

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57 523

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 22.XII.1966 (P 118 116)

Pierwszeństwo: 22.XII.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 30.VI.1969

Kl. 12 p, 1/10

MKP C 07 d

33/48

UKD

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza grupę chlorowcoalkoksylową o 2—4 atomach węgla, a R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 2—5 atomach węgla lub niższy rodnik alkilowy.

Związki o wzorze 1 są skuteczne w leczeniu kokcydiozy i zapobieganiu tej chorobie.

Podstawnik R_1 we wzorze 1 jako niższy rodnik alkilowy oznacza na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, izobutylowy, R_2 jako grupa alkoksylowa o 2—5 atomach węgla oznacza na przykład grupę etoksylową, propoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową, izobutoksylową, III-rzęd.-butoksylową lub pentoksylową, a jako niższy rodnik alkilowy oznacza na przykład rodnik metylowy, etylowy, izopropylowy lub n-butylowy. Symbol R_3 oznacza na przykład grupę chlorowcoetoksylową, chlorowcopropoksylową lub chlorowcobutoksylową. Podstawnik ten może zawierać kilka takich samych lub różnych atomów chlorowca, jak chloru, bromu, fluoru lub jodu. Korzystnie grupa ta zawiera dwa atomy fluoru przy węglu alfa i co najmniej jeden atom wodoru przy węglu beta. Wskazane jest również, aby podstawnik R_2 zawierał nie więcej niż jeden atom chlorowca innego niż fluor.

Przykładami związków o wzorze 1 są: ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-($\alpha, \alpha, \beta, \gamma, \gamma$ -sześciopropopropylloksy) - 7-izopropoksychinolinokarboksylowy-

2

wego-3, ester etylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α, α -dwufluoro- β -chloroetoksy) - 7-n-butoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α, α -dwufluoro- β -bromoetoksy)-7-n-butylochinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α, α, β -trójfluoro- β -chloroetoksy)-7-etoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α, α, β -trójfluoro- β -bromoetoksy)-chinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α, α -dwufluoro- β, β -dwuchloroetoksy) - 7-izopropylchinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α, α, β -trójfluoro- β -jodoetoksy) - 7-n-pentoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -czterofluorometoksy)-7-etylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-($\alpha, \alpha, \beta, \gamma, \gamma$ -pięćfluoro- γ -chloropropoksy)-chinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-($\alpha, \alpha, \gamma, \gamma, \gamma$ -pięćfluoropropoksy)-7-izobutoksychinolinokarboksylowego-3 oraz ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α, α -dwufluoro- β -trójfluorometylo- γ, γ, γ -trójfluoro- α -propoksy)-chinolinokarboksylowego-3.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że fenol o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę nitrową, a R_3 ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z chlorowcowanym 1-alkenem i, o ile R oznacza atom wodoru, nitruje otrzymany związek o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie,

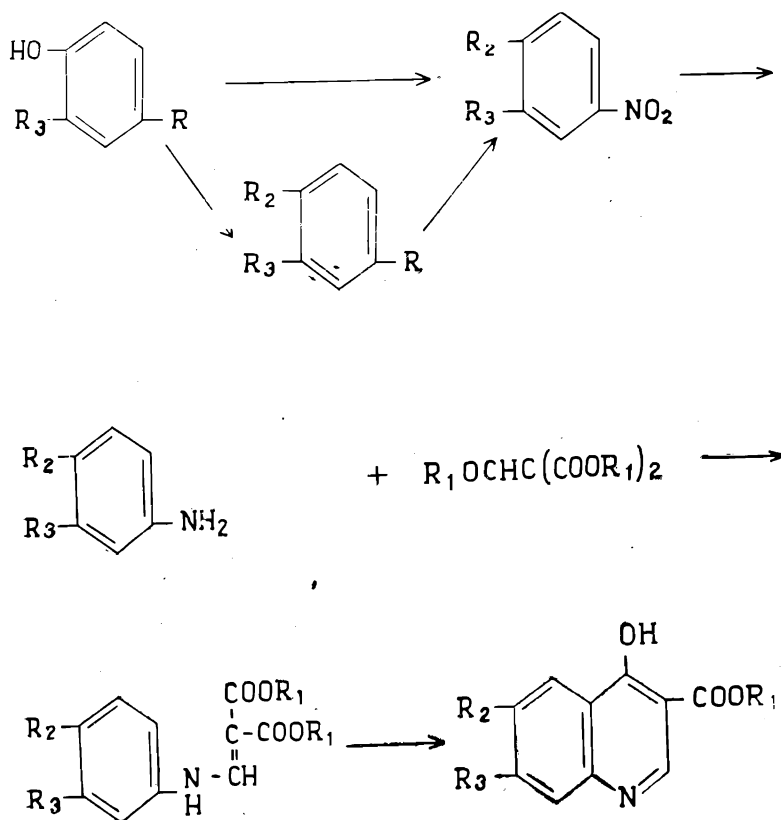
wy kwasu 4-hydroksy-6-(α , α , β -trójfluoro- β -chloroetoksy) - 7-n-propoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α , α , β -trójfluoro- β -chloroetoksy) -7-n-propylochinolinokarboksylowego-3 lub ester metylowy kwasu 4-hydroksy-6-(α , α , β -trójfluoro- β -chloroetoksy)-chinolinokarboksylowego-3.

Zastrzeżenia patentowe

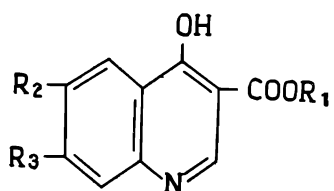
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza grupę chlorowcoalkoksyłową o 2—4 atomach węgla, a R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 2—5 atomach węgla lub niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym symbole R_1 , R_2 oraz R_3 mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się, przy czym następuje zamknięcie pierścienia.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ogrzewa się związek o wzorze 7, otrzymany przez

reakcję związku o wzorze 5, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 6, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

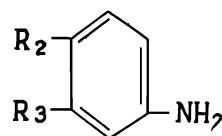
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcji ze związkiem o wzorze 6 poddaje się związek o wzorze 5, otrzymany przez reakcję związku o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę nitrową, a R_3 ma znaczenie wyżej podane, z α , α -dwufluorochlorowcoalkenem-1 i o ile R oznacza atom wodoru, przez nitrowanie otrzymanego związku o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i następne uwodornianie otrzymanego związku o wzorze 4, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że kwas o wzorze 8, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub chlorek tego kwasu, poddaje się estryfikacji za pomocą alkanolu o wzorze R_1OH , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.



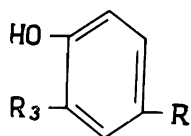
Schemat



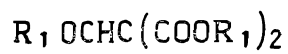
Wzór 1



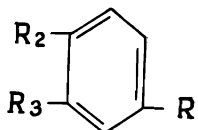
Wzór 5



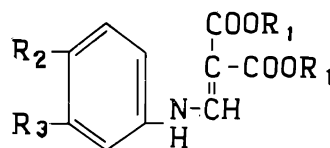
Wzór 2



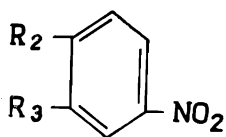
Wzór 6



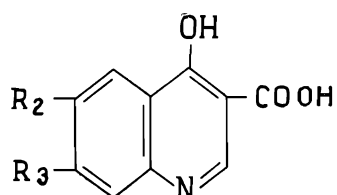
Wzór 3



Wzór 7



Wzór 4



Wzór 8