

AÑO. _____

Expediente núm. _____

240838



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN.

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad, de nacionalidad
inglesa. domiciliado en Imperial Chemical House,
calle de Millbank, Londres, Inglaterra. núm.

por:

« Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona ».

Nº 6644

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modat

240838

PATENTE DE INVENCION
=====

I.C.I. Case No. PH.12803.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona".

=====

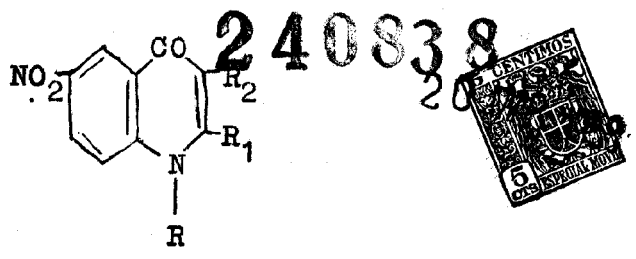
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a nuevos compuestos orgánicos y, más especialmente, a nuevos derivados de quinolona dotados de propiedad antibacteriana útil.

De acuerdo con este invento, se proporciona
5. nuevos derivados de quinolona de la fórmula:

20 MAR. 1958



5. en la que R representa un radical alkilo o alkenilo, opcionalmente sustituido, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido y R₂ representa un grupo amino o un grupo amino sustituido, y las sales de los mismos.

10. Como cuerpos adecuados representados por R, pueden citarse por ejemplo los radicales etilo, propilo, butilo, β-hidroxietilo y alilo.

Como cuerpos adecuados representados por R₁, pueden citarse por ejemplo los radicales alkilo, tal como el radical metilo.

15. Como grupos amino sustituidos adecuados (R₂) pueden citarse, por ejemplo los radicales alkilamino, dialkilamino, aralkilamino, arilamino, acilamino, sulfonilamino, alcoxycarbonilamino, ureido y guanidino, opcionalmente sustituidos, por ejemplo los radicales metilamino, dimetilamino, formilamino, acetilamino, benzoilamino, p-aminobencenosulfonilamino, etoxicarbonilamino y benzoilguanidino.

20. Las sales adecuadas de los nuevos derivados de quinolona, comprenden por ejemplo y en especial sales de la misma con ácidos atóxicos y farmacéuticamente aceptables, tales como sales con los ácidos inorgánicos comunes, por ejemplo el ácido clorhídrico.

Son derivados especialmente valiosos de quinolona



20

20 MAR 1958

240838

5. a que este invento se refiere, los compuestos 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona, 3-formamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona, 3-dimetilamino-1-metil-6-nitro-4-quinolona, 3-amino-1:2-dimetil-6-nitro-4-quinolona y 3-acetamido-1:2-dimetil-6-nitro-4-quinolona.

10. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de aquellos de los nuevos derivados de quinolona a que el invento se refiere, -en los que R_2 representa un grupo amino- que comprende la hidrólisis de los compuestos acilamino correspondientes.

15. La hidrólisis citada, puede llevarse a cabo calentando el compuesto acilamino correspondiente en un medio ácido mineral, por ejemplo en un medio que contenga ácido clorhídrico acuoso.

20. De acuerdo con una nueva característica de este invento se proporciona un procedimiento para la preparación de aquellos de los nuevos derivados de quinolona a que este invento se refiere, -en los que R_2 representa un grupo amino sustituido que no se daña apreciablemente por las condiciones de nitración- que comprende la nitración de los compuestos correspondientes en los que la posición 6 del anillo del sistema quinolónico no está sustituido.

25. Como grupos amino sustituidos adecuados, pueden mencionarse los grupos amino "protegidos", conocidos en la técnica, tales como los grupos acilamino, por ejemplo el grupo acetilamino, y los grupos dialkilamino, por ejemplo el grupo dimetilamino. Las condiciones adecuadas de nitración pueden ser, por ejemplo, el empleo de una mezcla de ácido nítrico y sulfúrico concentrados, a una temperatura

30.

20 MAR



240838

de 0-10°C.

5. De acuerdo con otra nueva característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de aquellos de los nuevos derivados de quinolona a que este invento se refiere, -en los que R_2 representa el grupo amino-, que comprende el someter las quinolonas correspondientes en las que la posición 3 está sustituida por un derivado adecuado del grupo carboxi, a uno u otro de los procedimientos conocidos en la técnica con el nombre de reacciones Hofmann y Curtius.

10. En la reacción de Hofmann, el derivado del grupo carboxi es normalmente el grupo carbamilo, y el método comprende el someter los compuestos de quinolina que contienen este grupo en la posición 3, a la acción de hipoclorito de hipobromito. Pueden emplearse también algunas variaciones de este procedimiento normal, como es bien sabido en la técnica, por ejemplo pueden usarse como materiales de partida los ácidos hidroxánicos o N-bromoamidas correspondientes. Así, por ejemplo, cuando se trata 3-carbamil-1-metil-6-nitro-4-quinolona con hipobromito, se obtiene 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona.

15. En la reacción de Curtius, el derivado del grupo carboxi, es la azida del mismo, y el método comprende el someter a descomposición térmica, los compuestos de 3-azidocarbonilquinolona. Cuando esa descomposición se realiza en presencia de un alcohol, en lugar de las 3-aminoquinolonas correspondientes, se obtienen las 3-alkoxycarbonil-aminoquinolonas. Así, por ejemplo, mientras la descomposición de 3-acidocarbonil-1-metil-6-nitro-4-quinolona, proporciona 3-amino-1-metil-6-nitro-4-

20 MAR



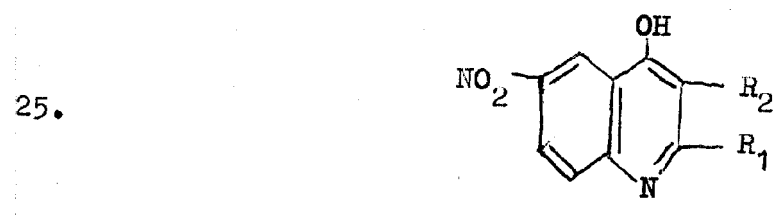
240838

5. quinolona, esta descomposición llevada a cabo en etanol, proporciona 3-etoxicarbonilamino-1-metil-6-nitro-4-quinolona. Esta última, a su vez, puede descomponerse por hidrólisis proporcionando el mismo producto final, a saber 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona.

10. Debe tenerse presente, por tanto, que la reacción de Curtius puede usarse también convenientemente para la preparación de los nuevos derivados de quinolona de este invento, en los que R_2 representa un grupo alkoxycarbonil-amino.

15. Las 3-azidocarbonilquinolonas empleadas en la reacción de Curtius, pueden obtenerse convenientemente por métodos conocidos, por ejemplo por interacción de los haluros de ácido correspondiente y la azida sódica, o por la acción de ácido nitroso sobre las hidrazidas de ácidos correspondientes, que pueden a su vez obtenerse fácilmente por ejemplo por interacción de los esteres o haluros ácidos correspondientes, con hidrazina.

20. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de quinolona mencionados, que comprende la alquilación de derivados de 4-hidroxiquinolina de la fórmula:





240838

en la que R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados.

5. Debe tenerse presente que la denominación alquilación, en este caso, comprende la alquilación con el radical alquílico modificado, representado por el radical alkenilo, o sea comprende los procesos relacionados, antes indicados más específicamente, como alquilación y alkenilación respectivamente.

10. Los procedimientos de alquilación aplicables al procedimiento de este invento, comprende, por ejemplo, la interacción de los derivados de la 4-hidroxiquinolina de la fórmula anterior, con esterés de la fórmula ROH en la que R tiene el significado que antes se indicó, por ejemplo con esterés de la misma con ácidos inorgánicos tal como ácido sulfúrico o con haloácidos, por ejemplo con ácido iodhídrico, o con ácidos orgánicos por ejemplo con ácido p-tolueno sulfónico, por ejemplo sulfato dimetílico, ioduro etílico y p-tolueno sulfonato de metilo. La citada interacción puede realizarse, convenientemente, en un disolvente o diluyente inerte, con preferencia en presencia de álcali, por ejemplo puede llevarse a cabo convenientemente en un álcali acuoso tal como en solución acuosa de hidróxido sódico.
- 15.
- 20.

25. Los derivados de quinolona a que este invento se refiere, en los que el sustituyente R_2 representa un grupo amino sustituido, pueden prepararse convenientemente partiendo de los derivados de quinolona correspondientes, de este invento, en los que R_2 representa los grupos amino, por procedimientos normales conocidos, por ejemplo la conversión del grupo amino citado, por ejemplo en grupos alquilamino, dialkilamino, aralkilamino y arilamino, por
- 30.

240838



alkilación, aralkilación o arilación, en grupos, por ejemplo azilamino, sulfonamino y alkoxycarbonilamino, por procesos de azilación, y, por ejemplo en grupos ureido y guanidino, por procedimientos de condensación.

5. Como antes se indicó, los nuevos derivados de quinolona a que este invento se refiere, poseen actividad antibacteriana. Se ha comprobado por ejemplo que las infecciones bacterianas debidas a Salmonella dublin pueden reprimirse por administración de las quinolonas mencionadas, y que la administración citada puede ser local o sistemática, por ejemplo oral o parenteral, según la zona de infección.

10. De acuerdo con otra característica de este invento, por tanto, se proporciona composiciones para el control del desarrollo bacteriano y para el tratamiento y la profilaxis de infecciones bacterianas, composiciones que contienen como componente activo, por lo menos uno de los nuevos derivados de quinolona de este invento.

15. Las composiciones a que este invento se refiere comprenden, por ejemplo, preparados farmacéuticos normales del componente o componentes activos mencionados, como se conoce en la medicina humana y veterinaria, y aplicables al control local o sistemático de infecciones bacterianas. Dichas composiciones comprenden, por ejemplo, soluciones y suspensiones acuosas y no-acuosas, polvos y gránulos dispersables, pomadas y cremas o ungüentos, tabletas, píldoras, pesarios, candelillas, etc., mezclas con alimentos y mezclas con diluyentes sólidos, para administrarse con los alimentos. Dichas composiciones, opcionalmente, pueden contener además otros agentes terapéuticos conocidos.
- 20.
- 25.
- 30.



240838

Los nuevos derivados de quinolona, y las composiciones de los mismos a que este invento se refiere, pueden aplicarse directa o indirectamente para el control del desarrollo bacteriano, y en la profilaxis y tratamiento de las infecciones bacterianas.

5.

Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes en los que las partes son ponderales.

EJEMPLO 1.

10. A 72 partes de ácido sulfúrico concentrado se agregan, con refrigeración, 6,7 partes de 3-acetamido-1-metil-4-quinolona. A la solución anterior, durante 30 minutos y a la temperatura de 0-10°C., se añaden una mezcla de 3,6 partes de ácido nítrico concentrado (densidad 1,42) y 5,3 partes de ácido sulfúrico concentrado. Después de otros 15 minutos, la solución se vierte en 400 partes de hielo y agua. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua hasta que los líquidos de lavado no tienen propiedades ácidas. Así se obtienen 3-acetamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona que, después de cristalización en
- 15.
20. β -etoxietanol, forma agujas amarillas, punto de fusión 330-334°C. con descomposición.

EJEMPLO 2.

25. Se enfría por debajo de 10°C. una mezcla de 4,5 partes de 3-(N-metil-acetamido)-1-metil-4-quinolona y 55 partes de ácido sulfúrico concentrado, que se añade lentamente con agitación, a una mezcla de 4,5 partes de ácido sulfurico concentrado y 3,25 partes de ácido nítrico concentrado. La temperatura se deja ascender a la ambiente, durante un período de 45 minutos, y la mezcla se vierte
30. sobre 500 partes de hielo, y se le dá naturaleza básica

20 MAR



240838

5. con solución de hidróxido sódico al 40%, manteniendo la temperatura inferior a 10°C. El sólido precipitado se recoge, se lava con agua y se seca. La cristalización del mismo en β -etoxietanol proporciona 3-(N-metilacetamido)-1-metil-6-nitro-4-quinolona en forma de placas amarillas, punto de fusión 283°C.

10. La 3-(N-metilacetamido)-1-metil-4-quinolona usada como material de partida, se prepara a su vez como sigue: Se hierven durante 1 hora, sometidas a reflujo, 6 partes de 1-metil-3-metilamino-4-quinolona y 16,5 partes de anhídrido acético. Después de verter en hielo el producto resultante, se añade solución de hidróxido sódico al 40% en cantidad suficiente para hacer la mezcla alcalina para el papel amarillo Clayton. Al agitar se forma un precipitado espeso de agujas blancas, que se recoge, se seca y se cristaliza en clorobenceno, dando 3-(N-metilacetamido)-1-metil-4-quinolona, punto de fusión 191-193 grados centígrados.

20. La 1-metil-3-metilamino-4-quinolona, se prepara como sigue. Durante una hora se hierven, sometidas a reflujo, con 75 partes de ácido sulfúrico al 70%, 16 partes de 1-metil-3-(N-metil-p-tolueno sulfonamido)-4-quinolona. A continuación se añade solución acuosa de hidróxido sódico al 40%, a la solución enfriada, hasta convertirla en alcalina para el papel amarillo Clayton. El producto cristalino se recoge, se lava con agua, se seca y se cristaliza en benceno, obteniéndose placas amarillas brillantes de 1-metil-3-metilamino-4-quinolona, punto de fusión 177-178°C.

30. La 1-metil-3-(N-metil-p-toluenosulfonamido)-4-



240838

5. quinolona, se prepara como sigue: En una solución preparada con 5,5 partes de gránulos de hidróxido sódico y 330 partes de agua se disuelven 18 partes de 1-metil-3-(p-tolueno sulfonamido)-4-quinolona. Esta solución se filtra y al filtrado se le añaden, con agitación enérgica, 7,85 partes de sulfato de dimetilo neutralizado. La mezcla se agita durante otros 30 minutos y el sólido se recoge, se lava con agua, se seca a 100°C. y se cristaliza en ácido acético, obteniéndose 1-metil-3-(N-metil-p-toluenosulfonamido)-4-quinolona, punto de fusión 152-153°C.

10. La 1-metil-3-(p-toluenosulfonamido)-4-quinolona, se prepara del modo siguiente: A una mezcla de 1,74 partes de 3-amino-1-metil-4-quinolona y 25 partes de piridina seca, se añaden, por debajo de 20°C. 2,86 partes de cloruro de p-tolueno sulfonilo. La mezcla se deja reposar durante 1 hora y luego se vierte en 200 partes de agua. El sólido se recoge, se seca y se cristaliza en β -etoxietanol, obteniéndose 1-metil-3-(p-toluenosulfonamido)-4-quinolona, punto de fusión 257°C.

15. EJEMPLO 3.

20. De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, pero usando 6,7 partes de 3-dimetilamino-1-metil-4-quinolona, se obtiene 3-dimetilamino-1-metil-6-nitro-4-quinolona que, después de la cristalización en metanol, forma agujas rojas, punto de fusión 225-227°C.

25. La 3-dimetilamino-1-metil-4-quinolona usada como material de partida, se prepara como sigue: Se agita con hidrógeno, hasta que se haya absorbido la cantidad teórica de este cuerpo, una mezcla de 3,5 partes de 3-amino-1-metil-4-quinolona, 20 partes de ácido acético,

30.



240838

5. 13 partes de solución acuosa de formaldehído de 36% peso/volumen, y una pequeña cantidad de catalizador de Adams. La mezcla se filtra a continuación y al filtrado se le añade hielo y luego se le dá carácter básico con solución de hidróxido sódico. La mezcla se extrae por cloroformo, y el extracto se lava con agua, se seca con carbonato potásico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en ciclohexano, para dar 3-dimetilamino-1-metil-4-quinolona, punto de fusión 126°C.
10. EJEMPLO 4.
Por debajo de 10°C. se añaden 2,5 partes de 3-acetamido-1-etil-4-quinolona a 33 partes de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se añade a esta solución una mezcla de 2,7 partes de ácido sulfúrico concentrado y 1,92 partes de ácido nítrico concentrado, por debajo de 10°C., y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se añade a continuación a 300 partes de hielo, y el sólido se recoge, se lava hasta dejarlo libre de ácido, con agua, y se cristaliza en dimetilformamida, obteniéndose 3-acetamido-1-etil-6-nitro-4-quinolona, en forma de agujas amarillo de oro, punto de fusión 318-320°C.
15. La 3-acetamido-1-etil-4-quinolona, usada como material de partida, se prepara como sigue: Durante 20 minutos se hierve sometida a reflujo una mezcla de 5 partes de 3-amino-1-etil-4-quinolona y 16,5 partes de anhídrido acético, que luego se vierte en hielo, La mezcla se hace básica con solución de hidróxido sódico, dando un acetate que se solidifica por reposo. El producto sólido se recoge y se cristaliza en agua, dando 3-acetamido-1-etil-4-
- 20.
- 25.
- 30.

20 MAR



240838

quinolona, punto de fusión 161-162°C.

5. La 3-amino-1-etil-4-quinolona se prepara del modo siguiente: A una suspensión de 10 partes de 1-etil-3-nitro-4-quinolona en 105 partes de ácido acético, se añade una solución caliente preparada disolviendo 50 partes de cloruro estannoso en 59 partes de ácido clorhídrico concentrado. Después de una reacción inmediata y enérgica, se obtiene una solución completa que se calienta durante 2 horas en un baño de vapor. Al enfriarse, se forma un precipitado blanco y cristalino, que se recoge y vuelve a suspenderse en solución diluída de hidróxido sódico. La mezcla se extrae con cloroformo y el extracto se lava con agua, se seca en sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad, dando 3-amino-1-etil-4-quinolona, punto de fusión 148-150°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 5.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, pero empleando 3-acetamido-1:2-dimetil-4-quinolona en lugar de la 3-acetamido-1-metil-4-quinolona, se obtiene 3-acetamido-1:2-dimetil-6-nitro-4-quinolona que después de cristalización en agua forma agujas amarillas, punto de fusión 260°C.
- 20.

EJEMPLO 6.

- Se hierve sometida a reflujo, durante 2 horas, una mezcla de 5 partes de 3-acetamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona y 50 partes de ácido clorhídrico acuoso al 20%. La mezcla se enfría luego y se filtra, y el sólido residual se lava con ácido clorhídrico al 20%, después con acetona, y se seca. Así se obtiene cloruro de 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona, en forma de agujas
- 25.
- 30.

240838^{20 M}



amarillas, punto de fusión 274°C.

5. El cloruro anterior, se disuelve en agua y la solución se hace alcalina con solución de hidróxido sódico. El sólido precipitado se recoge y cristaliza en butanol, obteniéndose 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona, en forma de agujas rojas, punto de fusión 266-267°C.

EJEMPLO 7.

10. Con 20 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10%, se hierven, sometidas a reflujo, 1,3 partes de 3-(N-metilacetamido)-1-metil-6-nitro-4-quinolona (ver ejemplo 2 anterior) hasta obtener la solución completa. A continuación se enfría la mezcla y se hace alcalina con solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua y se seca. A continuación se cristaliza en etanol y así se obtiene 3-metilamino-1-metil-6-nitro-4-quinolona, en forma de agujas oscuras, punto de fusión 289-291°C.

EJEMPLO 8.

20. Se hierve durante 90 minutos, sometida a reflujo, una mezcla de 6 partes de 3-acetamido-1-etil-6-nitro-4-quinolona (ver ejemplo 4 anterior), 8 partes de agua y 4,75 partes de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se enfría la mezcla y se hace básica con solución de sosa cáustica. El sólido precipitado se recoge y se cristaliza en dimetil formamida, dando 3-amino-1-etil-6-nitro-4-quinolona, punto de fusión 294°C. con descomposición.

EJEMPLO 9.

30. Del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 7, pero usando 3-acetamido-1:2-dimetil-6-nitro-4-quinolona (ver ejemplo 5) se obtiene 3-amino-1:2-dimetil-6-nitro-4-



240838

quinolona, que cristaliza en dimetil formamida, en forma de agujas rojas, punto de fusión 285°C.

EJEMPLO 10.

5. Durante 10 minutos se hierve, sometida a reflujo, una mezcla de 0,5 parte de 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona y 5 partes de ácido fórmico al 98%. La mezcla se enfría y se filtra, y el residuo se cristaliza en β -etoxietanol, dando 3-formamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona en forma de agujas amarillas, punto de fusión 311°C. con descomposición.
- 10.

EJEMPLO 11.

15. A una solución de 1,4 partes de 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona en 85 partes de piridina seca, se añaden 1,83 partes de cloruro de benzoilo. La mezcla se deja reposar durante algún tiempo, y el sólido formado se recoge y cristaliza en clorobenceno, obteniéndose 3-benzamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona, punto de fusión 260-262°C.

EJEMPLO 12.

20. A una mezcla de 2 partes de 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona y 100 partes de piridina seca, se añaden 4,7 partes de cloruro de p-acetamidobencenosulfonilo y la mezcla se deja reposar durante 90 minutos; luego se vierte en 800 partes de agua y el sólido precipitado se recoge y se lava con agua y metanol. A continuación se disuelve en solución diluida y caliente de hidróxido sódico, y vuelve a precipitarse con ácido. El precipitado así obtenido, se recoge, se seca y cristaliza en dimetil formamida, dando 3-^{p-}acetamidobencenosulfamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona, punto de fusión 336°C. con descomposición.
- 25.
- 30.



240838

5. La 3-p-aminobencenosulfamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona, se prepara de la misma, como sigue: Se hierve sometida a reflujo, durante 3 horas, una mezcla de una parte de 3-p-acetamidobencenosulfamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona, 9 partes de agua y 1 parte de líquido cáustico, dando una solución rojo oscura que se filtra para separar el material insoluble. La acidificación del filtrado con ácido acético, proporciona un precipitado que se recoge y se cristaliza en ácido acético diluído. Así se obtiene 10. 3-p-aminobencenosulfamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona, punto de fusión 265-267°C.

EJEMPLO 13.

15. Durante 20 minutos se hierve sometida a reflujo una mezcla de 2,6 partes de cloruro de 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona, 1,5 partes de benzoil-cianamida y 25 partes de etanol. La mezcla se filtra en caliente, y el residuo se agita con 100 partes de ácido clorhídrico diluído y frío. Luego vuelve a suspenderse en 100 partes de agua y la mezcla se alcaliniza con solución acuosa de 20. hidróxido sódico. El sólido precipitado se recoge, se lava con agua hasta eliminar el álcali y a continuación se lava con metanol y se cristaliza en dimetil formamida. Así se obtiene 3-(N₃-benzoilguanidina-N₁)-1-metil-6-nitro-4-quinolona en forma de pequeñas agujas amarillas, 25. punto de fusión 280°C. con descomposición.

N O T A

30. 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

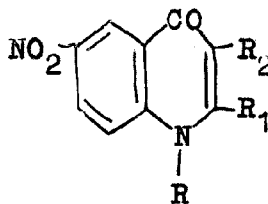
20 MAR 1966



240838

5. en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con fecha 22 de marzo de 1957, nº 9.432 acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizados porque éstos son de la fórmula



15. en la que R, representa un radical alquílico o alkenílico, opcionalmente sustituido; R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburado, opcionalmente sustituido, y R₂ representa un grupo amino o un grupo amino-sustituido, y sus sales.

20. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque R representa los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, β-hidroxietilo y alilo.

25. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque R₁ representa un radical alquilo, por ejemplo el radical metilo.

20 M

240838



4^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque R_2 representa los radicales alquilamino, dialkilamino, aralkilamino, arilamino, acilamino, sulfonilamino, alcoxicarbonilamino, uréido y guanidino, opcionalmente sustituidos, por ejemplo los radicales metilamino, dimetilamino, formilamino, acetilamino, benzoilamino, p-aminobencenosulfonamino, etoxycarbonilamino y benzoilguanidino.

5. 5^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque los derivados de quinolona son sales de los derivados de quinolona; de la fórmula indicada en la reivindicación 1^a, -con ácidos atóxicos y farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de ésta con los ácidos inorgánicos corrientes, por ejemplo con ácido clorhídrico.

15. 6^a.- Procedimiento, de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado por permitir la obtención de los compuestos 3-amino-1-metil-6-nitro-4-quinolona; 3-formamido-1-metil-6-nitro-4-quinolona; 3-dimetilamino-1-metil-6-nitro-4-quinolona; 3-amino-1:2-dimetil-6-nitro-4-quinolona; y 3-acetamido-1:2-dimetil-6-nitro-4-quinolona.

20. 7^a.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado por permitir la obtención de los derivados nuevos de quinolona especificados en las reivindicaciones 1^a a 6^a, -en los que R_2 representa un grupo amino-, y que comprende la hidrólisis de los derivados de quinolona correspondientes en los que R_2 representa un grupo acilamino.

25. 8^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 7^a, caracterizado porque la hidrólisis se

30.

2408328



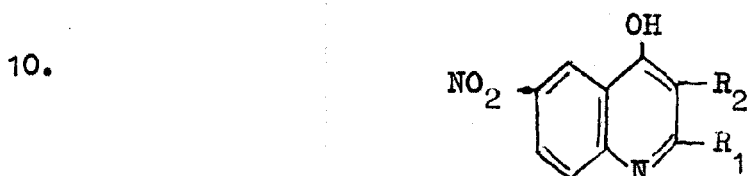
realiza calentando las acilaminoquinolonas en un medio ácido mineral, por ejemplo en un medio ácido clorhídrico acuoso.

5. 9ª.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado por permitir la obtención de las nuevas quinolonas especificadas en las reivindicaciones 1ª a 6ª, en las que R_2 representa un grupo aminosustituído, no perjudicado prácticamente por las condiciones de nitración -por ejemplo un grupo acil amino o dialkilamino- y que comprende la nitración de las quinolonas correspondientes en las que la posición 6 del anillo quinolónico no está sustituida.
10. 10ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 9ª, caracterizado porque la nitración se realiza empleando una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura de 0 a 100°C.
15. 11ª.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado por permitir la obtención de las nuevas quinolonas especificadas en las reivindicaciones 1ª a 6ª, en las que R_2 representa el grupo amino, y por comprender el someter las quinolonas correspondientes -en las que la posición 3 no está sustituida por un derivado adecuado del grupo carboxi, por ejemplo los grupos carbamilo y azido carbonilo- a uno u otro de los procedimientos conocidos en la técnica con el nombre de reacciones Hofmann y Curtius.
20. 12ª.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado por permitir la obtención de las nuevas quinolonas especificadas en las reivindicaciones 1ª a 6ª, en las que R_2 representa un grupo
- 25.
- 30.

240838²⁰
5 CENTIMOS
6
ESPANIAL POSTA

alcoxicarbonilamino y por comprender el someter las 3-azidocarbonilquinolonas correspondientes a la descomposición térmica en presencia de un alcohol.

5. 13^a.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado por permitir la obtención de los nuevos derivados de quinolonas especificados en las reivindicaciones 1^a a 6^a y que comprende la alquilación de derivados de 4-hidroxiquinolina de la fórmula



15. en la que R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1^a,

20. 14^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 13^a, caracterizado porque la alquilación se realiza por interacción de los derivados de quinolina mencionados, con esteres de alcoholes de la fórmula ROH en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1^a.

25. 15^a.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado porque las composiciones para el control del desarrollo bacteriano y para el tratamiento y la profilaxis de infecciones bacterianas, contienen como componente activo o como uno de los componentes activos, uno por lo menos de los derivados de quinolona especificados en las reivindicaciones 1^a a 6^a.

240838



16^a.- Procedimiento, de obtención de nuevos derivados de quinolona, caracterizado porque las composiciones según lo especificado en la reivindicación 15^a, contienen otros agentes terapéuticos.

5. 17^a.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de quinolona; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 MAR. 1958

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. GOMEZ ACEBO Y MODELL
P. R.