

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	21	22	10 A1
NÚMERO				
459976				
FECHA DE PRESENTACION				
21-6-1977				

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
26391	24-6-1976	Gran Bretaña

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

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ESTER DE NITROXOLINA.

71 SOLICITANTE (S)
LABORATOIRES DEBAT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
60 rue de Monceau - 75008 PARIS - Francia

72 INVENTOR (ES)
Jacques Debat, Jean Lemoine y André Chardon, todos de nacionalidad francesa.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

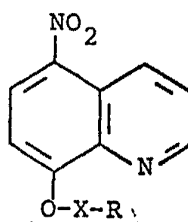
1           Esta invención se refiere, como productos industria-  
les nuevos, a derivados de la nitroxolina. Se refiere igual-  
mente al procedimiento de preparación de dichos derivados y  
a su aplicación en terapéutica como agentes antibacterianos  
5           y antifúngicos.

Se sabe que la nitroxolina o 5-nitro-8-hidroxi-qui-  
noleína es una sustancia que ya ha sido recomendada en tera-  
péutica debido a sus propiedades antibacterianas y antifún-  
gicas. Según la invención, se proponen nuevos productos que,  
10           desde el punto de vista terapéutico, son por lo menos tan  
interesantes como la nitroxolina.

Los nuevos derivados de la invención son ésteres  
de la nitroxolina y resultan de la esterificación del grupo  
8-OH de ésta con un ácido perteneciente al conjunto de los  
15           ácidos monocarboxílicos, policarboxílicos, monosulfónicos  
y polisulfónicos.

Entre los ésteres de la nitroxolina de acuerdo con  
la definición antes dada, podemos mencionar principalmente  
los compuestos que responden a la fórmula general:

20



(I)

25

1 donde X representa CO o SO<sub>2</sub> y R representa uno de los grupos  
siguientes:

- 5 (a) un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada,  
saturado o insaturado, que contiene como máximo 17 áto-  
mos de carbono;
- (b) un grupo arilo o aralquilo donde cada núcleo fenílico  
puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub> o CN;
- 10 (c) un grupo A-X-O-Y, donde X es el definido anteriormente;  
A representa un radical hidrocarbonado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, saturado  
o insaturado e Y es H, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo  
8-(4-nitro-quinoleinilo) y
- (d) un grupo adamantilo.

15 Los nuevos ésteres de la invención se preparan por  
esterificación de la nitroxolina con un ácido apropiado o  
uno de sus derivados (halogenuros y anhídridos de ácidos,  
ésteres alquílicos inferiores), según un método conocido.  
El procedimiento que se preconiza en esta invención consiste  
20 en hacer reaccionar la nitroxolina con un cloruro de ácido,  
durante una hora como mínimo, a una temperatura comprendida  
entre 15 y 75°C, en presencia de piridina.

25 Según una forma preferida de realización, se hace  
reaccionar un mol de nitroxolina con 1 a 1,1 moles (ventajo-  
samente 1,05 moles) del cloruro de ácido, a la temperatura  
ambiente (15-25°C), durante 2 a 3 horas y después a una tem-

1 peratura superior (por ejemplo 50 a 75°C) durante una a  
dos horas.

5 Entre los agentes de esterificación de la nitroxolina,  
podemos mencionar los ácidos alcanicos  $C_2-C_{18}$ , los áci-  
dos alquenoicos  $C_3-C_{18}$ , los ácidos polien-monocarboxílicos  
que contienen como máximo 18 átomos de carbono (principalmen-  
te los ácidos alcanodienoicos  $C_5-C_{18}$ ), los ácidos dicarboxí-  
licos en los que los dos grupos carboxílicos están separados  
por un resto hidrocarbonado  $C_2-C_{10}$ , el ácido benzoico, el  
10 ácido cinámico, los derivados de los ácidos benzoico y ciná-  
mico en los que el núcleo fenílico está sustituido con uno  
o varios F, Cl, Br, alquilo  $C_1-C_4$ ,  $NO_2$  o CN, los ácidos alca-  
nosulfónicos  $C_1-C_4$ , los ácidos bencenosulfónicos en los que  
el núcleo fenílico está sustituido con uno o varios F, Cl,  
15 Br o alquilo  $C_1-C_4$ , el ácido adamantanocarboxílico y sus  
halogenuros.

Los ésteres de la invención son agentes bacteriostá-  
ticos y fungistáticos y son útiles en terapéutica, como me-  
dicamentos antibacterianos y antifúngicos, para el tratamien-  
20 to de las enfermedades infecciosas provocadas por las bac-  
terias y los hongos.

De forma general, los ésteres de la invención tienen  
una actividad antibacteriana y antifúngica in vivo igual o  
superior a la de la nitroxolina; además presentan un efecto  
25 prolongado en relación con el de la nitroxolina; la presen-

1           cia de un grupo éster modifica favorablemente la solubili-  
dad en los aceites de la nitroxolina; la toxicidad de los  
nuevos compuestos es pequeña, la DL<sub>0</sub> (dosis máxima no mor-  
tál) en el ratón, por vía oral, es en general igual o supe-  
5           rior a 1100 mg/kg.

Los nuevos compuestos pueden ser administrados por  
vía oral, rectal o parenteral. Según la invención, se preco-  
niza una composición terapéutica que contiene, en asociación  
con un vehículo fisiológicamente aceptable, por lo menos un  
10           éster de nitroxolina.

En la Tabla I dada más adelante, se incluyen ejemplos  
en absoluto limitativos de los productos de la invención,  
preparados según las modalidades de operación de las prepa-  
raciones I y II dadas más adelante.

15           Las modalidades de operación preferidas son las da-  
das en las preparaciones I y II. Las modalidades de opera-  
ción de la preparación II dan resultados más interesantes  
en lo que se refiere a la pureza del producto final y al  
rendimiento de la síntesis.

20

PREPARACION I

Oleato de 8-(5-nitro-quinoleinilo) (producto del Ejemplo 15)

25

Se mezcla una solución de 28,5 g de 5-nitro-8-hidro-  
xiquinoleína en 300 ml de piridina anhidra con 49,7 g del  
cloruro del ácido oleico a 10°C. La mezcla resultante se  
agita durante 3 horas a la temperatura ambiente (15-25°C) y

1 después durante una hora a 50°C antes de ser enfriada. Des-  
pués de filtrar y eliminar la piridina, a presión reducida,  
el residuo resultante se trata con 500 ml de ácido clorhí-  
drico 1N y se extrae con éter dietílico. El extracto orgáni-  
5 co se lava y se seca sobre sulfato sódico y el éter dietíli-  
co se elimina por evaporación. Se obtienen 62 g de oleato  
de 8-(5-nitro-quinoleinilo) en forma de aceite,  $n_D^{30} = 1,5315$ .

#### PREPARACION II

10 Undecilinato de 8-(5-nitro-quinoleinilo) (Producto del Ejem-  
plo 1)

Se mezcla una solución de 190 g de 5-nitro-8-hidroxi-  
quinoleína en 1500 ml de piridina anhidra con 213 g de clo-  
ruro de undecenoílo a 5°C. La mezcla resultante se agita  
durante 2 horas a la temperatura ambiente (15-25°C) y des-  
15 pués durante una hora a 75°C antes de ser enfriada.

Se filtra la materia insoluble y el filtrado se di-  
luye con 20 litros de agua a 0°C (mezcla de agua y hielo)  
y se agita durante una hora. Se filtra el precipitado for-  
mado y se lava con agua hasta que las aguas de lavado son  
20 neutras. Después de secar, se obtienen 240 g (rendimiento:  
67 %) de undecilinato de 8-(5-nitro-quinoleinilo) en forma  
de cristales de color crema, p.f. 49-50°C (después de recris-  
talizar en  $C_2H_5OH$ ).

25 En lo que sigue se han resumido los resultados de  
los ensayos farmacológicos realizados con los ésteres de la

1 invención.

1°) Se evaluó la concentración mínima de inhibición (CMI) según el método de las diluciones sucesivas frente a tres cepas de referencia:

- 5
- Staphylococcus aureus
  - Escherichia coli
  - Saccharomyces cerevisiae.

Los resultados se encuentran en la Tabla II.

10 2°) Por otra parte se ha observado que la esterificación del grupo 8-OH de la nitroxolina aporta un aumento de la solubilidad en los aceites. Este aumento de la solubilidad, que es especialmente sensible para los productos de los Ejemplos 1, 3, 15 y 24, contribuye favorablemente a un aumento de la eliminación urinaria en la rata que recibe los productos por vía oral.

15 En la rata por vía oral, se observa además con los ésteres de esta invención un aumento del poder bacteriostático de las orinas, siendo especialmente importante este aumento para los productos de los Ejemplos 1, 5, 6, 10, 14 y 24.

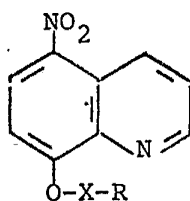
20 De forma general, en lo que se refiere a las concentraciones en sangre, se observa que los ésteres de la invención, cuando son administrados por vía oral en solución en aceite, permiten conservar una concentración elevada durante un periodo más largo que cuando es la nitroxolina

25

1 la que se administra.

El producto más interesante desde el punto de vista toxicológico y farmacológico es el producto del Ejemplo 1 que, en la rata, por vía oral, presenta una  $DL_{50}$  de 5. 2 g/kg y una  $DL_0$  de 1,15 g/kg.

TABLA I



10

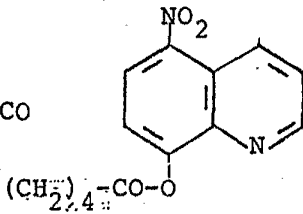
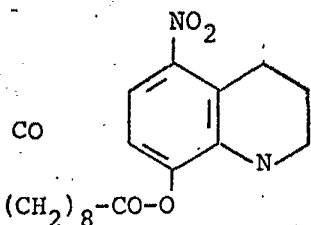
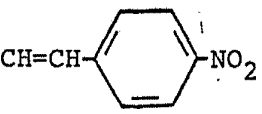
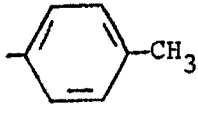
15

20

25

Ej. n°	X	R	Punto de fusión
1	CO	$(CH_2)_8CH=CH_2$	49-50°C
2	CO	$CH_3$	111-112°C
3	CO	$CH_2CH_3$	76-78 °C
4	CO	$CH_2CH_2CH_3$	51-52 °C
5	CO	$CH(CH_3)_2$	35-37 °C
6	CO	$(CH_2)_3CH_3$	54-55 °C
7	CO	$CH_2CH(CH_3)_2$	48-49 °C
8	CO	$(CH_2)_4CH_3$	49-50 °C
9	CO	$(CH_2)_5CH_3$	46-47 °C
10	CO	$(CH_2)_6CH_3$	45-47 °C
11	CO	$(CH_2)_7CH_3$	45-46 °C
12	CO	$(CH_2)_8CH_3$	53-55 °C
13	CO	$(CH_2)_9CH_3$	49-50 °C

1 TABLA I (continuación)

Ej. n°	X	R	Punto de fusión	
14	CO	$(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	45-47°C	
15	CO	$(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH-}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	(a) (b)	
5	16	CO	$(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	176-178°C
10	17	CO		142-143°C
15	18	CO	$(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	157-158°C
20	19	CO		101-103°C
	20	CO	$\text{CH=CH-C}_6\text{H}_5$	151-152°C
	21	CO		159-161°C
	22	SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	127-128°C
	23	SO <sub>2</sub>		131-132°C
25	24	CO	adamantilo	130-131°C

1

TABLA I (continuación)

Ej. n°	X	R	Punto de fusión
25	CO	CH=CH-CH=CH-CH <sub>3</sub>	135-137°C
26	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(a)
27	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> (CH=CH-CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	(a)
28	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	150-152°C.

5

Notas:

(a) = aceite

(b) = índice de refracción  $n_D^{30} = 1,5315$ .

10

TABLA II

Ej. n°	CMI (µg/ml)		
	<u>Staphylococcus aureus</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Saccharomyces cerevisiae</u>
1	29	44	100
2	6,2	6,2	12,5
3	12,5	6,2	12,5
4	6,2	6,2	12,5
5	6,2	6,2	12,5
6	6,2	3,1	12,5
7	6,2	6,2	12,5
10	12,5	12,5	25
11	6,2	6,2	12,5
12	6,2	6,2	12,5
13	6,2	12,5	25
14	6,2	12,5	25

15

20

25

1

TABLA II (continuación)

	<u>Ej. n°</u>	<u>Staphylococcus aureus</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Saccharomyces cerevisiae</u>
	15	50	100	50
5	16	12,5	6,2	12,5
	17	6,2	6,2	50
	18	8,7	13	44
	19	29	44	100
	20	12,5	12,5	100
10	21	25	6,2	50
	22	25	100	100
	23	100	100	100
	24	100	50	100
	25	12,5	12,5	25

15

20

25

1

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

5

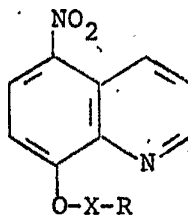
REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento de preparación de un éster de nitroxolina, útil principalmente en terapéutica, caracterizado por hacer reaccionar la nitroxolina con un reactivo seleccionado entre el conjunto constituido por los ácidos monocarboxílicos, policarboxílicos, monosulfónicos y polisulfónicos y sus derivados.

2. Un procedimiento de preparación de un éster de nitroxolina que responde a la fórmula general:

15



I

20

donde X representa CO o SO<sub>2</sub> y R representa uno de los grupos siguientes:

25

- (a) un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, que contiene como máximo 17 átomos de carbono,
- (b) un grupo arilo o aralquilo donde cada núcleo fenílico puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub> o CN

m/e

1 (c) un grupo A-X-O-Y, donde X es el definido anteriormente;  
A representa un radical hidrocarbonado C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> satura-  
do o insaturado e Y es H, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un  
grupo 8-(4-nitro-quinoleinilo) y

5 (d) un grupo adamantilo;  
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar la  
nitroxolina con un ácido HO-X-R o uno de sus halogenuros,  
preferiblemente el cloruro.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, ca-  
racterizado por hacer reaccionar un mol de nitroxolina con  
1 a 1,1 moles de un cloruro de ácido HO-X-R, durante una  
hora como mínimo, a una temperatura comprendida entre 15  
y 75°C, en presencia de piridina.

15 4. Se reivindica por último como objeto sobre el -  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ESTER DE NITROXOLI-  
NA.

20

25

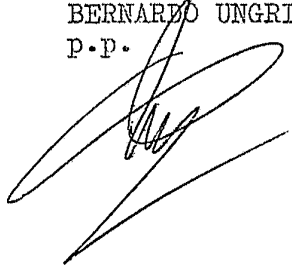
m Ce.

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de catorce páginas -  
mecanografiadas.

Madrid, 21 Junio 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

*mge*