

357235



Memoria descriptiva

11/4 SEP 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

~~sociedad de nacionalidad~~ sociedad francesa de responsabilidad limitada

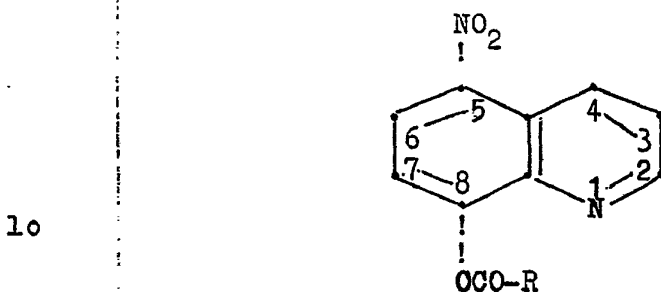
con domicilio en 16 rue Kléber, 92 Issy-les-Moulineaux, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES FUROICOS" (Clase Internacional C07d A61k)



Esta invención se refiere a nuevos ésteres furoicos de la 5-nitro quinolina y a métodos de preparación de los mismos.

5 Los ésteres objeto de la invención pueden representarse por la fórmula general:



en la que: R representa un radical furoico, eventualmente sustituido por un grupo nitro o un halógeno.

15 Los compuestos objeto de la invención poseen interesantes propiedades biológicas y terapéuticas y baja toxicidad. Pueden utilizarse, entre otras cosas, como bacteriostáticos, bactericidas, antifúngicos, amebicidas, tricomonacidas y antihelmínticos.

20 Los compuestos objeto de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar el cloruro de furoilo apropiado en ligero exceso con la 5-nitro 8-hidroxi quinolina.

A continuación se dan unos cuantos ejemplos de la preparación de algunos de los compuestos objeto de la invención.

25 ÉJEMPLO 1

5-nitro 8-(α -furoxi) quinolina

30 Se disuelven 190 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinolina en 1,5 lt. de piridina. La solución se enfría aproximadamente a 0°C y se añaden 137 g. de cloruro de alfa-fu-



roílo con agitación constante para impedir que la temperatura de la masa de reacción se eleve por encima de 5°C.

Se continúa la agitación durante toda una noche. Se vierte la masa de reacción en 7,5 lt. de agua y se agita durante
5 treinta minutos. Se decanta el producto y se lava con una solución acuosa al 5% de carbonato sódico, y luego con agua.

Después de secar, el producto se cristaliza a partir de acetato de etilo. Se obtiene, con un rendimiento
10 to de 77%, un producto cristalino, poco soluble en agua y éter etílico, soluble en piridina, acetona y cloroformo. Punto de fusión: 178-179°C.

El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula: $C_{14}H_8N_2O_5$.

15 Ejemplo 2

5-nitro- 8-(5'-nitrofuroxi) quinolina

Se tratan 190 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinolina en las condiciones del Ejemplo 1, con 182 g. de cloruro
20 de 5-nitro furoílo. Se obtiene, con un rendimiento de 73% un producto cristalino, poco soluble en agua y éter etílico, soluble en piridina, acetona y cloroformo. Punto de fusión: 148-150°C.

El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula: $C_{14}H_7O_7N_3$.

25 Ejemplo 3

5-nitro 8-(5'-bromofuroxi) quinolina

Se tratan 190 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinolina en las condiciones del Ejemplo 1, con 216 g. de cloruro de
30



5-bromo furoílo. Se obtiene, con un rendimiento de 81%, un producto cristalino, poco soluble en agua y éter etílico, soluble en piridina, acetona y cloroformo. Punto de fusión: 161°C.

5 El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula : $C_{14}H_7O_5N_2Br$.

Ejemplo 4

5-nitro 8-(5'-clorofuroxi) quinolina

10 Se tratan 190 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinolina en las condiciones del Ejemplo 1, con 171 g. de cloruro de 5-cloro furoílo. Se obtiene, con un rendimiento de 84% un producto cristalino, poco soluble en agua y éter etílico, soluble en piridina, acetona y cloroformo.

15 El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula: $C_{14}H_7O_5N_2Cl$.

TOXICIDAD

20 Estos compuestos tienen generalmente una baja toxicidad. El más tóxico es el compuesto del ejemplo 2, con dosis letal media por boca de 1,4 g/kg en ratones, y el menos tóxico el compuesto del ejemplo 3: a 5 g/kg se produce sólo un 20% de muertes al cabo de ocho días.

ACTIVIDAD BACTERIOSTÁTICA

25 La acción bacteriostática se ha determinado por la técnica de dilución en caldo de gelosa sobre 11 cepas de bacterias, y los resultados se dan en la tabla siguiente, en la que los compuestos se nombran por el número del ejemplo correspondiente. Las dosis bacteriostáticas se ex-
30



presan en μ /ml.

	Bacterias	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
5	Staphylococcus aureus Oxford	30	10	30	12
	Staphylococcus aureus H.B.	45	7	30	12
10	Micrococcus pyogenes UC 1125	40	7	25	10
	Streptococcus faecalis Atcc 9790	30	12	25	20
	Escherichia coli L. 416	15	5	15	15
	Escherichia coli nº 11	15	7	25	15
15	Escherichia coli nº 21	25	7	25	10
	Klebsiella pneumoniae L.444	25	4	20	10
	Proteus vulgaris X 19	40	25	70	25
20	Aerobacter aerogenes	70	15	40	20
	Pseudomonas aeruginosa L 414	500	100	300	200

PRESENTACION

25 Estos compuestos pueden incorporarse a cualquier fórmula usual adecuada para uso terapéutico. Como ejemplo de presentación puede citarse la fórmula siguiente, para capsulas de gelatina:

- compuesto del ejemplo 2 0,100 g.
- 30 -lactosa 0,050 g.



para una capsula de gelatina.

Las dosis a utilizar van desde 0,50 g a 1 g/día.

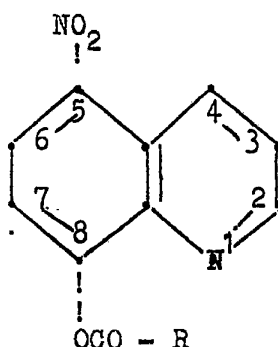
Para uso externo, estos compuestos pueden incorporarse a cremas o similares, a dosis comprendidas aproximadamente entre 0,01 g. y 5 g. por 100 g. de droga.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 14 de Agosto de 1.967, con el número 37.268/67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para la preparación de nuevos ésteres furoicos de la fórmula:



en la que R representa un radical furoico, eventualmente sustituido por un grupo nitro o un halógeno, que consiste en hacer reaccionar el cloruro de furoilo apropiado, en ligero exceso, con la 5-nitroquinolina.



2º.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinolina se hace reaccionar con cloruro de alfa-furoilo.

5 3º.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinolina se hace reaccionar con cloruro de 5-nitro furoilo.

4º.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinolina se hace reaccionar con cloruro de 5-bromo furoilo.

10 5º.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinolina se hace reaccionar con cloruro de 5-cloro furoilo.

6º.- Un procedimiento para la preparación de nuevos esteres furoicos.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 14 SEP. 1968
P. A.

Alberto de Elzabur
For Forer.