

1 894 87

20

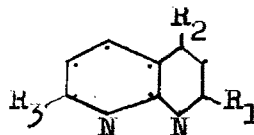


189487

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención por 20 años,
a nombre de
C i l l a g Sociéte Anonyme, residente en
Scharfhausen (Suiza), por "PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE
LA NAFTIRIDINA".

=====

El objeto del invento es una serie de nuevas combinaciones de la fórmula general



en que R₁ es

un radical alcoxi o alquiltio, pudiendo un átomo de hidrógeno
5 del grupo alquilo estar sustituido por un grupo alcoxi o un
grupo dialquilamino, R₂ representa un radical alquilo, arilo
o aralquilo, y R₃ es un grupo amino, alquilamino, dialquila-
mino o acilamino, o tiene la misma significación que R₁.

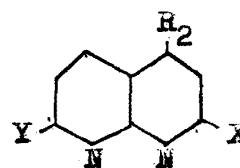
Se ha descubierto que estos derivados de la naftiridina
10 poseen una actividad sorprendentemente eficaz contra los micro-
organismos, por ejemplo, bacterias, protozoos como amebas
etc. y por consiguiente resultan excelentes como desinfectan-
tes tanto para objetos, como para cuerpos vivos, especialmen-
te como desinfectantes de heridas e intestinos. Pueden elabo-
15 rarse y emplearse en forma de polvos, disoluciones o para pro-



yecciones, emulsiones, suspensiones, pastas, unguentos, etc., para fricciones, para injerir, inyectar, rociar, impregnar, etc.

Las nuevas combinaciones pueden obtenerse por los métodos conocidos.

El invento se refiere además a un procedimiento muy ventajoso para obtener los derivados de la naftiridina de la fórmula general arriba indicada, el cual se caracteriza porque una combinación de la fórmula general



en que X es un átomo halógeno, R₂ un radical alquilo, arilo o aralquilo e Y un átomo halógeno, el grupo amino, un grupo alquilamino, dialquilamino o acilamino, se hace reaccionar, preferentemente en presencia de un medio condensador, con un alcohol alifático o tioalcohol, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un grupo alcoxi o dialquilamino. Como medio condensador se emplea ventajosamente un alcoholato alcalino o un tioalcoholato alcalino del alcohol o tioalcohol empleado momentáneamente para la reacción.

Ejemplo 1:

10,5 g de sodio se diluyen en 2,5 litros de n-butanol absoluto y a la disolución caliente se agregan 80 g de 2-cloro-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina. La mezcla se hierve durante tres horas con refrigerante de reflujo y luego se deja enfriar. La disolución de la reacción se lava con agua hasta reacción neutra, se seca y se concentra por evaporación al vacío. El residuo constituido por 2-n-butoxi-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina se recristaliza en éster acético: Rendimiento: 76 g correspondiente a 95 % del teórico. El nuevo derivado de la naf-

=³ 89487 20



tiridina forma cristales amarillos claros que funden a 159-
45 161° C y son muy solubles en metanol, acetona y cloroformo.

Ejemplo 2:

100 g de 2,7-dicloro-4-metil-1,8-naftiridina se incorpo-
ran poco a poco a una disolución de 27 g de sodio en un litro
de n-butanol. La disolución se calienta por sí misma hasta
50 ebullición y se sigue hirviendo todavía durante 24 horas. El
cloruro sódico separado se sifona y lava con benzol. Los fil-
trados reunidos se lavan con agua hasta reacción neutra y se
seca. El disolvente se evapora y el residuo constituido por
2,7-bis-(n-butoxi)-4-metil-1,8-naftiridina, se destila a va-
55 cio elevado. Rendimiento: 130 g, correspondiente a 96% del
teórico. El derivado de naftiridina así obtenido forma un
aceite amarillo claro, que a una presión de 0,015 mm hierve
a 168-169 grados centígrados. Es insoluble en agua, pero mis-
cible con los disolventes orgánicos usuales.

60

Ejemplo 3:

19,6 g de sodio y 2 litros de toluol absoluto se turbi-
nan con reflujo. En la mezcla se introducen a gotas 100 g de
2-dietil-amino-etanol. Después de agitar durante 4 horas, se
añaden a gotas otros 45 g de 2-dietilaminoetanol. Luego la
65 mezcla se sigue hirviendo hasta completa disolución del sodio.
A la disolución, turbinando e hirviendo, se agregan en porcio-
nes 150 g de 2-cloro-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina y se
hierve durante 24 horas con refrigerante de reflujo. El clo-
ruro sódico separado se somete a aspiración y se lava bien
70 con benzol. Los filtrados se agitan con agua y se secan, se
evapora el disolvente y el residuo remanente se recristaliza
en una mezcla de benzol y éter de petróleo. La 2-(2'-dietil-
aminoetoxi)-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina, obtenida en can-
tidad de 151 g = 71% del teórico, funde a 123-124° C, es muy



75 soluble en ácidos diluidos, bien soluble en los disolventes orgánico usuales a excepción del éter de petróleo, poco soluble en agua.

Ejemplo 4:

23,6 g de sodio se dispersan en toluol hirviente turbinando o agitando enérgicamente y luego se agregan poco a poco 121 g de dietilaminoetanol. Después de hervir durante 3 horas, se disuelven 100 g de 2,7-dicloro-4-metil-1,8-naftiridina en 500 cm³ de toluol caliente y se agregan gota a gota, después de lo cual se sigue hirviendo la mezcla durante 24 horas con refrigerante de reflujo. El cloruro sódico formado se separa por filtración, el filtrado se lava con agua y se seca. Después de evaporar el disolvente, el residuo se rectifica a vacío elevado. La 2,7-bis-(2'-dietilaminoetoxi)-4-metil-1,8-naftiridina así obtenida es un aceite débilmente amarillo con punto de ebullición de 202-204° C (0,008 mm). Es poco soluble en agua, pero bien soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos. Rendimiento: 125 g.

Ejemplo 5:

13 g de sodio se disuelven en 1,5 litros de etanol absoluto y a esta disolución se agregan a gotas 76 g de 2-dietilaminoetanotiol. A la mezcla calentada a ebullición se agregan en pequeñas porciones 100 g de 2-cloro-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina. La mezcla se hierve durante 7 horas con agitación, luego se separa por aspiración el cloruro sódico precipitado y este se lava con etanol absoluto. Los filtrados reunidos se concentran por evaporación, el residuo se disuelve en un litro de ácido acético 2n, se filtra la disolución, se neutraliza con lejía concentrada de sosa cáustica, luego se trata con disolución saturada de carbonato sódico y se extrae con cloroformo. La disolución entonces obtenida se lava, se concentra luego hasta se-



quedad y el residuo se recristaliza en etanol absoluto. La 2-(2'-dietilamino-etilmercapto)-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina así obtenida en cantidad de 104 g, funde a 182-184° C y es muy soluble en ácidos minerales diluidos y en ácidos orgánicos.

110

Ejemplo 6:

30 g de sodio se disuelven en un litro de etanol absoluto y a la disolución todavía caliente se agregan 175 g de 2-dietilaminoetanol. A la mezcla calentada a ebullición se incorporan en pequeñas porciones 133 g de 2,7-dicloro-4-metil-1,8 naftiridina, con lo que inmediatamente se separa sal común. Después de hervir y agitar durante 8 horas, se deja enfriar y la mezcla de reacción se trabaja como se ha descrito en el ejemplo 5. La 2,7-bis-(2'-dietilaminoetilmercapto)-4-metil-1,8-naftiridina así obtenida funde a 64-65° C, es insoluble en agua y lejías, bien soluble en ácidos minerales diluidos y en disolventes orgánicos. Se recristaliza muy bien en éter de petróleo. El rendimiento es el 70% del teórico.

115

120

De modo análogo al indicado en los ejemplos de ejecución pueden obtenerse:

125

De la 2-cloro-4-bencil-7-amino-1,8-naftiridina y del 3-dietilamino-n-propanol la 2-(3'-dietilamino-n-propoxi)-4-bencil-7-amino-1,8-naftiridina;

De la 2-cloro-4-fenil-7-amino-1,8-naftiridina y del 2-etoxietanol la 2-(2'-etoxietoxi)-4-fenil-7-amino-1,8 naftiridina,

130

de la 2,7-dicloro-4-etil-1,8-naftiridina y del 3-dietilamino-n-butanol la 2,7-bis-(3'-dietilamino-n-butoxi)-4-etil-1,8-naftiridina,

de la 2-cloro-4-n-propil-7-dietilamino-1,8-naftiridina y del 4-dietilamino-n-butanodiol la 2-(4'-dietilamino-m-butylmercapto)-4-n-propil-7-dietilamino-1,8-naftiridina,

135



de la 2-bromo-4-(2'-feniletíl)-7-n-valeroilamino-1,8-naftiridina y del 2-n-butoxietanotíol la 2-(2'-n-butoxietilmercapto)-4-(2'-feniletíl)-7-n-valeroilamino-1,8-naftiridina, de la 2-yodo-4-terc.-butil-7-(2'-butilamino)-1,8-naftiridina y del 3-di-n-butilamino-propanotíol la 2-(3'-di-n-butilamino-propilmercapto)-4-terc.-butil-7-(2'-butilamino)-1,8-naftiridina,

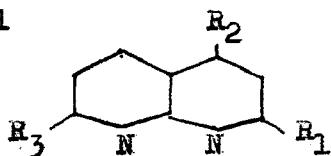
de la 2,7-dibromo-4-(1'-feniletíl)-1,8-naftiridina y del 2-di-terc.-butilaminoetanotíol la 2,7-bis-(2'-di-terc.-butilaminoetilmercapto)-4-(1'-feniletíl)-1,8-naftiridina, y de la 2-yodo-4-n-butil-7-acetilamino-1,8-naftiridina y del 4-dietil-amino-2,3-buteno-1-ol la 2-(4'-dietilamino-2',3'-buteno-1'-oxi)-4-n-butil-7-acetilamino-1,8-naftiridina.

Los nuevos derivados de la naftiridina pueden también aislarse en forma de sus sales, por ejemplo como citratos, que son muy solubles en agua.

:--:--:--:--:--:--: N O T A :--:--:--:--:--:--:--:

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la naftiridina con combinaciones químicas de la fórmula general

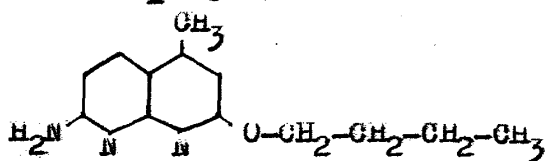


en que R₁ es un radical alcoxi o alquiltío, pudiendo un átomo de hidrógeno del grupo alquilo estar sustituido por un grupo alcoxi o un grupo dialquilamino, R₂ indica un radical alquilo, arilo o aralquilo, y R₃ es el grupo amino, un grupo alquilamino, dialquilamino o acilamino, o tiene el mismo significado que R₁.

2.- Procedimiento para la obtención de la combinación química de la fórmula

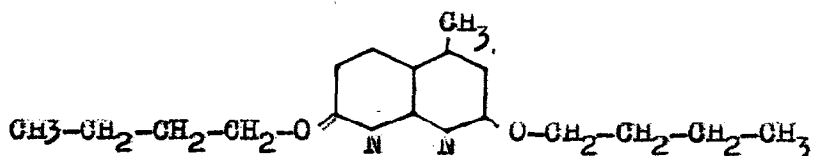


165

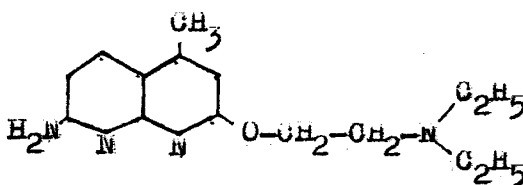


3.- Procedimiento para la obtención de la combinación química de la fórmula

170

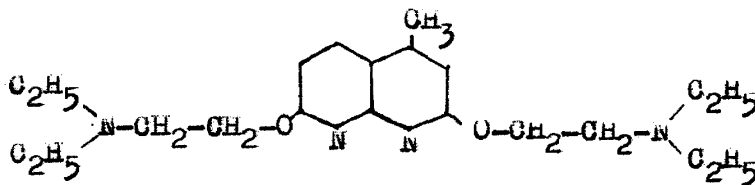


4.- Procedimiento para la obtención de la combinación química de la fórmula

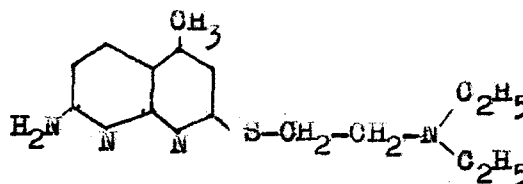


175

5.- Procedimiento para la obtención de la combinación química de la fórmula



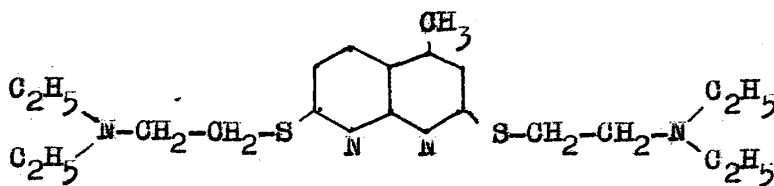
6.- Procedimiento para la obtención de la combinación química de la fórmula



7.- Procedimiento para la obtención de la combinación química de la fórmula

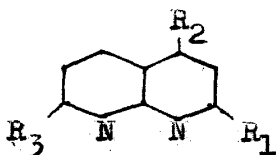


185



8.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la nafftiridina, caracterizado porque con auxilio de métodos conocidos se obtienen combinaciones de la fórmula general

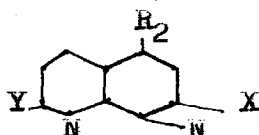
190



en que R₁ es un radical alcoxi o alquiltío, pudiendo un átomo de hidrógeno del grupo alquilo estar sustituido por un grupo alcoxi o un grupo dialquilamino, R₂ representa un radical alquilo, arilo o aralquilo y R₃ es un grupo amino, un grupo alquilamino, dialquilamino o acilamino, o tiene el mismo significado que R₁.

195

9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 8, caracterizado porque una combinación de la fórmula general



200

en que X representa un átomo halógeno, R₂ un radical alquilo, arilo o aralquilo, e Y un átomo halógeno, el grupo amino, un grupo alquilamino, dialquilamino o acilamino, se hace reaccionar, preferentemente en presencia de un medio condensador, con un alcohol alifático o tioalcohol, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un grupo

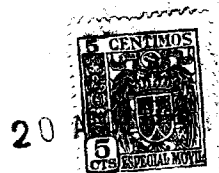
205

alcoxi o dialquilamino.

10.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 9, caracterizado porque como medio de condensación se emplea un alcoholato alcalino o un tioalcoholato alcalino del alcohol

210

o tioalcohol empleado cada vez para la reacción.



11.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 9, caracterizado porque se emplea una 2-halógeno-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina.

215 12.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8, 9 y 11, caracterizado porque una 2-halógeno-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina se hace reaccionar con n-butanol, formándose 2-n-butoxi-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina.

13.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8, 9 y 11, caracterizado porque una 2-halógeno-4-metil-7-amino-220 1,8-naftiridina se hace reaccionar con dietilaminoetanol, formándose 2-(2'-dietilaminoetoxi)-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina.

14.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8, 9 y 11, caracterizado porque una 2-halógeno-4-metil-7-amino-225 1,8-naftiridina se hace reaccionar con dietilaminoetanotiol, formándose 2-(2'-dietilaminoetilmercapto)-4-metil-7-amino-1,8-naftiridina.

15.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8 y 9, caracterizado porque se emplea una 2,7-dihalógeno-4-metil-230 1,8-naftiridina.

16.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8, 9 y 15, caracterizado porque la 2,7-dihalógeno-4-metil-1,8-naftiridina se hace reaccionar con n-butanol, formándose 2,7-bis-(n-butoxi)-4-metil-1,8-naftiridina.

235 17.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8, 9 y 15, caracterizado porque una 2,7-dihalógeno-4-metil-1,8-naftiridina se hace reaccionar con dietilaminoetanol, de suerte que se origina 2,7-bis-(2'-dietilaminoetoxi)-4-metil-1,8-naftiridina.

240 18.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 8, 9 y 15, caracterizado porque una 2,7-dihalógeno-4-metil-1,8-

= 10 **I 89487** 20

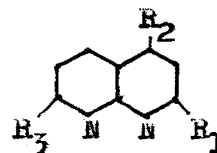


naftiridina se hace reaccionar con dietilaminoetanotiol, de suerte que se forma 2,7-bis-(2'-dietilaminoetilmercapto)-4-metil-1,8-naftiridina.

245 19.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la naftiridina, esencialmente como se ha descrito en los ejemplos de ejecución.

20.- nuevos derivados de la naftiridina, en cuanto preparados por el procedimiento descrito.

250 21.- Procedimiento de desinfección caracterizado por el empleo de combinaciones de la fórmula general



255 en que R_1 es un radical alcoxi o alquiltío, pudiendo un átomo de hidrógeno del grupo alquilo estar sustituido por un grupo alcoxi o un grupo dialquilamino, R_2 representa un radical alquilo, arilo o aralquilo, R_3 es el grupo amino, o un grupo alquilamino, dialquilamino, o acilamino, o tiene el mismo significado que R_1 .

Esta patente recae sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA NAFTIRIDINA", como queda descrito en la presente memoria y caracterizado en la anterior Nota.

Madrid, 20 de Agosto de 1.949.

JOSE SANCHO
P P