

4 1 8 3 3 1

P.- 55.221

1553/E



Memoria descriptiva

Int. Cl.:	C07 B // A01N
-----------	---------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad / ~~de nacionalidad~~ francesa

con domicilio en 35, Boulevard des Invalides, París-7^e,
Francia

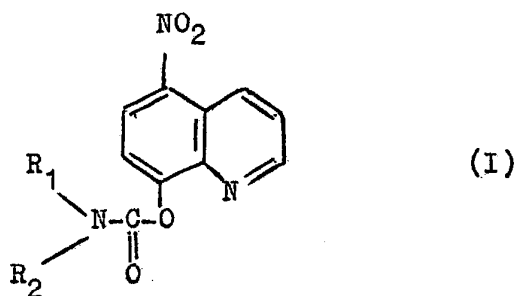
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
LA 5-NITROQUINOLEINA"

(Clase Internacional C07d)



El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 5-nitroquinoleína de fórmula I:

5



10

en la cual R_1 representa hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, R_2 representa bien un radical alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, no pudiendo representar R_2 un radical metilo cuando R_1 representa un átomo de hidrógeno; bien un radical alcoholoxicarbonilo en el cual el radical alcoholo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical acilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical alcoholilsulfonilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical arilsulfonilo que contiene de 6 a 8 átomos de carbono, bien un radical alcoholiltio en el cual el radical alcoholo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical feniltio, bien un radical cicloalcoholo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, bien el radical tetrahidrofurfurilo, o bien el radical (2-tienil)metilo.

15

20

25

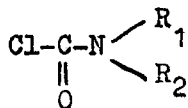
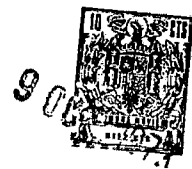


En los compuestos de fórmula I, R_1 representa principalmente un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo, R_2 representa principalmente un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, un radical metoxi
5 carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, acetilpropionilo, butinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo, metiltio, etiltio, propiltio, feniltio, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexi
10 lo.

Los compuestos I están dotados de interesantes propiedades fungicidas o biocidas que pueden ponerse de manifiesto principalmente por ensayos en *Alternaria oleracea*, *Alternaria solani*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium roseum*,
15 *Phytophthora infestans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*. Estos ensayos están descritos más adelante en la parte experimental.

Entre los compuestos I se pueden citar principalmente los compuestos de los ejemplos 1 a 11.

20 El procedimiento de preparación de los compuestos I está caracterizado porque se hace reaccionar la 5-nitro-8-hidroxiquinoleína en presencia de un agente básico con un cloruro de carbamoilo de fórmula:

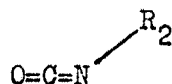


en la cual R_1 y R_2 tienen el significado antes citado.

5 El agente básico en presencia del cual se efectúa la condensación del cloruro de carbamilo con la 5-nitro-8-hidroxiquinoleína es principalmente trietilamina, piridina o hidruro de sodio.

10 Esta condensación se efectúa preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano.

El invento comprende también una variante del procedimiento de la invención para la preparación de los compuestos I para los cuales $\text{R}_1 = \text{H}$, caracterizada porque se hace reaccionar la 5-nitro-hidroxiquinoleína con un isocianato de fórmula:



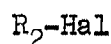
20 en la cual R_2 tiene el significado antes citado.

La condensación del isocianato con la 5-nitro-8-hidroxiquinoleína se efectúa preferiblemente en presencia de un agente básico tal como piridina o trietilamina; se trabaja ventajosamente en el seno de un disolvente orgánico tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano.

25



El invento considera aún otra variante del procedimiento del invento para la preparación de compuestos I para los cuales R_1 = metilo y R_2 = alcoholitio o feniltio, caracterizada porque se hace reaccionar la 5-nitro-8-(metilcarbamoiloxi)quinoleína en presencia de un agente básico con un halogenuro de fórmula:



en el cual R_2 representa un radical alcoholitio o un radical feniltio y Hal representa un átomo de halógeno.

El agente básico en presencia del cual se hace reaccionar el halogenuro $R_2\text{Hal}$ con la 5-nitro-8-(metilcarbamoiloxi)quinoleína puede ser por ejemplo piridina o trietilamina.

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse para preparar composiciones fungicidas o biocidas que contienen como materia activa al menos un compuesto de fórmula I, al que se añaden, eventualmente uno o varios agentes pesticidas o uno o varios productos que influyen en el crecimiento de los hongos o de los microorganismos.

Estas composiciones pueden presentarse en forma de polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones que contienen principalmente, además de los principios activos, agentes tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos, polvos inertes tales como talco, arcillas, sílica



tos, kieselguhr, etc., un vehículo tal como agua, alcohol, hidrocarburos u otros disolventes orgánicos, un aceite mineral, animal o vegetal, etc.

5 Por ejemplo, para usos fungicidas, se utilizará un polvo humectable que contiene, en peso, 25% de 5-nitro-8-(n-butylcarbamoiloxi)quinoleína, 15% de Ekapersol "S" (producto de condensación del naftalensulfonato de sodio), 0,5% de Brécolane NVA (alcoholnaftalensulfonato de sodio), 34,5% de Zéosil 39 (sílice hidratada sintética, obtenida
10 por precipitación) y 25% de Vercoryl "S" (caolín coloidal).

Para usos biocidas, se utilizará, por ejemplo, un polvo humectable que contiene, en peso, 25% de 5-nitro-8-(N-metil-N-etiltio-carbamoiloxi)quinoleína, 10% de Ekapersol "S", 1% de Brécolane NVA, 5% de Zéosil 39 y 59% de
15 Vercoryl "S".

Dichas composiciones fungicidas contienen, en general, de 10 a 95%, en peso, de materia activa y dichas composiciones biocidas de 10 a 100%, en peso de materia activa.

20 La 5-nitro-8-hidroxiquinoleína ha sido descrita por Y.T.PRATT y N.L. DRAKE, Am. Soc. 82, 1155 (1960).

La 5-nitro-8-(N-metilcarbamoiloxi)quinoleína ha sido descrita en la patente francesa N° 2.088.061.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento:

25 Ejemplo 1 : 5-nitro-8-(di-metilcarbamoiloxi)quinoleína :



Se calienta a 60°C durante ocho horas una mezcla de 38 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína, 500 ml de dimetilformamida, 29 ml de trietilamina y 23 g de cloruro de dimetilcarbamoilo. Se vierte la mezcla reaccionante en agua helada y extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido de sodio y agua.

Se seca la fase orgánica y se evapora bajo presión reducida lo que produce 38 g de 5-nitro-8-(dimetilcarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido que funde a 154-155°C.

Análisis: $C_{12}H_{11}N_3O_4 = 261,23$
Calculado : C % 55,17 H% 4,24 N% 16,08
Encontrado: 55,1 4,4 15,9

15 Ejemplo 2 : 5-nitro-8-(isopropilcarbamoiloxi)quinoleína :

Se ponen en suspensión 38 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína en 100 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota 20,4 g de isocianato de isopropilo y se calienta a 65°C durante dos horas con agitación.

20 Se deja volver a la temperatura ambiente y se filtra. Se lava con tetrahidrofurano, y después con éter isopropílico y se seca.

Se obtienen así 31,2 g de 5-nitro-8-(isopropilcarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido que funde a 150°C.



Se puede recristalizar el producto en etanol.

Análisis : $C_{13}H_{13}N_3O_4 = 275,25$

Calculado : C % 56,72 H % 4,75 N % 15,26

Encontrado: 56,7 4,3 15,5

5 Ejemplo 3 : 5-nitro-8-(n-butylcarbamoiloxi)quinoleína :

Se ponen en suspensión 38 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína en 200 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de trietilamina. Se añaden gota a gota 40 g de isocianato de n-butilo y se calienta a reflujo durante cuarenta y ocho horas. Se evapora a presión reducida, se lava el residuo sólido con 100 ml de éter isopropílico y se seca, lo que produce 56 g de 5-nitro-8-(n-butylcarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido que funde a 135-136°C. Se puede recristalizar el producto en metanol.

15 Análisis : $C_{14}H_{15}N_3O_4 = 289,28$

Calculado : C % 58,12 H % 5,23 N % 14,52

Encontrado: 58,4 5,3 14,7

Ejemplo 4 : 5-nitro-8-(carbetoxicarbamoiloxi)quinoleína :

20 Se agitan a 20°C durante dieciseis horas una mezcla de 23 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína, 300 ml de tetrahidrofurano y 14,4 g de isocianato de etoxicarbonilo. Se filtra el producto ligero insoluble y luego se evapora a presión reducida. Se seca el precipitado y se obtienen 32 g de 5-nitro-8-(carbetoxicarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido que funde a 116-117°C. Se puede pu-

25



rificar por disolución en tetrahidrofureano y precipitación con éter isopropílico.

Análisis : $C_{13}H_{11}N_3O_6 = 305,24$

Calculado : C % 51,15 H % 3,63 N % 13,76

5 Encontrado: 51,2 4,3 14,2

Ejemplo 5 : 5-nitro-8-(N-carbetoxi-N-metilcarbamoiloxi)quinoleína :

10 Se mezclan 62 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína y 36 g de trietilamina en 1000 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota 55 g de cloruro de N-carbetoxi-N-metilcarbamoilo y 100 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante veinticuatro horas a temperatura ambiente, se filtra y evapora a presión reducida.

15 Se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido de sodio y después con agua.

Se seca la fase orgánica y se evapora a presión reducida.

20 Se recristaliza el residuo en etanol, lo que produce 90 g de 5-nitro-8-(N-carbetoxi-N-metilcarbamoiloxi)quinoleína en forma de un sólido que funde a 80-82°C. Se puede recristalizar el producto en etanol.

Análisis : $C_{14}H_{13}N_3O_6 = 319,26$

Calculado : C % 52,67 H % 4,10 N % 13,16

25 Encontrado: 53,0 4,1 13,1



Ejemplo 6 : 5-nitro-8-(tetrahydrofurfurilcarbamoiloxi)quinoleína :

Trabajando como en el ejemplo 3, pero a partir de 20 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína y 20 g de isocianato de tetrahydrofurfurilo y agitando a temperatura ambiente durante una noche, se obtienen 26,5 g de 5-nitro-8-(tetrahydrofurfurilcarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido que funde a 138°C.

Se puede purificar el producto obtenido por disolución en cloroformo y precipitación con hexano.

Análisis : $C_{15}H_{15}N_3O_5 = 317,29$
Calculado : C % 56,8 H % 4,7 N % 13,2
Encontrado: 56,9 4,8 13,4

Ejemplo 7 : 5-nitro-8-(ciclohexilcarbamoiloxi)quinoleína :

Trabajando como en el ejemplo 2, pero a partir de 28,5 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína y 22,3 g de isocianato de ciclohexilo y dejándolo diecisiete horas a la temperatura ambiente, se obtienen 24,1 g de 5-nitro-8-(ciclohexilcarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido que funde a 156°C. Se puede recrystalizar el producto en etanol.

Análisis : $C_{16}H_{17}N_3O_4 = 315,32$
Calculado : C % 60,94 N % 5,43 N % 13,32
Encontrado: 60,8 5,6 13,4

Ejemplo 8 : 5-nitro-8-(di-n-butylcarbamoiloxi)quinoleína:

A una solución de 76 g de 5-nitro-8-hidroxiquino



leína en 600 cm³ de dimetilformamida mantenida a 17°C, se añá
de progresivamente 17,2 g de hidruro de sodio al 55%. Se ca-
lienta con agitación a 80°C y se introducen gota a gota 96 g
de cloruro de di-n-butilcarbamoilo. Se prosigue el calenta-
5 miento durante cincuenta horas, y después se agita durante
sesenta horas a la temperatura ambiente.

Se vierte la mezcla reaccionante en agua helada y
se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica
con una solución acuosa de sosa normal y con agua, se seca
10 y luego se evapora el disolvente.

Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice elu-
yendo con la mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo
(9-1), y se obtienen 51 g de un aceite amarillo que crista-
liza en éter de petróleo. Se obtienen 30,5 g de 5-nitro-8-
15 -(di-n-butilcarbamoiloxi)quinoleína, que funde a 68°C.

Análisis : C₁₈H₂₃N₃O₄ = 345,38

Calculado : C % 62,58 H % 6,71 N % 12,17

Encontrado: 62,3 6,4 12,0

Ejemplo 9 : 5-nitro-8-(N-metil-N-acetilcarbamoiloxi)quino-
20 leína :

Trabajando como en el ejemplo 5, pero a partir de
19 g de 5-nitro-8-hidroxiquinoleína, 10,1 g de trietilamina
y 13,5 g de cloruro de N-metil-N-acetilcarbamoilo, se obtie-
nen después de recristalización en etanol, 21 g de 5-nitro-
25 -8-(N-metil-N-acetilcarbamoiloxi)quinoleína sólida que fun



de a 139°C.

Análisis : $C_{13}H_{11}N_3O_5 = 289,24$

Calculado : C % 53,98 H % 3,83 N % 14,53

Encontrado: 54,0 4,0 14,4

5 Ejemplo 10 : 5-nitro-8-(N-metil-N-etiltiocarbamoiloxi)quinoleína :

En una mezcla de 45 g de dietildisulfuro y 450 ml de cloruro de metileno, se introducen gota a gota a -40°C, 50 g de cloruro de sulfurilo.

10 Se añade luego a -40°C una solución de 41,5 g de 5-nitro-8-(metilcarbamoiloxi)quinoleína (preparada según la patente francesa N° 2.088.061) en 235 ml de piridina. Se deja volver a la temperatura ambiente, y luego se vierte en una mezcla de agua helada, ácido clorhídrico y cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y evapora a presión reducida. Se disuelve el precipitado obtenido en éter isopropílico y se precipita con hexano. Se recristaliza el producto en etanol. Se obtienen así 21,6 g de 5-nitro-8-(N-metil-N-etiltiocarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido que funde a 98°C.

15

Análisis : $C_{13}H_{13}N_3O_4S = 307,32$

Calculado : C % 50,81 H % 4,26 N % 13,67 S % 10,43

Encontrado: 50,8 4,1 14,0 10,7

20

Ejemplo 11 : 5-nitro-8-(N-metil-N-feniltiocarbamoiloxi)quinoleína :



Trabajando como en el ejemplo 10, pero a partir de 33 g de difenildisulfuro y 22,8 g de cloruro de sulfuro, se obtienen 48 g de 5-nitro-8-(N-metil-N-feniltiocarbamoiloxi)quinoleína en forma de un producto sólido de color ocre que funde a 88°C.

Este producto se puede purificar en éter.

Análisis : $C_{17}H_{13}N_3O_5S = 355,36$

Calculado: C % 57,47 H % 3,68 N % 11,82 S % 9,02

Encontrado: 57,5 3,7 11,8 9,3

10 Ejemplo 12 : Estudio de la actividad fungicida de la 5-nitro-8-(n-butylcarbamoiloxi)quinoleína (Compuesto A), de la 5-nitro-8-(N-metil-N-acetilcarbamoiloxi)quinoleína (Compuesto B), de la 5-nitro-8-(carbetoxicarbamoiloxi)quinoleína (Compuesto C) y de la 5-nitro-8-(N-metil-N-feniltiocarbamoiloxi)quinoleína (Compuesto F) :

15 A) Ensayo en alternaria oleracea (o alternaria solani) :

Se estudia la germinación de esporas de Alternaria en presencia de una suspensión acuosa del producto a ensayar.

20 Se mezcla 1 cm³ de suspensión acuosa del producto y 1 cm³ de suspensión de esporas.

Las concentraciones de las suspensiones acuosas de los productos a ensayar son variables, pudiendo variar desde 75 a 1 p.p.m. de materia activa.

25 Las suspensiones de esporas se realizan en el agua



de germinación se ajustan a 100.000 esporas/cm³.

El agua de germinación se prepara de la manera siguiente:

5 Se mezclan 10 g de glucosa, 20 mg de citrato de potasio y agua en cantidad suficiente para obtener un peso total de 1.000 g. A 950 g de esta solución, se añaden 50 cm³ de la solución siguiente:

20 g de glucosa, 6 g de peptona pancreática, 1 g de extracto de levadura, 4 g líquido de macerado de maíz; 0,5 g de cloruro de sodio, 1 g de fosfato monopotásico, 0,5 g de sulfato de magnesio, 10 mg de sulfato ferroso y agua en cantidad suficiente para obtener 1000 g.

15 Se depositan algunas gotas de diferentes suspensiones (esporas + producto) sobre láminas de Ranvier en cámaras húmedas, estas láminas se someten entonces a 20°C durante veinticuatro horas.

Se utilizan 4 láminas por concentración y por producto.

20 Al cabo de veinticuatro horas se fijan los cultivos en azul Algodón (0,5 g de azul Algodón y 30 g de ácido láctico).

El control se realiza por recuento de las esporas germinadas y no germinadas.

25 Los resultados se expresan en porcentaje de eficacia. Se efectúan en paralelo ensayos con "manèbe" (eti



len-bis-ditiocarbamato de manganeso).

Los resultados experimentales obtenidos están resumidos en las tablas siguientes:

5

Alternaria solani

10

p.p.m. de materia activa.	75	50	25	10	1
Compuesto A	100	100	100	100	100
"Manèbe"	100	90	80	20	0

Alternaria solani

15

p.p.m. de materia activa	10	5	2,5
Compuesto B		100	0
"Manèbe"	100	0	

20

Alternaria oleracea

25

p.p.m. de materia activa	40	20	10	5	2,5
Compuesto C			100	80	70
"Manèbe"	100	50	0		

3.10.73



Alternaria solani

p.p.m de materia activa	10	5	2,5	1
Compuesto F	100	100	100	0
"Manèbe"	100	50	0	

5

Conclusión : Los compuestos A, B, C y F están dotados de una buena actividad fungicida para Alternaria. Esta actividad es superior a la de "manébe".

10

B) Ensayo en Botrytis cinerea :

Se estudia el desarrollo de esporas de Botrytis en un medio nutritivo líquido enriquecido con el producto a ensayar.

15

Se mezclan 4 cm³ del medio nutritivo líquido, 0,5 cm³ de suspensión del producto a ensayar y 0,5 cm³ de suspensión de esporas.

20

Se prepara el medio nutritivo de la manera siguiente: se mezclan 15 g de harina de avena, 5 g de cloruro de sodio, y 1.000 g de agua, repartida en tubos y esterilizada a 120°C.

Las concentraciones de los productos a ensayar varían entre 20 y 2,5 p.p.m.

25

Las suspensiones de esporas se realizan en jugo de zanahoria y se ajustan a 200.000 esporas/cm³.



El control se efectúa después de 6 días de almacenamiento en estufa a 24°C. La actividad fungicida se observa en función del desarrollo del hongo con relación al testigo no tratado.

5 Los resultados se expresan en porcentaje de eficacia.

Se efectúan, en paralelo, ensayos con "manébe"

Los resultados experimentales obtenidos se resumen en las tablas siguientes:

10

Botrytis cinerea

15

p.p.m. de materia activa	10	5	2,5
Compuesto A	100	90	0
"Manébe"	100	0	

20

Botrytis cinerea

25

p.p.m. de materia activa	20	10	5	2,5
Compuesto B	100	90	60	0
"Manébe"	100	0		



Botrytis cinerea

5

p.p.m. de materia activa	20	10	5	2,5
Compuesto C			100	30
"Manébe"	100	0		

10

Botrytis cinerea

15

p.p.m. de materia activa	20	10	5	2,5
Compuesto F	100	75	50	0
"Manébe"	100	0		

20

Conclusión : Los compuestos A, B, C y F están dotados de una excelente actividad fungicida para Botrytis. Esta actividad es superior a la del "manébe".

C) Ensayo en Fusarium roseum :

25

Se estudia el desarrollo de un hongo proceden

3.10.73.



te de esporas en medio nutritivo gelificado anadiéndoles el compuesto objeto de estudio.

Una suspensión del compuesto objeto de estudio, en agua estéril, se introduce en el medio gelificado nutritivo (Malta acidificada) en la proporción de 5 cm³ de suspensión por cada 45 cm³ de medio.

La mezcla se reparte en forma estéril en dos botes de Pétri. Después de solidificación, se colocan 4 pastillas de celulosa enriquecidas con una gota de suspensión de esporas en cuatro puntos en el bote de Pétri.

Se utiliza una suspensión de esporas de *Fusarium roseum* a razón de 200.000 esporas por cm³, en agua estéril.

El control se efectúa al cabo de siete días midiendo 8 colonias repartidas en 2 botes.

El diámetro medio de las colonias sirve de criterio con relación a un testigo contaminado no tratado. Los resultados experimentales expresados en porcentaje de eficacia, se resumen en las tablas siguientes:

20

p.p.m. de materia activa	50	25	10	5	1
Compuesto A	100	100	100	90	90

25



5

p.p.m. de materia activa	40	20	10
Compuesto B	100	90	0

10

p.p.m. de materia activa	40	20	10	5
Compuesto C	100	90	80	0

15

p.p.m. de materia activa	10	5	2,5
Compuesto F	100	100	0

20

Conclusión : En el ensayo utilizado los compuestos A, B, C y F están dotados de una excelente actividad fungicida frente al *Fusarium roseum*.

D) Ensayo en *Phytophthora infestans* :

25

Hojas de tomate Saint-Pierre mantenidas en supervivencia se tratan e inoculan depositando gotas de sus



pensión de conidias.

Se utilizan concentraciones de materia activa de 1.000, 500, 250, 125 y 62,5 p.p.m. de materia activa. Las hojas de tomate se depositan en botes de Pétri.

5 Los tratamientos se efectúan con micropulverizador en la proporción de 0,5 cm³ por superficie de bote de 100 mm de diámetro.

10 Para la infestación, se utiliza una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* en agua estéril, ajustada a 100.000 conidias/cm³. Se efectúa la contaminación en 4 puntos por hoja y se emplean 5 hojas por concentración.

15 Después de 5 días de almacenamiento a 18°C, la lectura se hace por recuento de las manchas de mildiu aparecidas en los puntos de inoculación.

Los resultados experimentales, expresados en porcentaje de eficacia, se resumen en las tablas siguientes:

20

p.p.m. materia activa	1 000	500	250	125	62,5
Compuesto A	75	90	15	5	0

25



5

p.p.m. de materia activa	1 000	500	250	125	62,5
Compuesto B		100	90	95	50

10

p.p.m. de materia activa	1 000	500	250	125	62,5
Compuesto C	100	85	55	50	

15

p.p.m. de materia activa	1 000	500	250	125	62,5
Compuesto F		100	68,7	68,7	

20

Conclusión : En el ensayo utilizado los compuestos A, B, C y F están dotados de una excelente actividad fungicida frente al phytophora infestans.



Ejemplo 14 : Estudio de la actividad biocida de la 5-nitro-8-(n-butylcarbamoiloxi)quinoleína (Compuesto A), de la 5-nitro-8-(N-carbetoxi-N-metilcarbamoiloxi)quinoleína (Compuesto D), de la 5-nitro-8-(N-metil-N-etiltiocarbamoiloxi)quinoleína (Compuesto E) :

A) Ensayo en Aerobacter aerogenes :

a) Actividad bacteriostática :

La inhibición del desarrollo de la bacteria en el medio nutritivo líquido, enriquecido con el producto experimental, permite medir la eficacia bacteriostática.

Se utiliza como medio nutritivo un caldo de carne líquido que se trata con una solución acuosa del producto objeto del estudio. El inóculo se prepara a razón de 1 cm³ de suspensión de cepas bacterianas en 10 cm³ de caldo. Se hacen 2 ensayos por concentración. El control se efectúa después de cuarenta y ocho horas de almacenamiento en estufa a 37°C. Consiste en evaluar el porcentaje de disminución de enfermedad bacteriana en comparación con un testigo contaminado no tratado.

b) Actividad bactericida :

A partir de los caldos de los ensayos a), que han servido para los ensayos bacteriostáticos, se siembra, en estrías, un caldo nutritivo gelificado, después de remojo del hilo sembrador en cada concentración realizada.



Después de cuarenta y ocho horas de almacenamiento a 37°C, se mide el porcentaje de disminución del desarrollo bacteriano con relación a un testigo no tratado.

5 Los resultados experimentales obtenidos se resumen en las tablas siguientes:

Compuesto A

10

p.p.m. de materia activa	75	50	25	10
Actividad bacteriostática			100	0
Actividad bactericida	100	100	50	0

15 B) Ensayo en Pseudomonasaeruginosa :

Los ensayos bacteriostáticos y bactericidas se efectúan de manera análoga a la utilizada para Aerobacter aerogenes.

20 Los resultados experimentales obtenidos se resumen en las tablas siguientes:

Compuesto A

25

p.p.m. de materia activa	300	200	100	75	50
Actividad bacteriostática			100	50	0
Actividad bactericida	100	100	100	0	



Compuesto D

5

p.p.m de ma- teria activa	50	25	10	5
Actividad bac- terioestática			100	0
Actividad bac- tericida	100	0		

Compuesto E

10

p.p.m. de ma- teria activa	100	50	10
Actividad bac- terioestática			100
Actividad bac- tericida	100	84	0

15

C) Estudio de la actividad bactericida en Aerobacter aerogenes (estudio en pasta de papel) :

La inhibición del crecimiento de la bacteria (aerobacter aerogenes) cultivada en un medio de pasta de papel al que se había añadido el principio activo, refleja la eficacia de este último.

Se utiliza pasta de papel (pasta mecánica) en suspensión acuosa al 12,5 g/L, a la que se había añadido cola de resina.

25

La contaminación de la pasta se efectúa con ayu



da de una suspensión de la bacteria, y después se deja en incubación durante veinte horas a 37°C. Se efectúa entonces una primera numeración por recuento de las colonias aparecidas.

5 Se introduce a continuación en tres muestras de la suspensión contaminada el principio activo objeto del ensayo a las concentraciones de 10,5 y 2,5 p.p.m., y luego se deja en estufa a 37°C.

10 En cada una de las tres muestras anteriores, se efectúan tomas una hora, cuatro horas y siete horas después de la adición del principio activo. Se siembran así nueve botes de Pétri que contienen un medio gelificado, que se lleva a la estufa a 37°C durante cuarenta y ocho horas. Se mide entonces el número de colonias apa-
15 recidas.

 Por comparación con ensayos similares hechos en ausencia del principio activo, se puede medir el porcentaje de eficacia antibacteriana corregida (EC) del producto objeto del ensayo que se calcula de la manera
20 siguiente:

$$EC = \frac{\% \text{ de disminución en tratado} + \% \text{ de aumento en testigo}}{100 + \% \text{ de aumento en testigo}} \times 100$$

25 La tabla siguiente resume los resultados experimentales obtenidos expresados en porcentaje de eficacia



antibacteriana corregida.

Compuesto A

5	p.p.m. de ma- teria activa	200	100	50	25	12,5
	1 H	15,7	0	1,7	18,7	0
	4 H	92,2	63,3	11,6	44,8	0
10	7 H	99,9	93	27,6	34,4	8,9

D) Conclusión : Los estudios anteriores permiten poner de manifiesto la actividad biocida de los compuestos A, D y E.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Francia, el 31 de Agosto de 1.972, bajo el Nº
72-30894, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

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

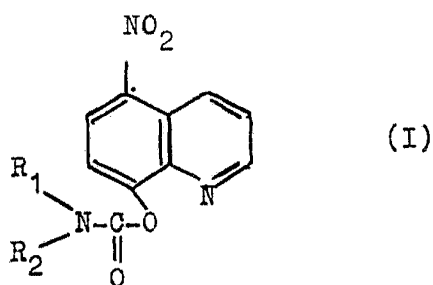
4.10.73.



los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 5-nitroquinoleína de fórmula I:

5



10

15

20

25

en la cual R_1 representa hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, R_2 representa bien un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, no pudiendo R_2 representar un radical metilo cuando R_1 representa un átomo de hidrógeno, bien un radical alcohiloxicarbonilo en el cual el radical alcohilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical acilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical alcohilsulfonilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical arilsulfonilo que contiene de 6 a 8 átomos de carbono, bien un radical alcohiltio en el cual el radical alcohilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bien un radical feniltio, bien un radical cicloalcohilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, bien el radical tetrahydrofurfurilo, bien el radical (2-tienil)metilo, ca

4.10.73.



racterizado porque se hace reaccionar la 5-nitro-8-hidroxi
quinoleína, en presencia de un agente básico, con cloru-
ro de carbamoilo de fórmula:



en la cual R_1 y R_2 tienen el significado antes citado.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
para la preparación de compuestos de fórmula 1 definidos
10 en la reivindicación 1^a, en los cuales $\text{R}_1 = \text{H}$, caracteri-
zado porque se hace reaccionar la 5-nitro-8-hidroxiquino
leína con un isocianato de fórmula:



15 en la cual R_2 tiene el significado dado en la reivindi-
cación 1^a.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a
para la preparación de compuestos de fórmula I, defini-
dos en la reivindicación 1^a en los cuales $\text{R}_1 =$ metilo
20 y $\text{R}_2 =$ alcoholitio o feniltio, caracterizado porque se
hace reaccionar la 5-nitro-8-(metilcarbamoiloxi)quinoleí-
na, en presencia de un agente básico, con un halogenuro
de fórmula



4.10.73

Key



en la cual R_2 representa un radical alcohílico o un radical fenílico y Hal representa un átomo de halógeno.

4ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 5-nitroquinoleína.

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

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

Madrid,

9 OCT. 1973

P.A.

Alberto G. Elizaburu
Por Poderes
Alta

MJP/-

4.10.73.

MJP