

357 236

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

~~entidad de responsabilidad~~ sociedad francesa de responsabilidad
limitada
con domicilio en 16 rue Kléber, Issy-les-Moulineaux, Francia.

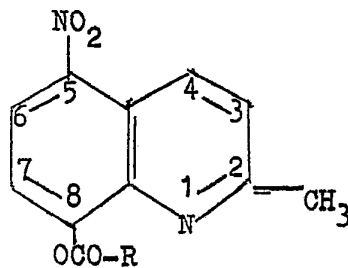
por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DERI
VADOS DE LA NITROQUINALDINA"

(Clase Internacional A61k C07d).



Esta invención se refiere a nuevos ésteres derivados de la nitro-quinaldina y a métodos de prepararlos.

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



en la que:R representa, bien sea un radical alcohilo alifático, recto o ramificado, sustituido o no, o bien un radical cíclico, aril-aromático, aril-alcohilo, o heterocíclico, sustituido o no.

Los compuestos objeto de la invención poseen interesantes propiedades biológicas y terapéuticas y baja toxicidad. Tienen utilidad, entre otras cosas, como bacteriostáticos, bactericidas, anti-fúngicos, amebicidas, tricomonacidas, antihelmínticos e insecticidas.

Los compuestos objeto de la invención pueden prepararse por reacción del cloruro de ácido apropiado en ligero exceso con la nitroquinaldina.

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

EJEMPLO 1

5-nitro 8-acetoxi quinaldina

204 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se disuelven en 1,8 lt. de piridina. Se añaden, con agitación, 84 g. de cloruro de acetilo. Se enfría la solución a unos

13 SEP



0°C y luego se añade cloruro de acetilo gota a gota, bajo agitación y con enfriamiento. Después de enfriar, se vierte la masa de reacción en 7,5 lt. de agua y se agita durante treinta minutos. Se decanta el producto y se lava con una solución acuosa al 5% de carbonato sódico, y después con agua. Después de secar, el producto se cristaliza a partir de acetato de etilo. Se obtiene, con un rendimiento de 71%, un producto cristalino, poco soluble en agua y soluble en piridina, acetona y cloroformo.

El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula $C_{12}H_{10}O_4N_2$.

EJEMPLO 2

5-nitro 8-(p.nitrobenzoxi) quinaldina

204 g, de 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se disuelven en 1,8 lt. de piridina. Se añaden, con agitación, 195 g. de cloruro de p.nitrobenzoílo. Se calienta la solución en un baño de vapor durante una hora. Después de enfriar, se vierte la masa de reacción en 7,5 lt. de agua y se agita durante 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, se cristaliza el producto a partir de acetato de etilo. Se obtiene, con un rendimiento de 70%, un polvo cristalino, poco soluble en agua, y soluble en piridina y cloroformo.

El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula $C_{17}H_{11}N_3O_6$.

EJEMPLO 3

5-nitro 8-(α -furoxi) quinaldina

204 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se disuelven en 1,8 lt. de piridina. Se enfría la solución a unos 0°C y se añaden 137 g. de cloruro de alfa-furoílo, con agitación constante para evitar que la temperatura de la



masa de reacción se eleve por encima de los 52°C. Se continúa la agitación durante toda la noche. Se vierte la masa de reacción en 7,5 lt. de agua y se agita durante 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, se cristaliza el producto a partir de acetato de etilo. Se obtiene, con un rendimiento de 82%, un producto cristalino, poco soluble en agua y en éter etílico, soluble en piridina, acetona y cloroformo.

El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula $C_{15}H_{10}N_2O_5$.

EJEMPLO 4

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

Utilizando el mismo método que en el ejemplo 3, se tratan 204 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinaldina con 219 g. de cloruro de 5-bromofuroílo. Se obtiene, con un rendimiento de 77%, la 5-nitro-8-(5'-bromofuróxi) quinaldina que funden a 137°C. El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula: $C_{15}H_9N_2O_5Br$.

EJEMPLO 5

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

Utilizando el mismo método que en el ejemplo 3, se tratan 204 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinaldina con 174 g. de cloruro de 5-clorofuroílo. Se obtiene, con un rendimiento de 81%, la 5-nitro 8-(5'-clorofuroxi) quinaldina. El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula: $C_{15}H_9N_2O_5Cl$.

EJEMPLO 6

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

Utilizando el mismo método que en el ejemplo 3,



5 se tratan 204 g. de 5-nitro 8-hidroxi quinaldina con 186g. de cloruro de 5-nitrofuroílo. Se obtiene, con un rendimiento de 76%, la 5-nitro 8-(5'-nitrofuroxi) quinaldina, que funde a 161°C. El análisis demuestra que su composición corresponde a la fórmula: $C_{15}H_9N_3O_7$.

TOXICIDAD

20 Estos compuestos tienen generalmente una baja toxicidad. El más tóxico es el compuesto del ejemplo 6, con dosis letal media por boca de 3,25 g/kg en ratones, y el menos tóxico el compuesto del ejemplo 4: a 5 g./kg no se produce la muerte después de 8 días.

ACTIVIDAD BACTERIOSTÁTICA

15 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 están expresadas en $\mu\text{g/ml}$.

15



Ejemplo Ejemplo Ejemplo Ejemplo

	Bacterias	3	4	5	6
	Staphylococcus aureus Oxford	30	25	25	12
5	Staphylococcus aureus H.B	40	17,5	25	11
	Micrococcus pyogenes UC 1125	30	17,5	11	11
	Streptococcus faecalis ATCC 9790	30	25	25	25
10	Escherichia coli L. 416	25	25	25	45
	Escherichia coli nº 11	25	150	45	60
	Escherichia coli nº 21	45	450	45	70
15	Klebsiella pneumoniae L.444	25	17,5	20	11
	Proteus vulgaris X 19	400	400	250	250
	Aerobacter aerogenes	300	250	70	70
20	Pseudomonas aeruginosa	500	400	300	500

PRESENTACION

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

- compuesto del ejemplo 6 0,100 g
- lactosa.....0,050 g

para una cápsula 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, con arreglo a dosis comprendidas entre aproximadamente 0,01 y 5 g por 100 g de droga.

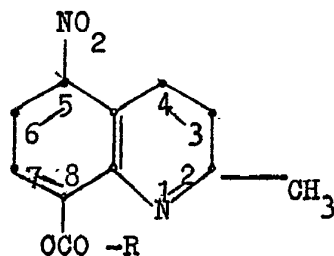
5 Esta solicitud que corresponde a la presentada, en Gran Bretaña, el 14 de Agosto de 1.967, bajo el Nº 37267/67 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

+ N O T A +

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

1.- Un procedimiento de preparación de nuevos ésteres derivados de la nitroquinaldina de fórmula:

15



20

en la que R representa, bien sea un radical alcohilo alifático, recto o ramificado, sustituido o no, o bien un radical cíclico, aril-aromático, aril-alcohilo, o heterocíclico,
25 sustituido o no, que consiste en reaccionar la 5-nitro - 8-hidroxi quinaldina sobre el cloruro de ácido apropiado.



2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se hace reaccionar con cloruro de acetilo.

5 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se hace reaccionar con cloruro de p.nitrobenzofilo.

4.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se hace reaccionar con cloruro de alfa-furofílo.

10 5.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se hace reaccionar con cloruro de 5-bromofurofílo.

15 6.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se hace reaccionar con cloruro de 5-clorofurofílo.

7.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 5-nitro 8-hidroxi quinaldina se hace reaccionar con cloruro de 5-nitrofurofílo.

20 8.- Un procedimiento de preparación de nuevos ésteres derivados de la nitroquinaldina.

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

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

25

Madrid,

13 SEP. 1968

P.A.

Alba