

1988

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA R.T.

entidad húngara, domiciliada en Tó u. 1-5.,
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR DERIVADOS DEL
ACIDO QUINOLIN-CARBOXILICO"

=====

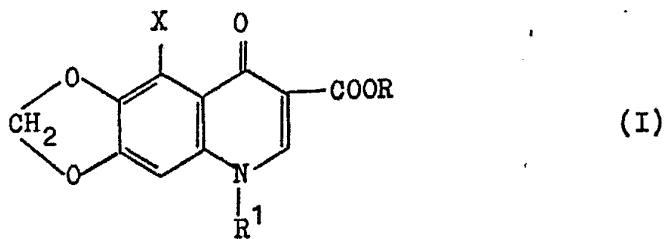
Inventores: Judit Frank, Zoltán Mészáros y Vera
Kovács geb. Mindler

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº
CI-1485 de fecha 25 junio 1974.

IND. 004 0075//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la fabricación de nuevos derivados del ácido quinolin-carboxílicos substituidos en la posición 5 de la fórmula general (I). - - - - -



5. En la fórmula general (I) - - - - -

X significa grupo nitro, amino, NH-acilo, NH-alquilo, N,N-diacilo, N,N-dialquilo y - - - - -

R y R¹ independientemente entre sí hidrógeno o grupo alquilo. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula general (I), así como sus sales, a las que se refiere igualmente la invención, presentan una intensa acción bacteriostática. - - - - -

15. Como sustancias iniciales en el procedimiento según la invención se utilizan el ácido oxolínico (ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxíli

co) o los compuestos conocidos como productos intermedios de la síntesis del ácido oxolínico (ácido 1,4-dihidro-4-oxo-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico y sus ésteres).-

5. En todo el mundo existe un gran interés en la fabricación de nuevos derivados farmacéuticamente activos del ácido oxolínico. Por este motivo han aparecido últimamente muchas publicaciones y patentes que se ocupan de este asunto. Todos estos procedimientos de fabricación tienen en común que se conserva la estructura del ácido N-alquilo-4-oxoquinolin-3-carboxílico y solamente varían los sustituyentes que se encuentran en la posición 6 y 7 en el anillo de quinolina. - - - - -

10. Según la patente francesa N° 2 054 503 se obtienen compuestos en los que la posición 6 y 7 está substituida por un anillo con 6 eslabones que contiene uno o dos átomos de oxígeno. - - - - -

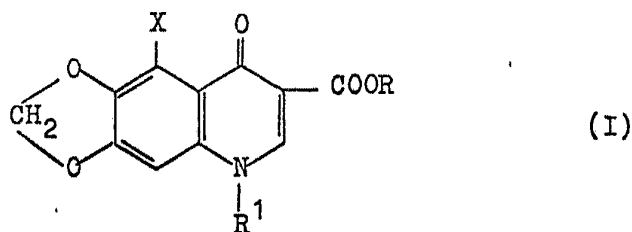
15. Según la patente francesa N° 2 013 519 los sustituyentes en la posición 6, 7 y 8 se eligen de tal manera que se configura un anillo de propileno de 7,8 ó 6,7, es decir, se fabrican 6,7- ó 7,8-ciclopentanquinolinas. - - - - -

20. En la solicitud de patente japonesa N° 73 11 118 se han descrito 5,6-tiazoloquinolinas. La solicitud de patente japonesa N° 72 20 627 se refiere a 6,7-etilendioxiquinolinas substituidas. - - - - -

25. Además de estas patentes citadas únicamente a tí-

5. tulo de ejemplo se informa también en numerosas publicaciones sobre la síntesis de compuestos de tipo parecido. De las publicaciones se desprende que hasta ahora no se ha conseguido fabricar ningún producto bacteriostático que alcance la acción del ácido oxolínico o la sobrepase. - - - - -

Se ha descubierto ahora que los nuevos derivados del ácido quinolin-carboxílico substituidos en la posición 5, de la fórmula general (I), - - - - -



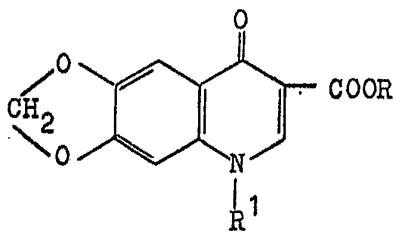
en donde - - - - -

10. X está en lugar de grupo nitro, amino, NH-acilo, NH-alquilo, N,N-diacilo o N,N-dialquilo y - - - - -

R y R¹ significan grupo de hidrógeno o grupo alquilo independientes entre sí, - - - - -

15. así como las sales de estos compuestos, poseen una excelente acción bacteriostática. - - - - -

Se ha descubierto, además, que los compuestos de la fórmula general (I), en donde el significado de X, R y R¹ es el mismo que arriba, pueden fabricarse porque compuestos de la fórmula general (II) - - - - -



(II)

5. en donde el significado de R y R¹ es el mismo que arriba, se nitruran, en caso deseado se reducen, en caso deseado se alcoholan en una etapa potestativa del procedimiento compuestos de la fórmula general (I) que contienen hidrógeno como sustituyente R¹ y/o en caso deseado se transforman compuestos de la fórmula general (I) que contienen un grupo alquilo como sustituyentes R en los ácidos carboxílicos correspondientes o en caso deseado se esterifican en una etapa potestativa del procedimiento ácidos carboxílicos de la
10. fórmula general (I) que contienen hidrógeno como sustituyente R y en caso deseado el producto obtenido se transforma en su sal o se extrae de su sal. - - - - -

15. Si X se encuentra en lugar del grupo NH-acilo o N,N-diacilo, el grupo acilo contiene preferentemente 4 átomos de carbono (por ejemplo grupo formilo, acetilo, n-butilo o i-butilo). - - - - -

20. Si X se encuentra en lugar del grupo NH-alquilo o N,N-dialquilo, los grupos alquilos son preferentemente grupos alquilos bajos, por ejemplo grupo metilo, etilo, propilo o i-butilo. - - - - -

Los grupos alquilos R ó R¹ contienen preferente-

mente cuatro átomos de carbono (por ejemplo grupo metilo, etilo, propilo, i-butilo). - - - - -

5. Los compuestos de la fórmula general (II) se nitruran preferentemente en un medio ácido en presencia de nitrato potásico a temperaturas bajas. - - - - -

10. El grupo nitro puede reducirse mediante hidrogenación catalítica, utilizándose preferentemente un catalizador de paladio-carbón activo. Además, puede trabajarse según la reducción de Bechamps o reducirse mediante el sistema de cinc y ácido clorhídrico. La reducción se lleva a cabo en un medio ácido, preferentemente en la presencia de ácido acético y ácido clorhídrico, a presión atmosférica o bajo presión. - - - - -

15. Si se efectúa la acilación del grupo amino se utilizarán los medios de acilación corrientes, preferentemente anhídridos de ácidos, en presencia de acetato sódico. - - -

20. La alcoholación se llevará a cabo con los medios corrientes de alcoholación, preferentemente con dimetilsulfato o trietilfosfato, en la presencia de aceptores de ácidos. El medio de alcoholación puede servir también simultáneamente como medio de reacción. - - - - -

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura más elevada, por ejemplo en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general (I) que contienen un grupo alquilo como sustituyente R se transforman en ácidos carboxílicos que contienen hidrógeno como sustituyente R preferentemente mediante saponificación en medio alcalino. - - - - -

Los ácidos carboxílicos de la fórmula general (I) que contienen hidrógeno como sustituyente R pueden transformarse en sus ésteres mediante los métodos conocidos de la esterificación. - - - - -

10. Como sales de los compuestos de la fórmula general (I) se utilizan las sales alcalinas (por ejemplo, sales sódicas y potásicas), las sales alcalinotérreas o las sales formadas con bases orgánicas (por ejemplo con aminas). La fabricación de las sales o la extracción de los compuestos de la fórmula general (I) de sus sales se efectúa de manera de por sí conocida. - - - - -

20. El más eficaz de los compuestos fabricados según la invención ha resultado ser el ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-amino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico ("ácido aminooxolínico"). Su acción es substancialmente más intensa que la del ácido nalidixico y llega aproximadamente a la del ácido oxolínico. Los resultados de los ensayos comparativos cuantitativos están detallados en la tabla que sigue a continuación. - - - - -

	Concentración inhi- bitoria mínima		en μ g/ml
Bacterias GRAM-nega- tivas	Acido amino-oxolí- nico		Acido na- lidixo
Proteus regretti	1,5		6
Escherichia coli K-12	0,7		3
Pseudomonas aeruginosa	12,5		50
Pseudomonas fluorescens	6		25
Salmonella typhi	0,7		3
Salmonella paratyphi B	1,5		6
Shigella flexneri	0,7		3
Streptococcus faecalis	12,5		50
Staphylococcus aureus	0,7		12,5
Corynebacterium michiganense	0,15		3
Bacillus subtilis	0,07		0,3
Bacillus cereus var. mycoides	0,15		0,3
Mycobacterium frieburgii	12,5		25

El "ácido amino-oxolínico" no es tóxico. En el ensayo de su toxicidad, una dosificación de 3000 mg/kg no produjo ninguna mortalidad dentro del plazo de 72 horas. -

- Los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales pueden utilizarse como sustancias activas en preparados de medicamentos en virtud de su acción bacteriostática. Los preparados de medicamentos se fabrican mezclando la sustancia activa con las sustancias portadoras o diluyentes corrientes, fisiológicamente tolerables, sólidas o líquidas, orgánicas o inorgánicas y añadiendo en caso deseado
- 5.
- 10.

do otros aditivos, y en su caso otras sustancias farmacológicamente activas. Los preparados de medicamentos se formulan mediante los modos de empleo corrientes, preferentemente como tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas con una película, grageas, grageas enterosolubles, píldoras, soluciones, suspensiones, granulados o premezclas. - - - - -

El procedimiento según la invención se explica más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, sin quedar restringido, sin embargo, a los mismos. - - - - -

10. Ejemplo 1

7,83 g (0,03 mol) de etil- π ,4-dihidro-4-oxo-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxilato se disuelven en 34,5 g (0,33 mol) de ácido sulfúrico concentrado. La solución se enfría a 0°C y luego se mezcla lentamente en pequeñas porciones con 3,70 g (0,031 mol) de nitrato potásico, y la temperatura de la mezcla de reacción no deberá pasar por encima de los 10°C. La reacción exotérmica se controla mediante refrigeración y mediante la regulación de la velocidad de adición. El adición dura aproximadamente 30 minutos. A continuación se agita todavía posteriormente la mezcla de reacción durante una hora por debajo de los 10°C, se calienta luego a la temperatura ambiente interior y se continúa agitando durante 10 horas más. Seguidamente se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de agua helada. El aceite originalmente rojo se descompone debido a la dilución en un polvo amarillo. Este último se separa mediante filtraje, se lava de modo neutro y se trata con alcohol. Se obtie

- nen 8,35 g (91%) de etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxilato como sustancia de color mcstaza, la cual todavía no se funde a los 360°C. También los cristales de color amarillo claro obtenidos por recristalización de dimetilformamida tienen un punto de fusión situado por encima de 360°C. - - - - -

Análisis elemental de $C_{13}H_{10}N_2O_7$ (M = 306,233)

Calculado, %	C 50,98	H 3,29	N 9,15
encontrado, %	C 50,49	H 3,31	N 9,30

10. Espectro infrarrojo (en KBr): 3155 (NH), 1702 (C=O éster), 1648 (C=O), 1558 (NO₂), 1270 y 1032 (C-O-C) cm⁻¹.

Ejemplo 2

15. 12,24 g (0,04 mol) de etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxilato se hidrogenan en una mezcla de 300 ml de ácido acético y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado en presencia de 2,4 g de paladio-carbón activo. Después de absorber la cantidad teórica de hidrógeno se suprime el catalizador y el filtrado se concentra por evaporación bajo vacío. El residuo sólido, amarillo, se absorbe en 100 ml de agua y se ajusta el valor pH de la suspensión a neutro mediante lejía de sosa diluída. La parte no disuelta se separa mediante filtrado y se lava con agua.
20. Se obtienen 9,6 g (85,5%) de un producto amarillo verdoso
25. que tampoco se funde a los 360°C. Después de la recristaliza

ción de dimetilformamida se obtiene el etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-amino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxilato en la forma de cristales de color arenoso. - - - - -

Análisis elemental de $C_{13}H_{12}N_2O_5$ (M = 276,251):

5.	Calculado, %	C 56,53	H 4,38	N 10,14
	encontrado, %	C 56,38	H 4,39	N 10,09.

Espectro infrarrojo (en KBr): 3470 y 3300 (NH_2), 3180 (NH), 1705 (C=O éster), 1665 (C=O), 1300, 1180 y 1072 (C-O-C) cm^{-1} .

10. Ejemplo 3

- a) 11,62 g (0,05 mol) de ácido 6,7-metilendioxi-4-quinolin-3-carboxílico se disuelven mediante agitación en 57 g (0,55 mol) de ácido sulfúrico concentrado. La solución se enfría a 0°C y se mezcla en porciones pequeñas con 5,55 g (0,01 mol) de nitrato potásico. Durante el adicionamiento la temperatura se mantiene por debajo de los 10°C, y después del adicionamiento la mezcla de reacción sigue agitándose todavía durante una hora a temperatura baja. A continuación se calienta la mezcla de reacción a la temperatura ambiente interior y se sigue agitando todavía durante 10 horas. El aceite rojo espeso que se obtiene se vierte en 500 ml de agua helada, y el producto nitrurado se descompone entonces en un polvo amarillo y puede separarse por filtrado. El producto se lava con agua y se trata con alcohol. Se ob

5. tienen 12,7 g (92,4%) de ácido 1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico amarillo, que tampoco se funden a 360°C. Después de la recristalización de dimetilformamida tampoco puede medirse un punto de fusión, debido a que el producto absorbe un mol de dimetilformamida y el aducto se descompone a 310°C. - - - - -

10. b) El ácido 1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico también puede fabricarse mediante la hidrólisis de etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxilato: - - - - -

15. 4,6 g (0,015 mol) de etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxilato se calientan en una mezcla de 100 ml de lejía de potasa al 5% y 15 ml de alcohol al 96% durante una hora en baño María en ebullición. A continuación se clarifica la mezcla de reacción con carbón activo y se filtra la misma. El filtrado se acidifica al pH 2 mediante ácido clorhídrico al 5%. El precipitado que se ha producido se separa mediante filtrado y se lava con agua. Se obtienen 3,2 g
20. (76,8%) de ácido 1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico, que no se funden todavía a los 380°C. En los ensayos de cromatografía de capas delgadas y en los ensayos espectroscópicos, el producto resulta ser idéntico al fabricado según el punto a). - -
25.

Análisis elemental de $C_{11}H_6N_2O_7$ (M = 278,180)

Calculado : C 47,49% H 2,17% N 10,08%
encontrado : C 47,33% H 2,27% N 10,03%

5. Espectro infrarrojo (en KBr): 1725 (C=O ácido), 1648
(C=O), 1150 (NO₂), 1270 y 1062
(C-O-C) cm⁻¹.

NMR (n-NaOD): 8,57 (1. s. 2H), 7,02 (1, s, 8H)
6,04 (2, s, O-CH₂-O) ppm.

Ejemplo 4

10. 2,76 g (0,01 mol) de etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-amino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxilato se calientan en una mezcla de 80 ml de lejía de potasa al 5% y 10 ml de alcohol durante una hora en baño María en ebullición. Hacia el final de la reacción se ha disuelto la totalidad de la sustancia. La solución se clarifica en caliente con carbón

15. activo, se succiona y se acidifica el pH 2 mediante ácido clorhídrico al 5%. El precipitado obtenido se separa mediante filtrado y se lava de manera neutra con agua. Se obtienen 2,3 g (92,8%) de ácido 1,4-dihidro-4-oxo-5-amino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico amarillo, que todavía no se funde a 360°C. - - - - -

20.

Análisis elemental de C₁₁H₈N₂O₅ (M = 248,197)

Calculado, %: C 53,23 H 3,25 N 11,29
encontrado, %: C 53,17 H 3,40 N 11,11

Espectro infrarrojo (en KBr): 3455, 3390 (NH₂) 3350 (NH),

1968 (C=O ácido), 1662 (C=O), 1292 y
1050 (C-O-C) cm^{-1} . - - - - -

NMR (n-NaOD): 8,42 (1, s, 2H), 6,58 (1, s, 8H), 5,96
(2, s, O-CH₂-O) ppm.

5. Ejemplo 5

52,24 g (0,2 mol) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico se disuelven bajo agitación en 230 g (2,2 mol) de ácido sulfúrico concentrado. La solución se calienta mientras tanto débilmente.

10. Al cabo de 50 minutos aproximadamente se obtiene una solución de color oscuro, viscosa y parecida al aceite. La misma se enfría a 0°C y se mezcla en pequeñas porciones con 30,3 g (0,3 mol) de nitrato potásico, regulándose la velocidad del adicionamiento de tal manera que la temperatura de

15. la mezcla de reacción no sobrepase los 10°C bajo refrigeración continua. A continuación, la mezcla de reacción sigue agitándose todavía a 5°C durante una hora, y luego a la temperatura ambiente interior durante 15 horas. La solución de

20. color rojo oscuro, en forma de aceite, se vierte en 2000 ml de agua helada. Después de una enérgica agitación, la sustancia se descompone en un polvo amarillo, el cual se filtra por succión y se lava con agua. Se obtienen 54,5 g (89%) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico, el cual se funde con descomposición a los 315°C. Después de la recristalización de dimetilformamida el punto de descomposición sube hasta los

25. 325°C. - - - - -

Análisis elemental para $C_{13}H_{10}N_2O_7$. (M = 306,233)

Calculado, %	C 50,98	H 3,29	N 9,15
encontrado, %	C 50,75	H 3,12	N 9,17

Espectro ultravioleta (etanol): máximos en 317 y 271 nm.

5. Espectro infrarrojo (en KBr): 1730 (C=O ácido), 1646 (C=O), 1558 (NO₂), 1278 y 1052 (C-O-C) cm⁻¹.

NMR (n-NaOD): 8,12 (1, s, 2H) 8, 10 (1, s, 8H), 6,55 (2, s, O-CH₂-O), 4,16 (2, q, CH₂), 1,41 (2, t, CH₃) ppm.

10. Ejemplo 6

- 21,44 g (0,07 mol) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-nitro-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico se ponen en suspensión en una mezcla de 525 ml de ácido acético y 175 ml de ácido clorhídrico concentrado, y luego se hidrogenan a presión atmosférica en la presencia de 4 g de paladio-carbón. Después de terminar la absorción del hidrógeno, la solución se filtra en 3000 ml de agua. El producto se precipita inmediatamente. Se separa mediante filtrado y se lava de manera neutra con agua. Se obtienen 16,6 g (86%) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-amino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico amarillo, el cual se descompone a los 292°C. El producto recristalizado de dimetilformamida forma cristales amarillos brillantes y se descompone a 292-294°C.

Análisis elemental de $C_{13}H_{12}N_2O_5$ (M = 276,251)

25. Calculado, %	C 56,52	H 4,38	N 10,14
encontrado, %	C 56,31	H 4,27	N 10,20.

Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 358, 277 y 264 nm.

Espectro infrarrojo (en KBr): 3475 y 3340 (NH₂), 1726
(C=O ácido), 1664 (C=O), 1310 y 1042
(C-O-C) cm⁻¹.

5. Espectro de masa: 276 (M, 100%), 258 (M-18, 5%), 232
(M-44, 22%), 231 (M-45, 12%), 218 (M-58,
1,5%), 204 (M-72, 13%), 203 (M-73, 20%).

Ejemplo 7

10. 5,52 g (0,02 mol) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-amino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico se ponen en suspensión en 60 ml de anhídrido acético y se mezclan con 1,6 g (0,02 mol) de acetato sódico anhidro. La mezcla se hierve durante 90 minutos en baño de aceite, por lo que se disuelve lentamente la substancia. A continuación se evapora el disolvente bajo vacío, el residuo se absorbe en 60 ml de agua y se deja en la nevera durante la noche. El día siguiente el producto se extrae por succión y se lava con agua. Se obtienen 6,32 g (99,4%) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-acetilamino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico en la forma de una substancia de color arenoso, la cual se descompone a 239°C. Después de la recristalización de ácido acético se obtienen cristales blancos, los cuales se descomponen a 242°C. - - - - -

25. Análisis elemental para C₁₅H₁₄N₂O₆ (M = 318,287)
- | | | | |
|----------------|---------|--------|--------|
| Calculado, %: | C 56,60 | H 4,43 | N 8,80 |
| encontrado, %: | C 56,52 | H 4,47 | N 8,72 |

Espectro ultravioleta (etanol): máximos en 338, 324 y 272 nm.

Espectro infrarrojo (en KBr): 1725 (C=O acetyl), 1712
(C=O ácido), 1648 (C=O), 1270, 1240 y
1040 (C-O-C) cm^{-1} .

5. NMR (n-NaOD): 8,38 (1, s, 2H), 6,89 (1, s, 8H) 6,15 (2, s, O-CH₂-O), 4,12 (2, q, N-CH₂) 2,25 (3, s, CO-CH₃), 1,40 (3, t, -CH₃) ppm.

Espectro de masa: 318 (M, 100%), 303 (M-15, 48%), 301 (M-17, 290%), 285 (M-33, 124%), 276 (M-42, 170%), 259 (M-59, 30%), 258 (M-60, 25%), 257 (M-61, 39%).

10.

Ejemplo 8

15. 5,52 g (0,02 mol) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-amino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico, 17,1 ml (0,1 mol) de trietilfosfato y 2,76 g (0,02 mol) de carbonato potásico se hierven bajo agitación durante una hora. A continuación se adicionan 200 ml de lejía de sosa al 10% y mediante un calentamiento de una hora en baño María en ebullición se hidroliza el éster originado en la reacción.

20. La mezcla se filtra en caliente y se acidifica al pH 3 mediante ácido clorhídrico semiconcentrado. El producto obtenido se separa mediante filtrado, se lava con agua y se trata con alcohol. Se obtienen 5 g de una mezcla de sustancias que se descompone a los 260°C. Esta última se pone en suspensión en 150 ml de cloroformo, disolviéndose el producto

25.

5. monoetilado. Se separa entonces el producto no disuelto, el cual es sustancia inicial no transformada. El filtrado se concentra por evaporación bajo vacío para el secado. Se obtienen 2,05 g (33,7%) de ácido N-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-etilamino-6,7-metilendioxiquinolin-3-carboxílico amarillo, el cual se funde a los 220°C, y el punto de fusión tampoco se altera después de la recristalización de alcohol absoluto. - - - - -

10. Análisis elemental de $C_{15}H_{16}N_2O_5$ (M = 304,305)
Calculado, %: C 59,21 H 5,30 N 9,20
encontrado, %: C 59,16 H 5,18 N 9,12

Espectro ultravioleta (etanol): máximos en 365 y 282 (infl.) nm.

15. Espectro infrarrojo (en KBr): 3275 (NH), 1715 (C=O ácido), 1648 (C=O), 1295 y 1060 (C-O-C) cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$): 15,2 (1, s (COOH)), 9,4 (1, b NH), 8,58 (1, s, 2H), 6,30 (1, s 8H), 6,05 (2, s, O-CH₂-O), 4,2 (2, q, -N-CH₂), 3,7 (2, q NH-CH₂) 1,53 (3, t, NCH₂-CH₃), 1,28 (3, t, NHCH₂-CH₃) ppm.

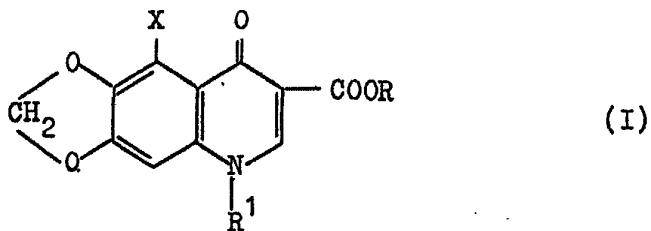
20. N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para fabricar derivados del áci

do quinolin-carboxílico, substituidos en la posición 5 de la fórmula general (I) -----

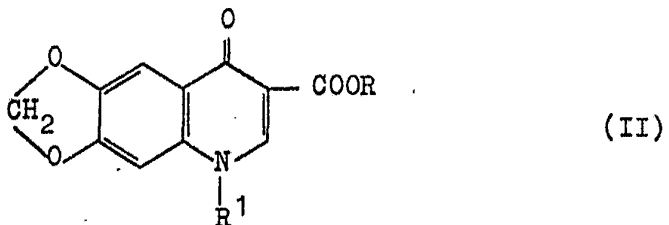


en donde -----

5. X significa grupo nitro, amino, NH-acilo, N,N-diacilo o NH-alquilo o N,N-dialquilo y -----

R y R¹ independientemente entre sí hidrógeno o grupo alquilo -----

10. así como para la fabricación de las sales de estos compuestos, caracterizado porque compuestos de la fórmula general (II) -----



15. en donde el significado de R y R¹ es el mismo que arriba, se nitruran, en caso deseado se reducen, en caso deseado se alcoholan en una etapa potestativa del procedimiento compuestos de la fórmula general (I) que contienen hidrógeno como substituyente R¹ y/o en caso deseado se transforman en una etapa potestativa del procedimiento los ésteres de la

5. fórmula general (I) que contienen un grupo alquilo como
substituyente R en los ácidos carboxílicos correspondientes
o en caso deseado se esterifican en una etapa potestativa
del procedimiento ácidos carboxílicos de la fórmula general
(I) que contienen hidrógeno como substituyente R, y en caso
deseado el producto obtenido se transforma en su sal o se
extrae de su sal. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la nitruración se efectúa en la presen-
cia de nitrato potásico a temperatura baja en un medio áci-
do. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la reducción se efectúa preferentemente
como hidrogenación catalítica o como reducción de Bechamps
o en un sistema de zinc y ácido clorhídrico. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, ca-
racterizado porque como catalizador se utiliza preferente-
mente paladio-carbón o platino. - - - - -

20. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 3 y
4, caracterizado porque la reducción se efectúa en un medio
ácido, preferentemente en la presencia de ácido acético. -

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la acilación se efectúa con un anhídri-
do de ácido. - - - - -

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la alcoholación se efectúa con dietilsulfato o trietilfosfato en presencia de un ligante de ácido en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. - - - -

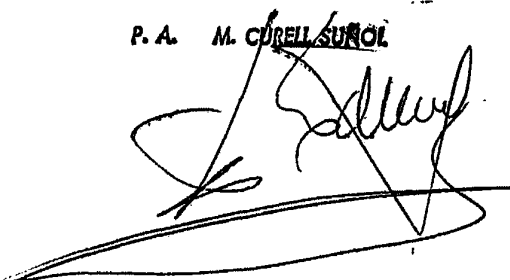
5. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis de los ésteres se efectúa en un medio alcalino. - - - - -

9.- "PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR DERIVADOS DEL ACIDO QUINOLIN-CARBOXILICO". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiuna hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 24 JUN. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.