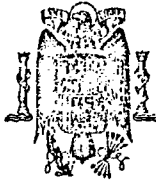


MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida el 23 de febrero de acuerdo
con el artículo 17.º de la Ley de la pro-
piedad industrial y con el con-
tenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

ES

11

21

22

NUMERO

467360

AT

FECHA DE PRESENTACION

27.2.1978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 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
	COTD; AGIK	456.162 de 22.2.1977

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-quinolincarboxílico y algunos de sus ésteres alquilaminoalquílicos, útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas en los mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados antibacterianos de quinolina.

Kaminsky, en la patente estadounidense 3.287.458, describe ácidos 6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-quinolincarboxílicos antibacterianos, sustituidos en la posición 1 con alquilo inferior u otros diversos sustituyentes. El compuesto donde este sustituyente es etilo es conocido comúnmente 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 ahora para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario es el ácido nalidíxico. Inicialmente se demostró que era eficaz para esta aplicación; sin embargo, nuevas experiencias con el ácido nalidíxico han sugerido que su utilidad puede estar limitada por su tendencia a producir rápidamente una resistencia bacteriana, Ronald, A.R. y colaboradores, New England Journal of Medicine, 275:1081-1088 (1966).

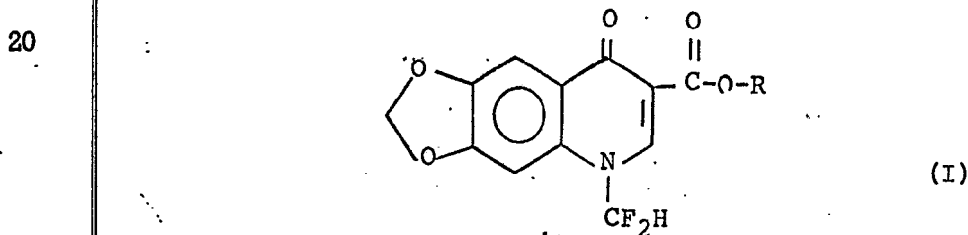
1 Además, también aparece una incidencia relativamente alta de efectos secundarios por administración del ácido nalidíxico, Cox, pág. 327.

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

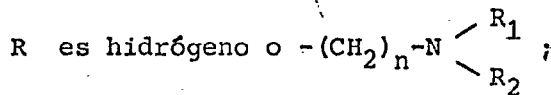
10 En el examen farmacológico general, el ácido oxolínico producía ataxia, anorexia, excitación e irritabilidad y el ácido nalidíxico producía cierta ataxia y anorexia mientras que los compuestos de esta invención no producen ninguno de estos efectos indeseables. (Tablas III y IV).

COMPENDIO DE LA INVENCION

15 De acuerdo con esta invención, se proporcionan compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente adecuadas, procedimientos para su manufactura, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de uso para el tratamiento de las infecciones bacterianas en los mamíferos.



25 donde



R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁-C₃ y

n es 2 o 3.

30

1

al éster de partida por pirróllisis 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 diluído, durante 1 a 2 horas aproximadamente, para dar el ácido (F).

10

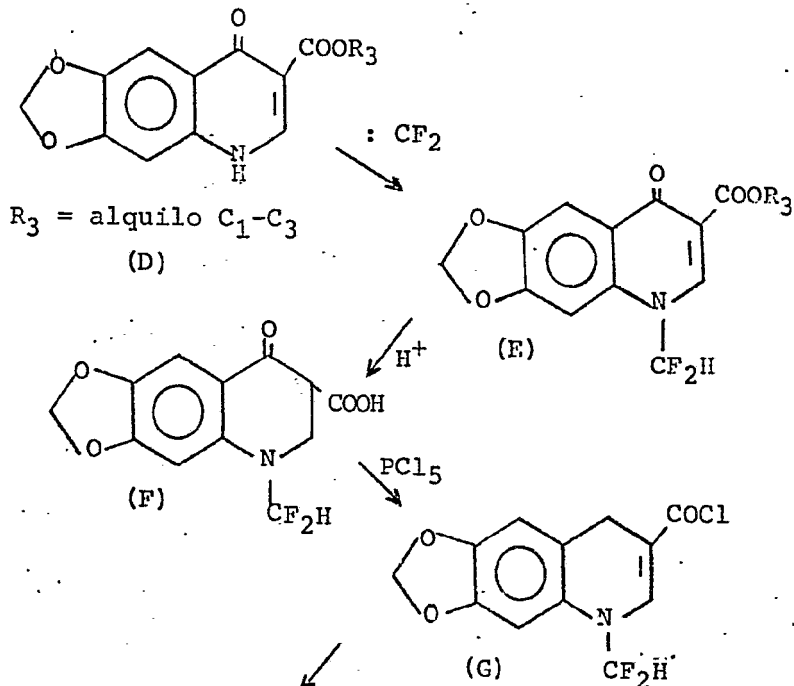
Este se convierte en su cloruro de ácido (G) empleando PCl_5 . Los ésteres (H) se preparan por reacción del cloruro de ácido (G) con el aminoalcohol apropiado en un disolvente inerte, como benceno o tolueno.

15

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

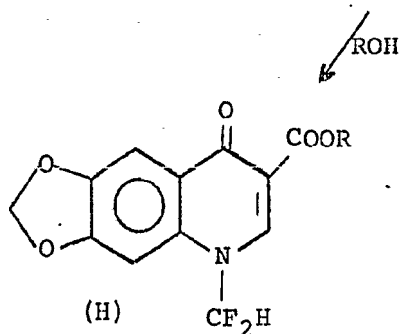
DIAGRAMA 2

20



25

30



EJEMPLO 1

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

Método A:

15 Se introduce en una bomba una mezcla de 13 g de éster
etílico del ácido 6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-qui-
nolincarboxílico y 10,3 g de etóxido sódico en 150 ml de
etanol y se añaden 13,2 g de HCF₂Cl. Se cierra la bomba, se
eleva la temperatura hasta 80°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
20 en CH₃CN 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°C.

Método B:

25 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°C, una solu-
ción de 13 g de clorodifluoracetato sódico disueltos en 50 ml
30 de diglima. Una vez completada la adición, la mezcla se ca-

1 luenta 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.).

20

Análisis para $C_{12}H_7F_2O_5$:

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 concen-
tra a presión reducida. Se agrega agua de hielo al residuo
y después se basifica añadiendo hidróxido sódico acuoso. El
5 precipitado sólido se recoge por filtración y se recrista-
liza en CH_2Cl_2 , p.f. 164-165°C.

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-difluor-
metil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxí-
lico

15 El producto puede obtenerse empleando 3-(N,N-dimetil-
amino)-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 antibacteria-
na 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 con-
vencional de uso de productos farmacéuticos; como agentes
25 terapéuticos individuales o en una combinación de agentes
terapéuticos. Pueden ser administrados solos pero general-
mente se administran con un vehículo farmacéutico seleccio-
nado sobre la base de la vía de administración elegida y de
la práctica farmacéutica habitual.

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

1 salud y peso del paciente; naturaleza y grado de los sínto-
mas, tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia del trata-
miento 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 composi-
ciones 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; tam-
bién puede ser administrado parenteralmente, en dosis líqui-
das 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 simila-
res para la fabricación de comprimidos. Los comprimidos pue-
den estar recubiertos de azúcar o de una película para enmas-
25 carar cualquier sabor desagradable y protegerlos de la atmós-
fera o pueden estar recubiertos entéricamente para su de-
sintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

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 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
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-
5 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
determinar si se ha producido desarrollo de bacterias. La
10 concentración mínima del compuesto que inhibe el crecimen-
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 (DE₅₀) 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 DE₅₀ 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} 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 periodo de ensayo, cada ratón fué transferido a un compartimiento individual transparente de Lucite[®] (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[®] 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
20 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 DE₅₀, 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_{50} 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 (DFMQ), del ácido oxolínico y del ácido nalidíxico

Organismos de ensayo	Concentraciones mínimas de inhibición ($\mu\text{g/ml}$)*		
	DFMQ	Ácido oxolínico	Ácido nalidíxico
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
<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
<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
<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
<u>E. coli</u> (06-2B)	2	2	>10

TABLA I (continuación)

Organismos de ensayo	Concentraciones mínimas de inhibición (µg/ml)		
	<u>DFMO</u>	<u>Acido oxo- línico</u>	<u>Acido na lidíxico.</u>
<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</u> sp.	< 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.

1

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*

5

DE_{50}^1

(mg/kg)

Escherichia coli

Staphylococcus aureus

9,9

149

1

Reed Muench.

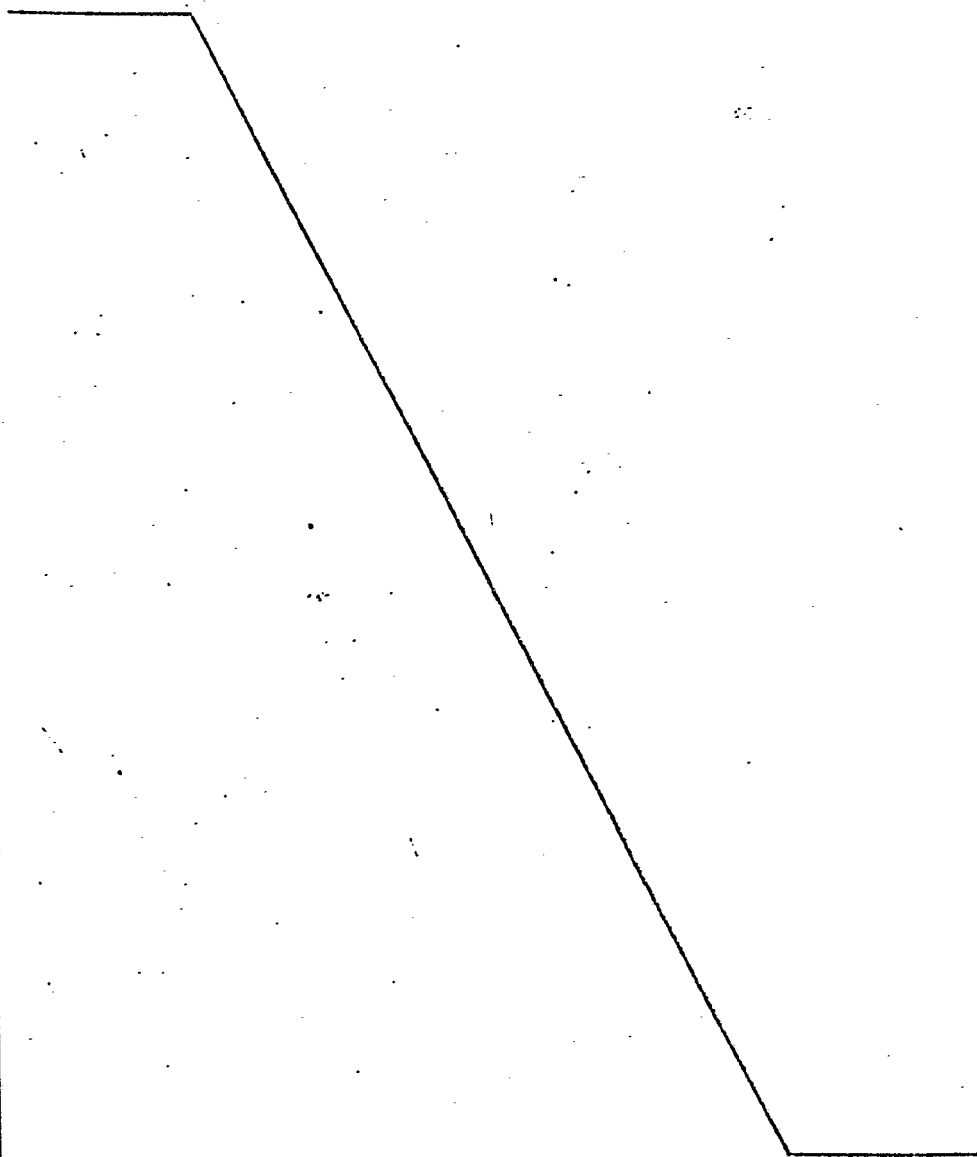
10

15

20

25

30



1

TABLA III

Farmacología general del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (DFMQ), del

ácido oxolínico y del ácido nalidíxico en ratones

DE₅₀

Druga	Especie	N	Mortalidad a las 24 horas	Ataxia	Barra vertical	Anorexia	Hipotermia	Hipertermia	Excitación	Irritabilidad
DFMQ	ratón	15	>450	>450	>450	>450	>450	>450	>450	>450
Acido oxolínico	ratón	10	>450	3,2	4,5	21,0	>450	>450	8,0	36,0
Acido nalidíxico	ratón	10	>450	150	187	180	187	>450	>450	>450

10

TABLA IV

Farmacología general del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (DFMQ), del

ácido oxolínico y del ácido nalidíxico en ratas

DE₅₀

Druga	Especie	N	Mortalidad a las 24 horas	Ataxia	Barra vertical	Anorexia	Hipotermia	Hipertermia	Excitación	Irritabilidad
DFMQ	rata	5	>324	>324	324	-	>324	>324	>324	>324
Acido oxolínico	rata	5	>324	97	187	-	>324	121	62	>324
Acido nalidíxico	rata	5	>324	187	360	-	>324	>324	>324	>324

20

25

30

1

TABLA III

Farmacología general del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihid
ácido oxolínico y del ácido nalidíxico

5

<u>Droga</u>	<u>Especie</u>	<u>N</u>	<u>Mortalidad a las 24 horas</u>	<u>Ataxia</u>	<u>Barra vertical</u>
DFMQ	ratón	15	>450	>450	>450
Acido oxolínico	ratón	10	>450	3,2	4,5
Acido nalidíxico	ratón	10	>450	150	187

10

TABLA IV

Farmacología general del ácido 1-difluormetil-6,7-metilendioxi-1,4-dihid
ácido oxolínico y del ácido nalidíxico

15

<u>Droga</u>	<u>Especie</u>	<u>N</u>	<u>Mortalidad a las 24 horas</u>	<u>Ataxia</u>	<u>Barra vertical</u>
DFMQ	rata	5	> 324	>324	324
Acido oxolínico	rata	5	> 324	97	187
Acido nalidíxico	rata	5	> 324	187	360

20

25

30

TABLA III

7-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (DFMQ), del
y del ácido nalidíxico en ratones

d oras	DE ₅₀						
	Ataxia	Barra ver tical	Anore xia	Hipoter mia	Hiperter mia	Excita ción	Irritabi lidad
	>450	>450	>450	>450	>450	>450	>450
	3,2	4,5	21,0	>450	>450	8,0	36,0
	150	187	180	187	>450	>450	>450

TABLA IV

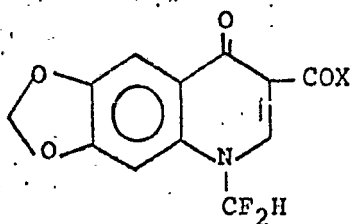
-metilendioxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (DFMQ), del
y del ácido nalidíxico en ratas

d a ras	DE ₅₀						
	Ataxia	Barra ver tical	Anore xia	Hipoter mia	Hiperter mia	Excita ción	Irritabi lidad
	>324	324	-	>324	>324	>324	>324
	97	187	-	>324	121	62	>324
	187	360	-	>324	>324	>324	>324

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

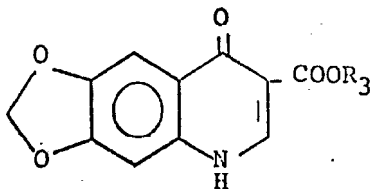
REIVINDICACIONES

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



donde X es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}_3\text{H}_7$ o $-\text{Cl}$,
y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende:

15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde R_3 es $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ o $-\text{C}_3\text{H}_7$, con el radical $:\text{CF}_2$, en un disolvente orgánico aprótico, para obtener los compuestos donde X es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ o $-\text{OC}_3\text{H}_7$; y

25 b) opcionalmente, someter a reacción de hidrólisis el producto procedente de la etapa anterior en presencia de un ácido diluido y hacer reaccionar el producto resultante con PCl_5 para obtener el compuesto donde X es cloro.

30 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

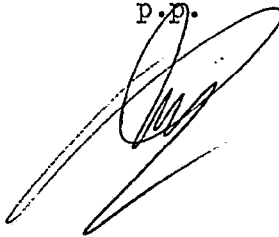
1 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
QUINOLINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de veintiuna pá-
gina mecanografiadas.

Madrid, 27 febrero 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.D.



10

15

20

25

30