

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 119178

Int. Cl. C 07 d 33/48 Kl. 12p-1/10

Patentsøknad nr. 162.114 Inngitt 15.III 1966

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 6.IV 1970

Prioritet begjært fra: 17.III-65 USA,
nr. 440.621

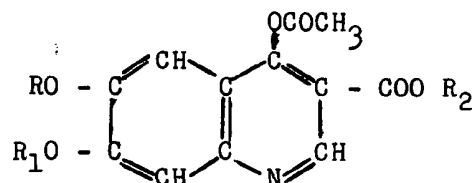
The Norwich Pharmacal Company, (a Corporation of New York),
17, Eaton Avenue, Norwich, N.Y., USA.

Oppfinner: Edward John Watson, Jr., P.O.Box 288,
R.D.No. 1, Norwich, N.Y. 13815, USA.

Fullmektig: A/S Bryns Patentkontor Harald Bryn.

Fremgangsmåte til fremstilling av lavere alkylestere av
6,7-di(lavere)alkoksy-4-acetoksy-3-kinolinkarboksylsyre.

Oppfinnelsen vedrører fremstilling av derivat av
lavere alkylestere av 6,7-di(lavere)alkoksy-4-hydroksy-3-kinolin-
karboksylsyre som er virksomme mot coccidiose og med formel



hvor R og R₁ hver betegner en alkylgruppe med 2-4 karbonatomer
og R₂ betyr en lavere alkylgruppe.

Disse nye forbindelser utmerkes av høyaktiv kjemoterapeutisk virkning ved behandling av parasitiske infeksjoner hos dyr, når de administreres i mengder som ligger langt under toxiske doser. De har vist seg å gi overraskende heldige resultater ved oral administrering for bekjempelse av coccidiose.

Coccidiose er en generell forekommende og av økonomisk synspunkt betydelig sykdom hos fjærkre, som forårsakes av typer av coccidia omfattende *Eimeria tenella*, *Eimeria acervulina* og *Eimeria necatrix*. De nye forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er i høy grad aktive midler mot slik coccidiose. Når de inkorporeres i fra næringssynspunkt riktig avpasset fôr i en mengde av en størrelsesorden fra omkring 0,003 til omkring 0,1 vektprosent ved kyllinger som er infisert av coccidiose og mates hermed, hindres dødelighet og sykdom som vanligvis etterfølger coccidiose, og dessuten har de en heldig innvirkning på kyllingenes vekst og utseende.

Prepareringen av disse forbindelser i en form som medfører bekvem administrering kan lett skje ved innblanding av dem i dyrets fôr som angitt ovenfor. Da det er meget effektivt og hensiktsmessig å tilføre aktive legemiddelsubstanser for profylaktisk eller terapeutisk formål over fôret er det selvsagt at mange kombinasjoner av egnede ingredienser kan forekomme som bærere for forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Således kan man anvende malte snegleskall, attapulgulslere, i handelen forekommene kyllingfôr, urea, maismel, malt citrusmel, gjæringsresiduer, destillasjonsresidue, soyabønneolje, lecitin eller lignende.

For å lette tilsetningen til fôret kan det da være hensiktsmessig først å fremstille et konsentrat inneholdende fra ca. 5 - 50% aktivt stoff, hvilket konsentrat kan fortynnes med andre egnede bærere av hensyn til det tilsiktede formål som vanligvis betyr fra 0,006 - ca. 0,1% aktivt stoff. Konsentratet kan lett fremstilles ved blanding av de aktive stoffer med den valgte bærer, f.eks. gjennom maling eller omrøring. Som et eksempel på et slikt konsentrat kan det eksempelvis nevnes følgende:

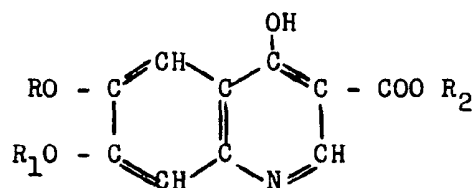
Aktivt stoff	22,05%
Lecitin	2,00%
Soyabønneolje	2,00%
Spannmålsmel	73,95%

Dette kan fortynnes ved tilsetninger av kombinasjoner av ovenstående materiale for tilberedning av det nødvendige fôr

for administrering på den infiserte eller potensielt infiserte vert. Forbindelsene kan eventuelt innblandes i tabletter, gelatinkapsler, suspensjoner eller lignende kombinasjoner bestående av egnede bærere eller tilsetningsmidler av den type som er vanlig innen farmasien.

Det er nå funnet at forbindelser som er meget like ovenstående forbindelser også har en virkning mot coccidiose som er fullt sammenlignbar med det som gjelder for forbindelser med ovenstående definisjon.

Oppfinnelsen vedrører altså en fremgangsmåte for fremstilling av lavere alkylestere av 6,7-di-(lavere)alkoksy-4-acetoksy-3-kinolinkarboksylysyrer, med den innledningsvis angitte formel og fremgangsmåten er karakterisert ved at en forbindelse med formel



hvor R , R_1 og R_2 hver har den innledningsvis angitte betydning, acetyleres.

Oppfinnelsen skal i det følgende beskrives ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1.

Etylester av 4-acetoksy-6,7-dietoksy-3-kinolinkarboksylsyre.

En blanding av 50 g (0,16 mol) av etylesteren av 6,7-dietoksy-4-hydroksy-3-kinolinkarboksylsyre og 30 g vannfritt natriumacetat i 1250 ml eddiksyreanhydrid oppvarmes under tilbake-løp i 2 1/4 time for deretter å avkjøle. Det faste stoff samles og vaskes i kaldt vann og tørkes. Utbyttet er 49 g (86%) av titelproduktet, smeltepunkt 169 - 172°C. Det kan omkrystalliseres fra etanol.

	C	H	N
Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$	62,23	6,09	4,23
Funnet	62,19	6,08	3,89

Eksempel 2.

Metylesteren av 4-acetoksy-6,7-diisopropoksy-3-kinolinkarboksylsyre.

En blanding av 2 g metylester av 6,7-diisopropoksy-4-hydroksy-3-kinolinkarboksylsyre og 2 g vannfritt natriumacetat

119178

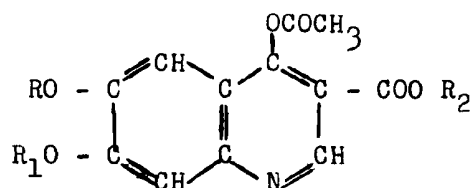
4

i 50 ml eddiksyreanhydrid oppvarmes under tilbakeløp i 2 1/2 time. Blandingen helles deretter på knus is. Oljeaktig stoff går etterhvert over i fast form og oppsamles samt vaskes med vann og tørkes, idet det fåes 1,8 g av titelproduktet (79,5%) med smeltepunkt på 102 - 104°C.

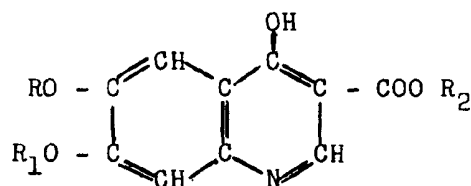
	C	H	N
Beregnet for $C_{19}H_{23}NO_6$	63,14	6,42	3,88
Funnet	63,03	6,44	4,00

P a t e n t k r a v.

Fremgangsmåte for fremstilling av lavere alkylestere av 6,7-di(lavere)alkoksy-4-acetoksy-3-kinolinkarboksylsyre som er virksomme mot coccidiose, med formel



hvor R og R_1 hver betegner en alkylgruppe med 2-4 karbonatomer og R_2 betegner en lavere alkylgruppe, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse med formel



hvor R, R_1 og R_2 hver har den ovenfor angitte betydning, acetyleres.

Anførte publikasjoner: -