



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	456.162	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	22 febrero 1.977	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
660.852	23.2.1976	Estados Unidos
758.331	14.1.1977	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE QUINOLINA.

71 SOLICITANTE (S)

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Wilmington, Delaware 19898 - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Kyu Tai Lee, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

Acido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilico y algunos de sus ésteres alquilam-  
noalquílicos, útiles en el tratamiento de las infecciones  
bacterianas en los mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados antibacteria-  
nos de quinolina.

Kaminsky, en la patente estadounidense 3.287.458,  
describe ácidos 6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-  
carboxílicos antibacterianos, sustituidos en la posición 1  
con alquilo inferior u otros diversos sustituyentes. El com-  
puesto donde este sustituyente es etilo es conocido común-  
mente como ácido oxolínico.

El ácido oxolínico es un agente antibacteriano muy  
eficaz pero se ha registrado una gran incidencia de efectos  
secundarios indeseables. Cox, Claire E., Delaware Medical  
Journal, Noviembre 1970, pág. 327 y Kershaw y Leigh (Journal  
of Antimicrobial Therapy 1, 311-315, 1975) han indicado que,  
debido a su toxicidad, "no debe ser utilizado como droga de  
primera línea en la terapia de las infecciones del tracto  
urinario".

Otro derivado de quinolina que es comercializado aho-  
ra para el tratamiento de las infecciones del tracto urina-  
rio es el ácido nalidíxico. Inicialmente se demostró que  
era eficaz para esta aplicación; sin embargo, nuevas expe-  
riencias con el ácido nalidíxico han sugerido que se utili-  
dad puede estar limitada por su tendencia a producir rápida-  
mente una resistencia bacteriana, Ronald, A.R. y colabora-  
dores, New England Journal of Medicine, 275:1081-1088 (1966).

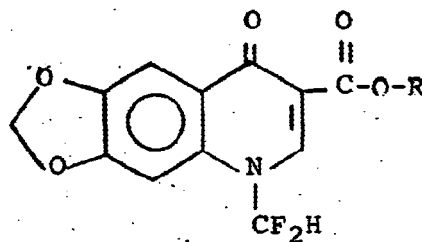
1 Además, también aparece una incidencia relativamente alta  
de efectos secundarios por administración del ácido nalidí-  
xico, Cox, pág. 327.

5 Los compuestos de esta invención son también agentes  
antibacterianos muy eficaces pero, a diferencia de los com-  
puestos de la técnica anterior, no producen efectos secunda-  
rios indeseables.

10 En el examen farmacológico general, el ácido oxolínico  
producía ataxia, anorexia, excitación e irritabilidad y  
el ácido nalidíxico producía cierta ataxia y anorexia. mien-  
tras que los compuestos de esta invención no producen ningun-  
o de estos efectos indeseables. (Tablas III y IV).

COMPENDIO DE LA INVENCION

15 De acuerdo con esta invención, se proporcionan com-  
puestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente adecuadas,  
procedimientos para su manufactura, composiciones farmacéu-  
ticas que los contienen y métodos de uso para el tratamien-  
to de las infecciones bacterianas en los mamíferos.



(I)

25 donde

R es hidrógeno o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$  ;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son independientemente alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3$  y  
n es 2 o 3.

30

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos preferidos

El compuesto más preferido debido a su alto grado de actividad antibacteriana y a la ausencia de efectos secundarios indeseables es el ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

También es preferido el éster N,N-dietilaminoetílico del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Sales farmacéuticas

Las sales farmacéuticamente adecuadas del ácido son las preparadas con ciertos metales, como sodio, potasio y calcio y también con amonio. Las sales se preparan por adición de una solución alcohólica o acuosa de MOH (donde M es el metal) a una solución o suspensión del ácido en un disolvente, como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o etanol. La sal producida es aislada por filtración.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas de los ésteres son las preparadas con ácidos fisiológicamente aceptables que son conocidos en este campo; entre estas sales se encuentran los hidroclozuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, citratos, tartratos, maleatos y similares.

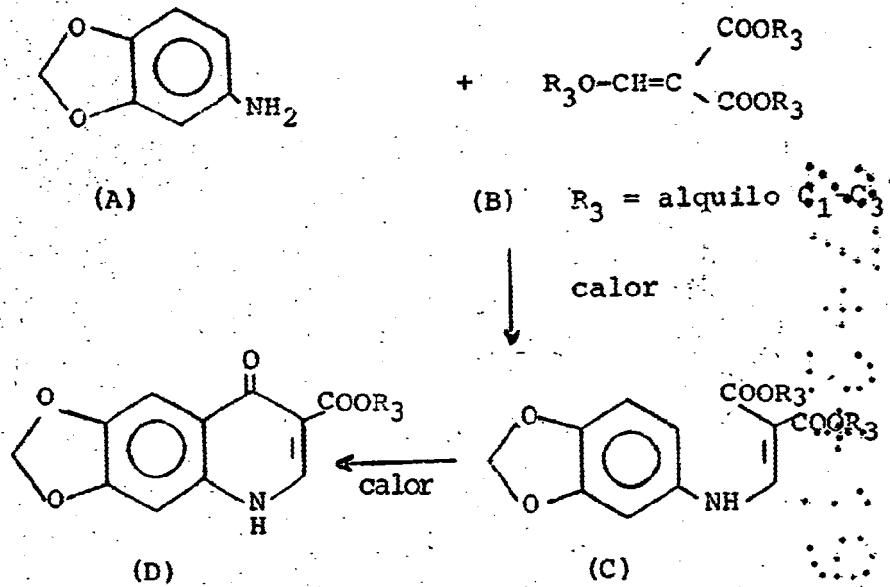
Síntesis

Los ésteres de partida para el procedimiento se preparan de la siguiente forma (J. Med. Chem. 11, 160, 1968) que está esquemáticamente representada en el diagrama 1:

Se hace reaccionar 3,4-metilendioxi-anilina (A), que es un producto comercial, con un alcoximetileno malonato de dialquilo (B) a 70-100°C, con o sin disolvente (que es ha-

1 bitualmente etanol), para formar un compuesto de fórmula C.  
El compuesto C se convierte en el éster de partida (C) ca-  
5 lentando en Dowtherm A (una mezcla de éter difenílico y  
difenilo) a 250-255°C.

DIAGRAMA 1



15

Los compuestos de esta invención se preparan de la  
siguiente forma, que está representada esquemáticamente en  
20 el diagrama 2:

Se adiciona el grupo difluormetilo ( $:CF_2$ ) al éster  
de partida (D) por reacción de este último con  $HCF_2Cl$ , en  
presencia de una base como  $R_4OM$ , donde  $R_4$  es un grupo alqui-  
lo como metilo, etilo o t-butilo y M es un metal alcalino co-  
25 mo sodio, potasio o litio. El disolvente para esta reacción  
puede ser  $R_4OH$ , donde  $R_4$  es el definido anteriormente, u  
otro disolvente aprótico como dimetilformamida, dimetilsul-  
fóxido o éster dimetílico de etilenglicol. La temperatura  
de reacción puede ser alrededor de 50-100°C.

30 El grupo difluormetilo también puede ser adicionado

1

al éster de partida por pirrólisis de una sal de metal alcalino del ácido clorodifluoracético en un disolvente aprótico, como éter dimetílico de dietilenglicol o malonato de dietilo, a temperatura elevada.

5

El compuesto difluormetílico resultante (E) es hidrolizado calentándolo a unos 80-110°C en ácido clorhídrico diluido, durante 1 a 2 horas aproximadamente, para dar el ácido (F).

10

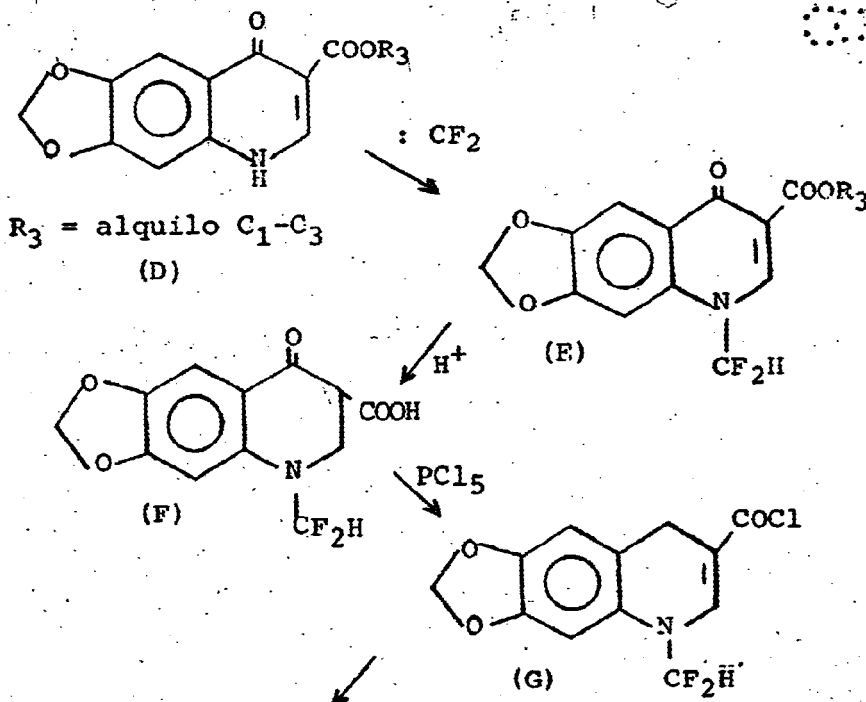
Este se convierte en su cloruro de ácido (G) empleando  $\text{PCl}_5$ . Los ésteres (H) se preparan por reacción del cloruro de ácido (G) con el aminoalcohol apropiado en un disolvente inerte, como benceno o tolueno.

15

Además de los compuestos de fórmula I, también son compuestos nuevos los ésteres alquílicos intermedios (E) del cloruro de ácido (G).

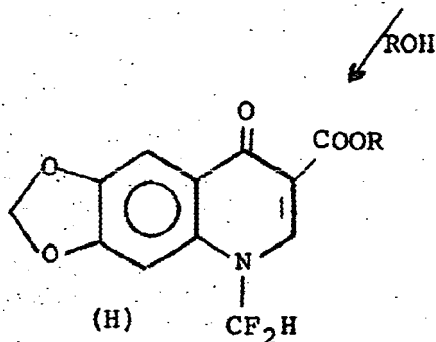
DIAGRAMA 2

20



25

30



10

EJEMPLO 1

Ester etílico del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-  
dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

15

Método A:

Se introduce en una bomba una mezcla de 13 g de éster etílico del ácido 6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 10,3 g de etóxido sódico en 150 ml de etanol y se añaden 13,2 g de  $\text{HCF}_2\text{Cl}$ . Se cierra la bomba, se eleva la temperatura hasta  $80^\circ\text{C}$  y se mantiene en ese valor durante 8 horas. La mezcla enfriada se vierte sobre agua y el precipitado sólido se recoge por filtración, se disuelve en  $\text{CH}_3\text{CN}$  caliente y se filtra en caliente para separar el material de partida que no ha reaccionado. Después de enfriar el filtrado, el producto sólido se aísla por filtración, p.f.  $218-219^\circ\text{C}$ .

20

Método B:

25

30

A una mezcla de 10 g de éster etílico del ácido 6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 50 ml de éter dimetílico de dietilenglicol (diglima) se añade, mientras se mantiene la temperatura a  $160-165^\circ\text{C}$ , una solución de 13 g de clorodifluoracetato sódico disueltos en 50 ml de diglima. Una vez completada la adición, la mezcla se ca-

1 lienta a 163°C durante media hora más, se enfría y se vierte en agua. El precipitado sólido se aísla por filtración y se purifica como en el Método A, p.f. 219-220°C. Sus espectros IR y RMN son idénticos a los obtenidos en el Método A.

5 Análisis para  $C_{14}H_{11}F_2NO_5$ :

Calculado : C, 54,03; H, 3,56; N, 4,50

Encontrado: C, 54,03; H, 3,50; N, 4,64

EJEMPLO 2

10 Acido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

15 Se calienta a reflujo, durante hora y media, una mezcla de 27,5 g del éster etílico del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 600 ml de ácido clorhídrico 6N. La mezcla se diluye con 1 litro de agua, se enfría y se filtra. El producto sólido se tritura con etanol frío y se filtra para dar 24,5 g del producto deseado, p.f. 327-8°C (desc.).

Análisis para  $C_{12}H_7F_2O_5$ :

20 Calculado : C, 50,89; H, 2,49; N, 4,95

Encontrado: C, 50,95; H, 2,54; N, 4,84.

EJEMPLO 3

25 Ester N,N-dietilaminoetílico del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Se calienta a reflujo durante 17 horas una mezcla de 5,0 g de ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 4,2 g de  $PCl_5$  en 170 ml de benceno seco. La mezcla se enfría y filtra para dar el cloruro de ácido deseado.

30 El cloruro de ácido se suspende en 100 ml de benceno seco y se añaden 20 g de 2-(N,N-dietilamino)etanol. La mezcla

1 resultante se calienta a reflujo durante 5 horas y se concentra a presión reducida. Se agrega agua de hielo al residuo y después se basifica añadiendo hidróxido sódico acuoso. El precipitado sólido se recoge por filtración y se recristaliza en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , p.f. 164-165°C.

5 Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ :

Calculado : C, 56,54; H, 5,27; N, 7,33

Encontrado: C, 56,54; H, 5,30; N, 7,37.

#### EJEMPLO 4

10 Ester 3-(N,N-dimetilamino)-n-propílico del ácido 1-difluorometil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincárboxílico

15 El producto puede obtenerse empleando 3-(N,N-dimetilamino)-n-propanol en lugar del 2-(N,N-dimetilamino)etanol del Ejemplo 3.

#### Formas de dosificación

20 Los agentes antibacterianos de esta invención pueden ser administrados para que ejerzan su actividad antibacteriana por cualquier medio que establezca un contacto entre el agente activo y el centro de infección en el organismo del mamífero. Pueden ser administrados por cualquier medio convencional de uso de productos farmacéuticos; como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden ser administrados solos pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y de la práctica farmacéutica habitual.

25 Naturalmente, la dosis administrada variará con los factores conocidos, como características farmacodinámicas del agente particular y su forma y vía de administración; edad,

30

1 salud y peso del paciente; naturaleza y grado de los síntomas, tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia del tratamiento y efecto deseado. Habitualmente una dosis diaria de  
5 ingrediente activo puede ser alrededor de 5 a 100 mg por kg de peso corporal y preferiblemente de 5 a 10 mg/kg al día, administrados en dosis fraccionadas, dos a cuatro veces al día.

10 Las formas de dosificación (composiciones) adecuadas para la administración interna contienen alrededor de 5 a 500 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo se encontrará presente normalmente en una proporción del 0,5 al 95% en peso aproximadamente, calculada sobre el peso total de la composición.

15 El ingrediente activo puede ser administrado por vía oral en forma sólida como cápsulas, tabletas y polvos o en formas líquidas como elixires, jarabes y suspensiones; también puede ser administrado parenteralmente, en dosis líquidas estériles.

20 Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos en polvo como lactosa, sacarosa, manitol, almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Pueden utilizarse diluyentes similares para la fabricación de comprimidos. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y protegerlos de la atmósfera o pueden estar recubiertos entéricamente para su desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

25  
30 Las dosis líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la

1       aceptación por parte del paciente.

5       En general, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales el agua, un aceite adecuado, el suero salino, la dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas similares y los glicoles como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tampón. Son adecuados como agentes estabilizantes los agentes antioxidantes como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados. También se utilizan el ácido cítrico y sus sales y el EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener preservativos, como cloruro de benzalconio, metilparabén o propilparabén y clorobutanol.

10

15

Los vehículos farmacéuticos adecuados están descritos en la obra de Remington, Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin, libro de texto de referencia en este campo.

20       Las dosis farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de esta invención pueden ser ilustradas como sigue:

Cápsulas

25       Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura, de dos piezas, normalizadas, con 100 mg cada una de ingrediente activo en polvo, 200 mg de lactosa, 30 mg de talco y 10 mg de estearato magnésico.

Cápsulas

30       Se prepara una mezcla de ingrediente activo en aceite de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento

1 positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan en éter de petróleo y se secan.

Tabletas

5 Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria contiene 250 mg de ingrediente activo, 50 mg de etilcelulosa, 5 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato magnésico, 10 mg de celulosa microcristalina, 40 mg de almidón de maíz y 150 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

Inyectable

15 Se prepara una composición parenteral adecuada para la administración por inyección agitando un 5 % en peso de ingrediente activo en un 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza por filtración.

Suspensiones

20 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contienen 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 500 mg de goma arábiga, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P., 5 mg de sacarina sódica y 0,025 ml de tintura de vainilla.

Utilidad:

25 El uso de los compuestos de esta invención como agentes antibacterianos en los mamíferos se pone de manifiesto mediante los siguientes datos microbiológicos para el ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolin-carboxílico.

30 A. In vitro: concentración mínima de inhibición (CMI).

El compuesto se somete a un ensayo normal de dilución

1 en un tubo bacteriológico para determinar la CMI contra di-  
versas bacterias. Unos cultivos de las bacterias citadas  
5 en la Tabla I se desarrollan en medios de cultivo bacteria-  
no a 37°C durante una noche y se diluyen en tubos de culti-  
vo hasta una concentración previamente determinada, adecua-  
da para el ensayo. El compuesto se agrega hasta producir  
unas concentraciones finales de 10, 2, 0,4 y 0,08 µg/ml.  
Se incuba durante 18 horas a 37°C y después se observa para  
10 determinar si se ha producido desarrollo de bacterias. La  
concentración mínima del compuesto que inhibe el crecimien-  
to bacteriano es la CMI. Los datos están indicados en la  
Tabla I.

B. In vivo.

1. Escherichia coli (infecciones en ratones).

15 Unos ratones blancos hembra, que pesan aproximadamen-  
te 20 g, se infectan por inyección de un número suficiente  
de células de E. coli intraperitonealmente para producir  
de 85 a 100 % de decesos dentro de los tres días posterio-  
res a la infección. Unos grupos de 12 ratones infectados  
20 se tratan oralmente por intubación con el compuesto suspen-  
dido en agua, a razón de 40, 20, 10 y 5 mg/kg en el momento  
de la infección y de nuevo cuatro horas después de produci-  
da la infección. Los ratones se observan durante 72 horas y  
entonces se da por terminado el ensayo. La dosis eficaz para  
25 salvar al 50 % de los ratones (DE<sub>50</sub>) se calcula por el mé-  
todo de Reed-Muench (Reed, L.J. Muench, H., A Single Method  
of Estimating 50 % Endpoints, Am.J. Hygiene 27, págs. 493-  
497 (1938)). Estos datos aparecen en la Tabla II.

30 2. Staphylococcus aureus (Infecciones en ratones)

1 Se utilizan los mismos métodos que en el ensayo anterior, a excepción de que las concentraciones de compuesto son de 400, 200, 100 y 50 mg/kg. Los valores de la DE<sub>50</sub> se encuentran en la Tabla II.

5 C. Estudio farmacológico general

Método

10 Unos ratones blancos hembra, de 16 a 20 g cada uno, o unas ratas de 70 a 90 g, mantenidos en ayunas de 17 a 24 horas, se tratan por vía oral con la droga ensayada, (o con el patrón) a razón de 0,4, 12, 36, 108 o 324 mg/kg. Los ratones se observan al cabo de 0,5, 2, 5 y 24 horas después de administrar la droga para determinar el número de supervivientes y los síntomas de ataxia, pérdida de la barra vertical, hipotermia o hipertermia, excitación e irritabilidad cuando son manipulados y pérdida de apetito (anorexia). Las ratas se observan análogamente al cabo de 1, 2, 4, 6 y 24 horas después de administrada la droga, con la excepción de que no se realiza el ensayo de anorexia.

15 Ataxia.- El ratón o la rata se colocan de pie sobre la mesa, de espaldas al observador. La falta de coordinación motora manifestada por una marcha anormal o por falta de precisión durante los movimientos intencionados constituye la ataxia. Los ratones que no andan o corren espontáneamente son aguijoneados suavemente.

20 Barra vertical.- El ratón o rata se columpia por la cola con la cabeza dirigida hacia una barra vertical de 0,5" (12,7 mm) de diámetro (1", 25,4 mm, de diámetro para las ratas) y 30,5 cm de longitud, cubierta con cinta adhesiva. La incapacidad de agarrar la barra con las patas delanteras, el resbalamiento o la incapacidad de moverse después de ser

25

30

1 aguijoneado constituyen la pérdida de la barra vertical.

5 Temperatura corporal.- Se tomaron las temperaturas rectales de los ratones y ratas utilizando una probeta termoeléctrica KC-1. Las temperaturas con desviaciones típicas superiores a 2 por debajo de la temperatura media de los animales de control tratados con el vehículo constituyen hipotermia mientras que las temperaturas con desviaciones típicas superiores a 2 por encima de la media se consideraban hipertérmicas.

10 Excitación e irritabilidad.- El aumento de la actividad motora espontánea, de las carreras y de los saltos antes de su manipulación se registró como excitación. Con manipulación, los saltos, sacudidas, mordiscos y chillidos se registraron como irritabilidad.

15 Anorexia.- Transcurrida la media hora de período de ensayo, cada ratón fué transferido a un compartimiento individual transparente de Lucite<sup>®</sup> (13,3 x 12,7 x 12,7 cm) con un piso de tela metálica de 0,64 x 0,64 cm. En el interior de cada compartimiento había una sección de una barra de Lucite<sup>®</sup> negra (13 x 1,2 x 1,2 cm) con diez depresiones localizadas (de 0,8 cm de diámetro), conteniendo cada una de ellas 0,05 ml de leche condensada azucarada al 50 %. Treinta minutos más tarde se contó el número de manchas de leche consumidas. Cinco ratones por dosis de droga pueden beber un máximo de 50 manchas (2,5 ml de leche). Si 5 ratones consumen 15 o menos manchas, hay anorexia.

#### 25 Resultados

30 Se calculó un valor  $DE_{50}$ , que es la dosis calculada a la cual el 50 % de los animales experimentales hubieran respondido, para cada uno de los parámetros descritos para el

1 compuesto de la invención y las drogas patrón; las DE<sub>50</sub> se encuentran en las Tablas III y IV.

TABLA I

5 Actividad in vitro del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (DFMO), del ácido oxolínico y del ácido nalidíxico

Organismos de ensayo	Concentraciones mínimas de inhibición (µg/ml)*		
	DFMO	Ácido oxolínico	Ácido nalidíxico
10 Bacterias Gram negativas:			
<u>Sal. typhi</u> (02A)**	2	0,4	10
<u>Sal. typhi</u> (02B)	0,4	0,4	2
<u>Sal. typhosa</u> (02D)	<0,08	0,4	2
<u>Sal. typhimurium</u> (03A)	0,4	0,4	2
15 <u>Sal. typhimurium</u> (03C)	0,4	0,4	2
<u>Sal. typhimurium</u> (03K)	< 0,08	<0,08	2
<u>Sal. gallinarum</u> (04C)	2	2	10
<u>Sal. gallinarum</u> (04D)	0,4	0,4	10
<u>Sal. choleraesuis</u> (18F)	<0,08	<0,08	2
20 <u>Shig. dysenteriae</u> (27A)	0,4	0,4	> 10
<u>E. coli</u> (06C)	2	2	> 10
<u>E. coli</u> (06I)	10	10	> 10
<u>E. coli</u> (06J)	0,4	0,4	2
<u>E. coli</u> (06K)	0,4	0,4	10
25 <u>E. coli</u> (06L)	0,4	0,4	10
<u>E. coli</u> (06M)	0,4	0,4	10
<u>E. coli</u> (06S)	0,4	2	10
<u>E. coli</u> (06V)	0,4	0,4	2
<u>E. coli</u> (06X)	2	2	10
30 <u>E. coli</u> (06-2B)	2	2	>10

TABLA I (continuación)

Organismos de ensayo	Concentraciones mínimas de inhibición (ug/ml)		
	DFMO	Acido oxo- línico	Acido na- lidixico
<u>E. coli</u> (06-2D)	2	2	10
<u>E. coli</u> (06-2F)	0,4	0,4	2
<u>E. coli</u> (06-2L)	10	10	> 10
<u>E. coli</u> (06-2M)	< 0,08	< 0,08	2
<u>Pseud. aeruginosa</u> (11B)	10	2	> 10
<u>Pseud. aeruginosa</u> (11C)	2	2	> 10
<u>Pseud. aeruginosa</u> (11D)	10	10	> 10
<u>Pseud. aeruginosa</u> (11G)	10	10	> 10
<u>Pseud. aeruginosa</u> (11I)	2	2	> 10
<u>Pseud. aeruginosa</u> (11J)	10	2	> 10
<u>Proteus vulgaris</u> (14P)	2	2	> 10
<u>Proteus sp.</u>	< 0,08	< 0,08	2
<u>Kleb. aerobacter</u> (20F)	2	> 10	> 10
<u>Ser. marcescens</u> (22)	0,4	0,4	2
<u>Aero. cloacae</u> (39A)	< 0,08	< 0,08	2
<u>Bacterias Gram-positivas:</u>			
<u>Bac. subtilis</u> (07A)	< 0,08	< 0,08	0,4
<u>Staph. aureus</u> (08F)	0,4	0,4	2
<u>Strep. pyogenes</u> (10V)	< 0,08	< 0,08	10

\* Caldo de infusión de cerebro-corazón, 20 horas de incubación a 37°C.

\*\* Estos números identifican el tipo particular y la fuente del organismo.

TABLA II

Efectos del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en las infecciones en ratones de Escherichia coli y Staphylococcus aureus

	DE <sub>50</sub> <sup>1</sup>	(mg/kg)
<u>Escherichia coli</u>	9,9	
<u>Staphylococcus aureus</u>		149

<sup>1</sup> Reed Muench.

10

15

20

25

30

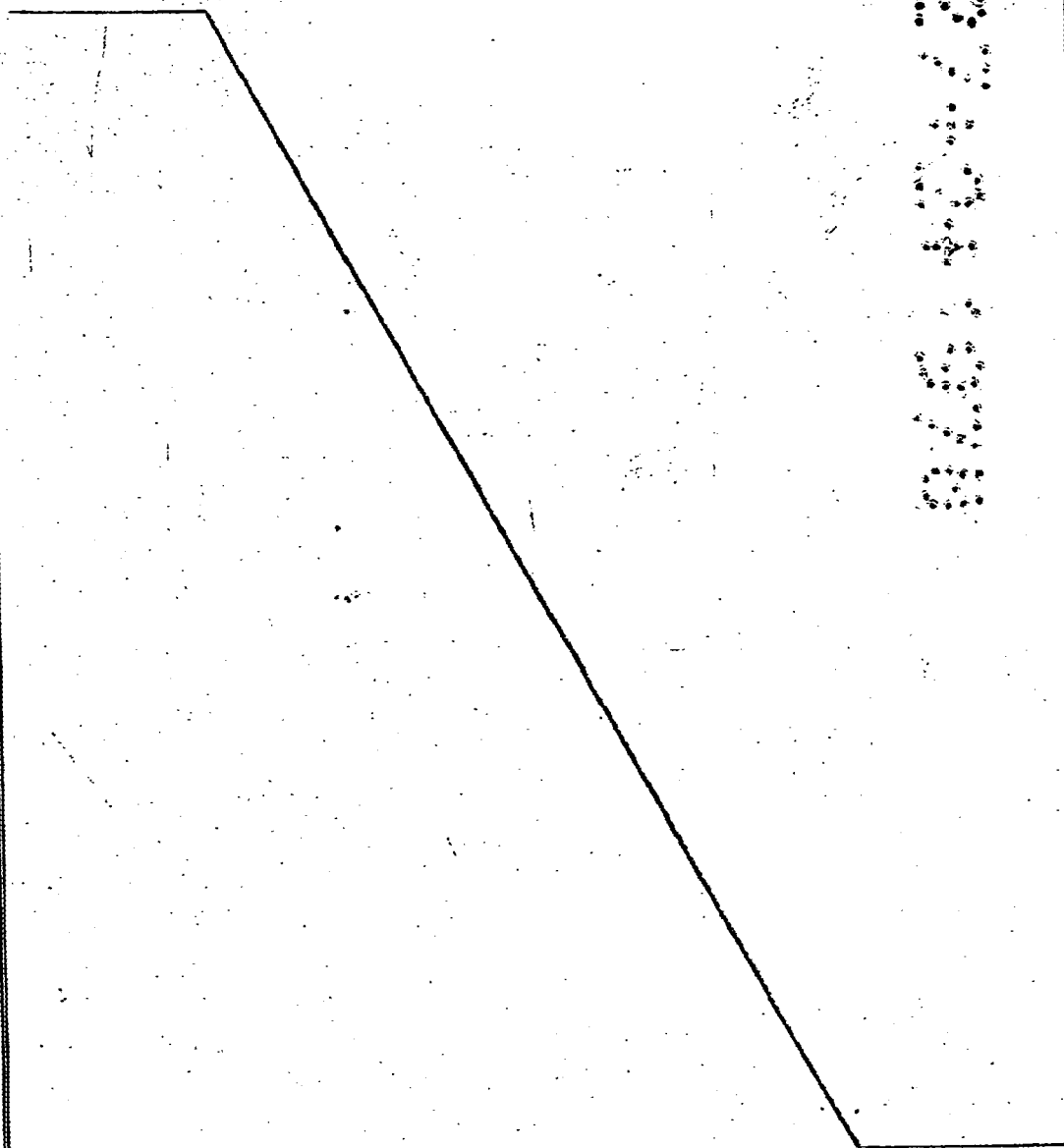


TABLA III

Farmacología general del ácido 1-difluorometil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (DFMQ), del ácido oxolinico y del ácido nalidixico en ratones

Droga	Especie	N	Mortalidad a las 24 horas	DE50						
				Ataxia tical	Barra vertical	Anorexia	Hipoter mia	Hipertermia	Excitación	Irritabilidad
DFMQ	ratón	15	> 450	> 450	> 450	> 450	> 450	> 450	> 450	> 450
Acido oxolinico	ratón	10	> 450	3,2	4,5	21,0	> 450	> 450	8,0	36,0
Acido nalidixico	ratón	10	> 450	150	187	180	187	> 450	> 450	> 450

TABLA IV

Farmacología general del ácido 1-difluorometil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (DFMQ), del ácido oxolinico y del ácido nalidixico en ratas

Droga	Especie	N	Mortalidad a las 24 horas	DE50						
				Ataxia tical	Barra vertical	Anorexia	Hipoter mia	Hipertermia	Excitación	Irritabilidad
DFMQ	rata	5	> 324	> 324	324	-	> 324	> 324	> 324	> 324
Acido oxolinico	rata	5	> 324	97	187	-	> 324	121	62	> 324
Acido nalidixico	rata	5	> 324	187	360	-	> 324	> 324	> 324	> 324

1

6

10

15

20

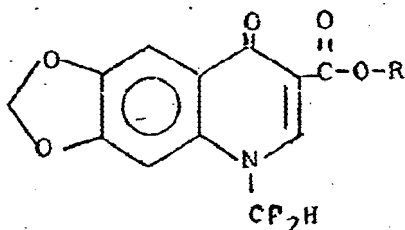
25

30

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de quinolina, útiles como agentes antibacterianos de fórmula:



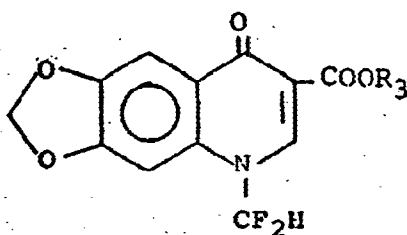
donde

R es hidrógeno o  $-(CH_2)_n-N$   $\begin{matrix} / & R_1 \\ & \\ \backslash & R_2 \end{matrix}$

15  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente alquilo  $C_1-C_3$  y  $n$  es 2 o 3,

y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento consiste en:

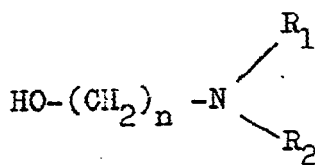
a) someter a reacción de hidrólisis un compuesto de fórmula:



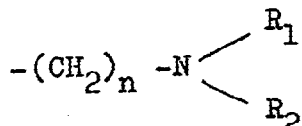
25 donde  $R_3$  es  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$  o  $-C_3H_7$ ; en presencia de un ácido diluido, a una temperatura comprendida entre 80 y 110°C, para obtener el compuesto de fórmula (I) donde R es hidrógeno; y

b) opcionalmente, hacer reaccionar el producto procedente de la etapa anterior con  $PCl_5$  y hacer reaccionar el producto resultante con un compuesto de fórmula:

~~30~~ 30



5 donde los diferentes símbolos tienen el significado indicado anteriormente, en un disolvente inerte, para obtener los compuestos de fórmula (I) donde R es



10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es ácido 1-difluorometil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es éster N,N-dietilaminoético del ácido 1-difluorometil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

20 4. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el nombre del conjunto obtenido es éster 3-(N,N-dimetilamino)-n-propílico del ácido 1-difluorometil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

25 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE QUINOLINA.

30

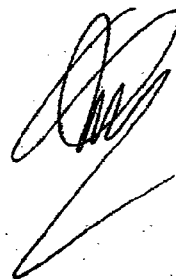
30

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de veintidos pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 22 febrero 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.





5

10

15

20

25

 30