxio-4 metoxio-7 quinoleinacarboxilico-3, que funde a 235-240° (descomposición).

EJEMPLO 6

5. Se opera como en el ejemplo 2, partiendo de ácido etoxio-7 hidroxio-4 n-undecen-10' iloxio-6 quinoleina carboxilico-3. Se obtiene el etoxio-7 hidroxio-4, n-undecen-10' iloxio-6 quinoleinecarboxilato-3 de elilo, que funde a 202-207°.

10. El ácido etoxio-7 hidroxio-4 n-unden-10' iloxio-6 quinoleina-3 carboxilico empleado como producto de partida se ha obtenido como sigue:

15. Se disuelven 8,84 g de etoxio-2 nitro-4 fenato potásico en 75 ml de dimetilformamida y 10,2 g de bromo-1 n-undeceno-10. Se agita y caliente al baño de vapor durante 1 hora y luego se vierte en 500 ml de agua helada. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se cristaliza en metanol. Se obtienen 10,6 g de (etoxio-2 nitro-4 fenoxio)-1 n-undeceno-10, que funde a 45-47°.

20. Se tratan 10,6 g de (etoxio-2 nitro-4 fenoxio)-1 n-undeceno-10 en 90 ml de ácido acético glacial y 9 ml de agua con 10,6 de hierro reducido, añadido por porciones, en 2 minutos. Se deja hervir vigorosamente durante 5 minutos y se filtra el hierro no atacado. Se lava con ácido actico acuoso, y se diluye el filtrado con agua. Se extrae 25. con éter el producto precipitado y se lavan los extractos etéricos con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro.

30. Se filtra la solución, se elimina el disolvente bajo vacio. Se obtiene la n-undecen-10- iloxio-4 etoxio-3 anilina, líquido castaño claro que se trata con 70 ml de



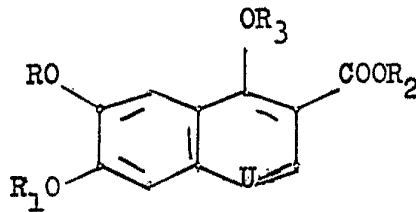
- etoximetilenmalonato dietilico. Se obtiene el etoxi-3 n-undecen-10'iloxi-4 anilinometilenmalonato dietilico, que se cicliza en 75 cc de "Diphyl" hirviendo. Se cristaliza en formamida y se obtienen 7,8 g de etoxi-7 hidrox-4
5. n-undecen-10'iloxi-6 quinoleinacarboxilato-3 de etilo, que funde a 232-235°. Se mantiene a reflujo, durante 2 horas, 5,7 g de etoxi-7 hidrox-4 n-undecen-10'iloxi-6 quinoleinacarboxilato-3 de etilo en 50 ml de etanol y 50 ml de agua que contenga 7,5 g de sosa. Se diluye la solución obtenida con agua hasta aparecer la turbulencia
10. y se filtra en caliente con tierra de infusorios. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y se obtienen 5,5 g de ácido etoxi-7 hidrox-4 n-undecen-10'iloxi-6 quinoleinacarboxilico-3, que funde a 250-255° (descomposición).
- 15.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
20. 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 el nº 20.400/67 de 2 de Mayo de 1.967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios
25. que Conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES PARA COMBATIR LA COCCIDIOSIS EN LOS POLLOS", caracterizándose por
30. lo siguiente:



1.- Procedimiento para la obtención de composiciones para combatir la coccidiosis en los pollos, caracterizado porque comprende mezclar por lo menos, un derivado de quinoleina de fórmula general:



5. en la que R representa un radical alquilo alifático de cadena recta saturado o insaturado que contenga de 7 a 11 átomos de carbono, R₁ representa un radical hidrocarbonado de cadena recta o ramificada saturado que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, o insaturado que contenga de 2 a 4
10. átomos de carbono, R₂ representa un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ó alilo, R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo carboxílico, siendo por lo menos uno de los radicales R, R₁ y R₂ un radical insaturado, o una sal no tóxica del mismo como mínimo con un
15. vehículo fisiológicamente inocuo, en cantidades tales que el compuesto activo se encuentre presente en una proporción de 0,004 a 90% en peso con respecto a la composición total.

20. 2.- Procedimiento para la obtención de composiciones para combatir la coccidiosis en los pollos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 MAY. 1969
MAY & BAKER LIMITED.

A. GOMEZ ACEDO Y MUÑOZ
D. D. Firmado: F. Hernández Ruiz