

P.- 35.349

POS-11053 Daiichi

SA



341746

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de DAIICHI SEIYAKU COMPANY, LIMITED, entidad japonesa, establecida en Nº 1,3-chome, Edobashi, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 1-SUSTITUIDO-1,4-DIHIDRO-7- \int 2-(5-NITRO-2-FURIL)-VINIL \int -4-OXO-1,8-NAFTIRIDINO-3-CARBOXILICOS" (Clase Internacional C07d)

=====

20.6.67.



P.- 35.349

POS - 11053

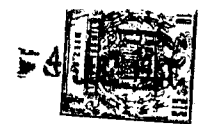
Daichi

Estos compuestos, ácidos 1-sustituído-1,4-dihidro-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílicos, son derivados de la 1,8-naftiridina, y son útiles como agentes antibacterianos.

5 Se hace reaccionar 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de alcohol inferior con 5-nitrofurfural, para producir 4-hidroxi-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -1,8-naftiridino-3-carboxilato de alcohol inferior; se hidroliza después el producto así obtenido, para producir ácido 4-hidroxi-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -1,8-naftiridino-3-carboxílico; y luego se introducen diversos radicales en el átomo de nitrógeno en posición 1 del núcleo de 1,8-naftiridina, para producir ácidos 1-sustituído-1,4-dihidro-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílicos.

15 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,8-naftiridina, y más en particular a ácidos 1-sustituído-1,4-dihidro-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílicos, a productos intermedios útiles en la preparación, y a un método para preparar dichos compuestos.

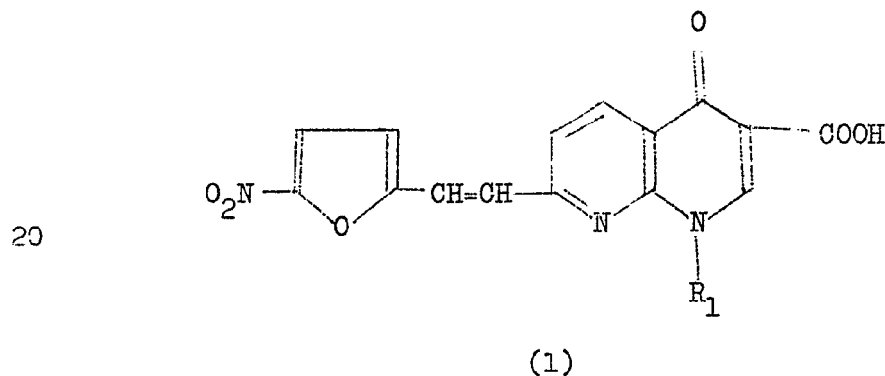
20 Como medicina de la serie de la 1,8-naftiridina, es conocido el ácido nalidíxico, ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que tiene excelente actividad antibacteriana con-
25
7.6.67.



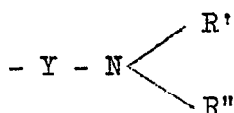
tra bacterias gram-negativas, y que ha sido muy usado clínicamente (George Y. Leshner y otros: Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, vol. 5, 1063, 1962).

5 Se ha hallado ahora que los nuevos compues-
tos de la presente invención, en los que la posición 7
del núcleo de 1,8-naftiridina está sustituida con un
radical 2-(5-nitro-2-furil)-vinilo, tienen un espectro
antibacteriano más amplio que el del ácido nalidíxico,
10 y son eficaces contra las bacterias tanto gram-positi-
vas como gram-negativas, y, además, sus actividades an-
tibacterianas son más fuertes que las del ácido nalidí-
xico.

15 Los nuevos compuestos de la presente inven-
ción se pueden representar por la fórmula siguiente:



25 donde R₁ es un radical alcohilo inferior; un radical re-
presentado por la fórmula siguiente:
7.6.67.



5 donde R' y R'' son iguales o diferentes, y cada una representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, e Y representa un grupo alcoholeno inferior; un radical carboxi-alcoholo inferior; o un radical representado por la fórmula siguiente:

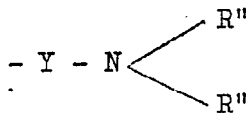
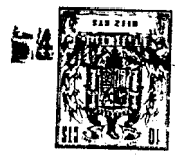


donde R'' es un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, que puede estar sustituido con un radical hidroxilo o un átomo de halógeno.

15 Tal como se ha usado antes, y se usarán en lo sucesivo, los términos "alcoholo inferior" y "alcoholeno inferior" representan, cada uno, un grupo hidrocarburo saturado de cadena rectilínea o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive.

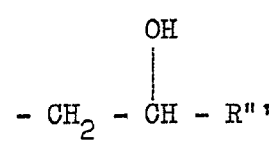
20 Como radicales antes mencionados se pueden citar los siguientes radicales. Es decir, entre los radicales alcoholo inferior se incluyen, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, n-propilo e isopropilo; entre los radicales representados por la fórmula:

7.6.67.



5 se incluyen, por ejemplo, los radicales 2-aminoetilo, 2-etilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilamino-n-propilo y 3-dietilamino-2-metilpropilo; entre los radicales carboxi-alcoholo inferior se incluyen, por ejemplo, los radicales carboximetilo y 1-carboxietilo; y entre los radicales representados por la fórmula siguiente:

10



15 se incluyen, por ejemplo, los radicales 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo y 3-cloro-2-hidroxi-propilo.

20 Los nuevos compuestos de la presente invención tienen excelente actividad antibacteriana, y son útiles como medicinas valiosas para combatir las enfermedades causadas por microorganismos patógenos.

25 Las actividades antibacterianas de los nuevos compuestos de la presente invención fueron comparadas con las del ácido nalidíxico, que muestra excelente actividad antibacteriana contra las bacterias gram-negativas. Los valores que se muestran en la tabla 1
7.6.67.

representan la mínima concentración inhibidora de los compuestos, en $\mu\text{g/ml}$. Estos ensayos fueron efectuados bajo cultivo a 37°C durante 48 horas, usando el medio semisintético para *Shigella dysenteriae*, o el medio de Mueller Hinton.

5

7.6.67.

- 6 -

341746

Tabla 1

Organismo	Mínima concentración inhibidora, µg/ml						
	A	B	C	D	E	F	G
1. Escherichia coli: O111	3,2	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6
2. Shigella dysenteriae: Hanabusa	1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6
3. Salmonella typhi: H901	1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6
4. Staphylococcus aureus: Terajima	25	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6
5. Diplococcus pneumoniae: DP-1	100	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6
6. Erysipelothrix rhusiopathiae: Chiran	50	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6	<1,6

7.6.67.

- 7 - 341746





- A: ácido nalidíxico
- B: ácido 1-etil-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-
vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico
- 5 C: ácido 1-carboximetil-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-
fural)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico
- D: ácido 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7- β -(5-ni-
tro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carbo-
xílico
- 10 E: ácido 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-7- β -(5-nitro-
2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxíli-
co
- F: ácido 1,4-dihidro-1-(2-hidroxiopropil)-7- β -(5-nitro
-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxí-
lico
- 15 G: ácido 1-(3-cloro-2-hidroxiopropil)-1,4-dihidro-7- β -
(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-
carboxílico

Las actividades antibacterianas de los nue-
vos compuestos de la presente invención son reducidas
20 poco en presencia de albúmina de suero, ácido desoxi-
clórico, homogeneizado de hígado, u homogeneizado de
riñón.

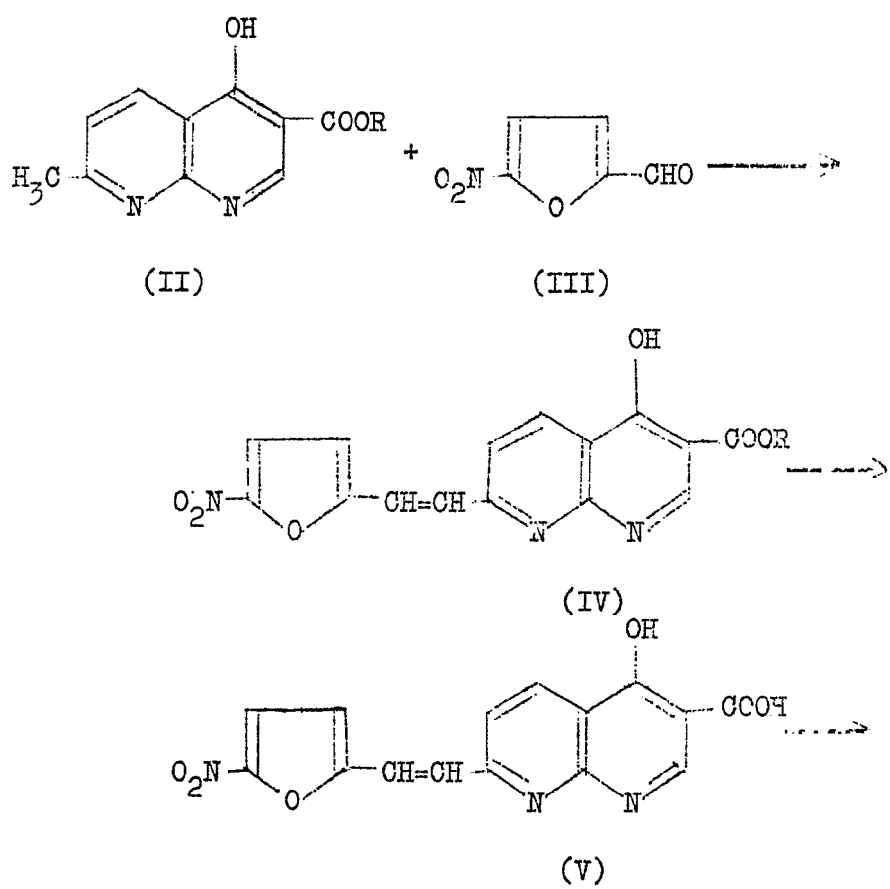
Además, la toxicidad de los compuestos de
la presente invención fue ensayada de la forma siguien-
25 te. Cuando los compuestos fueron administrados por vía
7.6.67.



oral, como suspensión en una solución acuosa de acacia al 5%, todos los animales sobrevivieron, incluso con una dosis de compuesto igual a 1 g/kg.

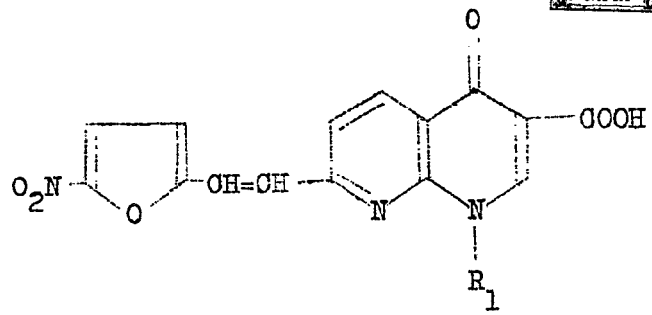
Se ensayó la acción hemolítica usando los corpúsculos sanguíneos de conejos, pero no se observó acción hemolítica a concentraciones de 10^{-6} g/ml o 10^{-4} g/ml de los compuestos.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar según el procedimiento representado por el siguiente esquema de reacción:



6.67.

341746



(I)

5

10

donde R es un radical alcohilo inferior y R₁ es igual que se ha definido antes.

15

Según el procedimiento antes descrito, se prepara (I) haciendo reaccionar 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de alcohilo inferior (II) con 5-nitrofurfural (III), para producir 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de alcohilo inferior (IV); hidrolizando luego (IV), para producir ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico (V); o introduciendo luego un radical R₁ en el átomo de nitrógeno en posición 1 del núcleo de 1,8-naftiridina.

20

25
7.6.67.

El 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de alcohilo inferior (II) empleado como material de partida en este procedimiento se puede preparar fácilmente haciendo reaccionar 2-amino-6-metilpiridina con etoximetilénmalonato de di-alcohilo inferior,

341746



je presión reducida, terminando la eliminación del disolvente bajo un vacío del orden de 0,1 mm de mercurio.

El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice, después por paso sobre una columna de silicato de magnesio, y finalmente por una nueva cromatografía sobre gel de sílice.

Se obtienen 1,3 g de 3-oxo 17beta-(benciloxi) metoxi estra-4,9,11-trieno bajo forma de aceite

Espectro U.V. (etanol):

10	Max. a	237 m μ	(ξ = 6 240)
	Inflexión hacia	256-257 m μ	(ξ = 3 620)
	Inflexión hacia	264 m μ	(ξ = 3 510)
	Inflexión hacia	270 m μ	(ξ = 3 590)
	Max. a	340 m μ	(ξ = 27 800)

15 Por lo que se sabe, este producto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo III: 3-oxo 17beta-aliloxi estra-4,9,11-trieno. I con Z = oxígeno, Q = CH₃, X = CH₂ = CH-CH₂ e Y + H.

20 Etapa A: 3-etilenodioxi 17beta-aliloxi estra-4,9,11-trieno.

En 17 cm³ de tetrahidrofurano se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,5 g de 3-etilenodioxi 17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno, cuya preparación se ha descrito anteriormente, y después 0,427 g de una suspensión de hidruro de sodio en aceite de vaselina (título : 25 55% de HNa). Se agita durante 30 minutos hacia 40°C, se añaden 5,3 g de bromuro de alilo, se agita durante 20 horas a 40°C, se enfría la solución de reacción, se vierte 30 en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio,

20.6.67.

- 11 - 341746

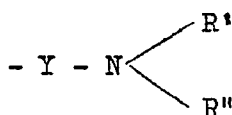


rendimiento por calentamiento de (IV) con el ácido antes' citado, a una temperatura de 50 a 150°C, en un período de tiempo comprendido entre 1 y 20 horas, en un diluyente tal como agua o una solución acuosa adecuada de un disolvente orgánico, por ejemplo ácido acético, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo, o una mezcla de ellos. Para mayor conveniencia, la hidrólisis se efectúa a una temperatura de 100 a 110°C, en una mezcla de ácido acético, ácido clorhídrico y agua.

5
10 Finalmente, el compuesto (I) se obtiene introduciendo el radical R_1 en el átomo de nitrógeno en posición 1 del núcleo de 1,8-naftiridina de (V), antes obtenido. Se pueden aplicar diversos métodos para introducir el radical R_1 , según la clase del radical, de la forma siguiente.

15 El compuesto de fórmula (I), en el que el radical R_1 es un radical alcohilo inferior, un radical representado por la fórmula siguiente:

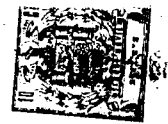
20



25

7.6.67.

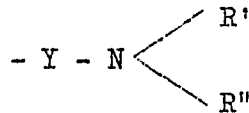
donde R' , R'' e Y son según se han definido antes, o un radical carboxi-alcohilo inferior, se puede preparar haciendo reaccionar (V) en un disolvente adecuado, con



un compuesto representado por la fórmula siguiente:



5 donde X es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, y R₂ es un radical alcohilo inferior, un radical representado por la fórmula siguiente:

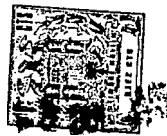


10 donde R', R'' e Y son según se han definido antes, o un radical carboxi-alcohilo inferior.

Sin embargo, en el caso del compuesto de fórmula (I) en el que R₁ es un radical metilo o radical etilo, la reacción se puede efectuar prácticamente haciendo reaccionar (V) con un éster de ácido sulfúrico, tal como sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo.

En general, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de una sustancia básica como aceptor de ácido, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, alcoholato sódico o trietilamina. Como disolvente se puede usar un alcohol alifático inferior, por ejemplo alcohol metílico, alcohol etílico o etilén-glicol; dioxano; dimetilformamida; sulfóxido de dimetilo; acetonitrilo; o una mezcla de ellos.

25 La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de 7.6.67.



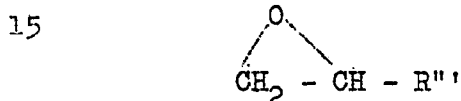
ra comprendida entre la temperatura ambiente y 150°C, durante de 1 a 20 horas. Para mayor conveniencia, la reacción se efectúa a una temperatura de 80 a 100°C, en dimetilformamida, en presencia de carbonato potásico.

5

El compuesto de fórmula (I) en el que R₁ está representado por el radical siguiente:



donde R'' es según se ha definido antes, se prepara corrientemente haciendo reaccionar (V) con un epóxido representado por la fórmula siguiente:



donde R'' es según se ha definido antes, en un disolvente orgánico, bajo presión normal o aumentada, durante de 10 a 50 horas, a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C. Se puede usar como disolvente orgánico dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo.

20

También están dentro del ámbito de la presente invención las sales de los ácidos 1-sustituído-

25
7.6.67.

1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-



te bajo atmósfera de nitrógeno, se añade cloruro de metileno y se lava la solución obtenida con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después con agua, se seca y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

5 Se obtienen así 1,1 g de 3-oxo 17alfa-metil 17beta-metoxi estro-4,9,11-trieno.

Espectro U.V. (etanol) :

λ max. 237-238 m μ (Σ = 5 770)
Inflexión 270 m μ (Σ = 3 490)
10 λ max. a 342 m μ (Σ = 27 800)

De una manera análoga, partiendo del 3-etilenodioxo 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-metoxi gona-4,9,11-trieno, se obtiene el 3-oxo 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-metoxi gona-4,9,11-trieno (I con Z = oxígeno,
15 Q = C₂H₅, X = CH₃, Y = CH₃).

Por lo que se sabe, este producto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo V. 3-oxo 17beta-(carboxi)metoxi estro-4,9,11-trieno. I con Z = oxígeno,
20 Q = CH₃, X = CH₂CO₂H e Y = H.

En 30 cm³ de dimetil-formamida anhidra, se introducen 5,02 g de 3-etilenodioxo 17beta-hidroxi estro-4,9,11-trieno, y después a una temperatura inferior a 30°C en 30 minutos aproximadamente, 11,5 cm³ de una solución 2,8M de dimetilzinc en dimetil-formamida.
25

Por otra parte, se introducen lentamente 58 cm³ de solución 2,8 M de dimetilzinc, en dimetil formamida, en 22,2 g de ácido bromoacético y se completa hasta 75 cm³ con dimetilformamida. Esta solución así preparada ex-
30 temporaneamente es introducida en 30 minutos aproximadamen
20.6.67.



Ejemplo 1

A una mezcla de 20 ml de ácido acético y 20 ml de anhídrido acético se añadieron 4,2 g de 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo y 3,1 g de 5-nitrofurfural, y la mezcla fue calentada a temperatura de 110 a 120°C durante 1 hora. Los materiales de partida se disolvieron en de 10 a 20 min, y se separaron cristales amarillos. Los cristales fueron recogidos por filtración mientras estaban calientes, fueron lavados con ácido acético caliente y luego con éter, y fueron secados, dando 5,0 g (rendimiento, 77,8%) de 4-hidroxi-7-(2-(5-nitro-2-furil)-vinil)-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo, que funde a más de 280°C.

15 Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{13}N_3O_6$: C, 57,46; H, 3,69;
N, 11,83

Hallado: C, 56,98; H, 4,05; N, 11,71

Ejemplo 2

A una mezcla de 20 ml de ácido acético y 20 ml de anhídrido acético se añadieron 4,36 g de 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de metilo y 3,1 g de 5-nitrofurfural, y la mezcla fue calentada a una temperatura de 110 a 120°C durante 2 horas. Los cristales separados fueron recogidos por filtración mientras estaban calientes, fueron lavados sucesi-
25
7.6.67.

341746



vamente con metanol y éter, y fueron secados, dando 5,2 g (rendimiento, 76,4%) de polvo amarillo de 4-hidrox*7*-2-(5-nitro-2-furil)-vinil*7*-1,8-naftiridino-3-carboxilato de metilo, que funde a más de 280°C.

5 Análisis.- Calc. para $C_{16}H_{11}N_3O_6$: C, 56,31; H, 3,25;
N, 12,31

Hallado: C, 55,97; H, 3,52; N, 11,82

Ejemplo 3

A una mezcla de 10 ml de ácido acético y
10 ml de anhídrido acético se añadieron 5,2 g de 4-hidrox*7*-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de n-butilo y 3,1 g de 5-nitrofurfural, y la mezcla fue calentada a una temperatura de 110 a 120°C durante 2 horas. Los cristales separados fueron recogidos por filtración mientras estaban calientes, lavados sucesivamente
15 con ácido acético y éter, y recristalizados con dimetilformamida, dando 5,8 g (rendimiento, 76,0%) de polvo amarillo de 4-hidrox*7*-2-(5-nitro-2-furil)-vinil*7*-1,8-naftiridino-3-carboxilato de n-butilo, que funde
20 a más de 280°C.

Análisis.- Calc. para $C_{19}H_{17}N_3O_6$: C, 59,53; H, 4,47;
N, 10,96

Hallado: C, 59,70; H, 4,70; N, 11,00

Ejemplo 4

25 A 40 ml de anhídrido acético se añadieron
26 37.



2,32 g de 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxi-
lato de etilo y 1,55 g de 5-nitrofurfural, y se calen-
tó la mezcla a una temperatura de 130 a 140°C durante
2 horas. Después de calentar durante 30 min, se disol-
vieron los materiales de partida, y al cabo de 1 hora
adicional empezó a separarse el producto. Una vez com-
pletada la reacción, los precipitados fueron recogidos
por filtración, lavados con éter y secados, dando 1,1
g (rendimiento, 30%) de polvo amarillo de 4-hidroxi-7-
/2-(5-nitro-2-furil)-vinil/7-1,8-naftiridino-3-carboxi-
lato de etilo, que funde a más de 280°C.

Ejemplo 5.

A 20 ml de ácido acético se añadieron 2,32
g de 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato
de etilo y 1,55 g de 5-nitrofurfural, y la mezcla fue
calentada a una temperatura de 100 a 110°C durante 2
horas. Después de calentar durante 30 min, se disol-
vieron los materiales de partida, y al cabo de 1 hora
adicional empezó a separarse el producto. Una vez com-
pletada la reacción el precipitado fue recogido por
filtración, lavado con éter y secado, dando 2,6 g (ren-
dimiento, 73,2%) de polvo amarillo de 4-hidroxi-7-
/2-(5-nitro-2-furil)-vinil/7-1,8-naftiridino-3-carboxilato
de etilo, que funde a más de 280°C.



Ejemplo 6

5 - A una mezcla de 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de ácido acético se añadieron 2,32 g de 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo, 1,55 g de 5-nitrofurfural y 100 mg de cloruro de cinc, y la mezcla fue calentada a de 110 a 120°C durante 2 horas. Después de calentar durante 30 min se disolvieron los materiales de partida, y al cabo de 1 hora adicional empezó a separarse el producto. Una vez completada la
10 reacción, el precipitado fue recogido por filtración, lavado con éter y secado, dando 2,65 g (rendimiento, 74,6%) de polvo amarillo de 4-hidroxi-7-~~2~~-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo, que funde a más de 280°C.

Ejemplo 7

15 Una mezcla de 2,32 g de 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo, 3,1 g de 5-nitrofurfural y 0,4 g de cloruro de cinc fue calentada en un baño a una temperatura de 150 a 160°C durante 1
20 hora. Después de enfriar se añadieron 40 ml de metanol, y se calentó. Los cristales separados fueron recogidos por filtración, lavados sucesivamente con metanol y éter, y secados, dando 2,9 g de polvo marrón oscuro. El polvo fue lavado con ácido acético caliente, y re-
25 cristalizado con sulfóxido de dimetilo, dando 2 g (ren
7.6.67.

341746



las determinaciones siguientes:

Análisis : $C_{21}H_{28}O_4 = 344,43$

Calculado : C% 73,22 H% 8,19

Encontrado : 73,1 8,1

5 Espectro U.V. (etanol)

Max. a 238 m μ ($\Sigma = 5\ 950$)

Inflexión hacia 271 m μ ($\Sigma = 3\ 540$)

Max. 340-341 m μ ($\Sigma = 28\ 700$)

Por lo que se sabe, este producto no está

10 descrito en la bibliografía.

Ejemplo VIII: 3-oxo 17beta-(dietoxi)metoxi es-

tra-4,9,11-trieno., I con Z =

oxígeno, Q = CH₃,

O-C₂H₅

X = CH Y = H

O-C₂H₅

15

En una mezcla de 45 cm³ de benceno, 45 cm³ de cloruro de metileno y 15 cm³ de ortoformiato de etilo, se introducen 4 g de 3-oxo 17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno, y después 0,030 g de ácido paratoluenosulfónico monohidra-
20 tado, se agita durante 5 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,1 cm³ de piridina y se vierte la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica por decantación.
25 Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se lava con agua la solución orgánica obtenida, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

El residuo es purificado por dos cromatogra-
30 fías sucesivas sobre gel de sílice y se obtienen 1,7 g
20.6.67.

341746



droxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo, que funde a más de 280°C.

Ejemplo 10

5 A una mezcla de 3 ml de ácido clorhídrico concentrado y 27 ml de ácido acético al 90% se añadieron 1,8 g de 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo, y la mezcla fue calentada a 110°C. Los materiales de partida se disolvieron en 10 min, y empezaron a separarse cristales amarillos. Después de calentar durante 1 hora en total, se dejó enfriar la mezcla por reposo. Los cristales separados fueron recogidos por filtración, y recristalizados con sulfóxido de dimetilo, dando 1,30 g (rendimiento, 79,3%) de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde a más de 280°C.

Análisis.- Calc. para C₁₅H₉N₃O₆: C, 55,05; H, 2,77; N, 12,84

Hallado: C, 54,50; H, 3,24; N, 12,98

Ejemplo 11

20 A una mezcla de 6 ml de ácido clorhídrico concentrado y 54 ml de ácido acético al 90% se añadieron 3,4 g de 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de metilo, y la mezcla fue calentada en un baño a temperatura de 120 a 130°C

25
7.6.67.

341746



durante 2 horas. Después de enfriar, los cristales se-
parados fueron recogidos por filtración, y recristaliza-
dos con dimetilformamida, dando 2,7 g (rendimiento,
82,6%) de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-
5 -1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde a más de
280°C.

Ejemplo 12

A una mezcla de 6 ml de ácido clorhídrico
concentrado y 54 ml de ácido acético al 90% se añadie-
10 ron 3,83 g de 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-
1,8-naftiridino-3-carboxilato de n-butilo, y la mezcla
fue calentada en un baño a temperatura de 120 a 130°C
durante 1 hora. Después de enfriar, los cristales sepa-
rados fueron recogidos por filtración, y recristaliza-
15 dos con dimetilformamida, dando 2,5 g (rendimiento,
76,5%) de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-
-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde a más de
280°C.

Ejemplo 13

20 A 20 ml de ácido acético se añadieron 2,32
g de 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato
de etilo y 1,55 g de 5-nitrofurfural, y la mezcla fue
calentada a una temperatura de 110 a 120°C durante 2
horas. Se añadió una mezcla de 8 ml de ácido acético,
25 2,6 ml de ácido clorhídrico concentrado y 2,8 ml de
7.6.67.

341746



agua, y la mezcla fue calentada a 110°C con agitación, durante 2 horas adicionales. Después de enfriar, los cristales separados fueron recogidos por filtración, lavados sucesivamente con metanol y éter, y recristalizados con dimetilformamida, dando 2,35 g de agujas finas amarillas de ácido 4-hidroxi-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde a más de 280°C. Rendimiento, 71,8% (calculado respecto al 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo).

Ejemplo 14

Se suspendieron en 50 ml de dimetilformamida 0,98 g de ácido 4-hidroxi-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 0,83 g de carbonato potásico anhidro y 2,31 g de sulfato de dietilo, y la mezcla fue calentada en un baño de agua hirviendo, durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente fue evaporado a sequedad bajo presión reducida. El residuo fue tratado con agua, y el material no disuelto fue centrifugado, dando un polvo negro parduzco. El polvo fue disuelto en cloroformo, pasado por una columna de gel de sílice (20 g) y eluído con cloroformo. El eluído fue evaporado a sequedad, y recristalizado con ácido acético glacial, dando 0,66 g (rendimiento, 62%) de prismas amarillos de ácido

25
7.6.67.



1-etil-1,4-dihidro-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -4-oxo
-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompone a
280°C.

Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{13}N_3O_6$: C, 57,46; H, 3,69;
N, 11,83

Hallado: C, 57,44; H, 3,99; N, 11,64

Ejemplo 15

Se obtuvo ácido 1-etil-1,4-dihidro-7- $\overline{2}$ -
(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -4-oxo-1,8-naftiridino-3-carbo
xílico, con rendimiento del 27%, siguiendo el método
descrito en el ejemplo 14, salvo en que se usó yoduro
de etilo en vez de sulfato de dietilo.

Ejemplo 16

Se suspendieron en 100 ml de dimetilforma-
mida 1,64 g de ácido 4-hidroxi-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furil)-
vinil $\overline{7}$ -1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron
1,38 g de carbonato potásico anhidro y 3,15 g de sulfa
to de dimetilo, y la mezcla fue calentada en un baño de
agua hirviendo, durante 1,5 horas. Una vez completada
la reacción, la mezcla de reacción fue enfriada y los
cristales separados fueron recogidos por filtración.
Los cristales fueron recristalizados con dimetilforma-
mida, dando 1,08 g (rendimiento, 63%) de agujas amari-
llas de ácido 1,4-dihidro-1-metil-7- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-fu-
ril)-vinil $\overline{7}$ -4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que
7.6.67.

341746



funde a más de 280°C.

Análisis.- Calc. para $C_{16}H_{11}N_3O_6$: C, 56,31; H, 3,25;
N, 12,31

Hallado: C, 56,46; H, 3,31; N, 12,09

5

Ejemplo 17

Se suspendieron en 100 ml de dimetilformamida 1,64 g de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 1,38 g de carbonato potásico anhidro y 1 g de yoduro de n-propilo, y la mezcla fue calentada en un baño de agua hirviendo, durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y se dejó reposar durante la noche. Los cristales separados fueron recogidos por filtración, lavados con agua y recristalizados con dimetilformamida, dando 1,2 g (rendimiento, 65%) de agujas finas amarillas de ácido 1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1-n-propil-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompone a de 277 a 278°C.

20 Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{15}N_3O_6$: C, 58,53; H, 4,09;
N, 11,38

Hallado: C, 58,87; H, 4,32; N, 11,53

Ejemplo 18

25 Se suspendieron en 100 ml de dimetilformamida 1,64 g de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vi
7.6.67.

341746



nil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 1,38 g de carbonato potásico anhidro y 0,74 g de bromuro de isopropilo, y la mezcla fue calentada en un baño de agua hirviendo durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y se añadió agua. Los cristales separados fueron recogidos por filtración y recristalizados con dimetilformamida, dando 1,3 g (rendimiento, 70,2%) de agujas finas amarillas de ácido 1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1-isopropil-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde a más de 280°C.

Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{15}N_3O_6$: C, 58,53; H, 4,09; N, 11,38

Hallado: C, 58,90; H, 4,10; N, 11,41

15

Ejemplo 19

Una mezcla de 1,8 g de ácido 4-hidroxi-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico, 4,5 g de óxido de etileno y 48 ml de dimetilformamida fue calentada a de 80 a 85°C en un tubo herméticamente cerrado, durante 16 horas. Después de enfriar, los cristales separados fueron recogidos por filtración, lavados con éter y recristalizados con dimetilformamida, dando 1,2 g (rendimiento, 60%) de agujas finas amarillas de ácido 1,4-dihidro-1-(2-hidroxi-etil)-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-

25
7.6.67.



-3-carboxílico, que se descompone a más de 280°C.

Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{13}N_3O_7$: C, 54,99; H, 3,53;
N, 11,32

Hallado: C, 55,06; H, 3,45; N, 11,25

5

Ejemplo 20

Una mezcla de 3,3 g de ácido 4-hidroxi-7-
[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiridino-3-carboxí-
lico, 5,8 g de óxido de propileno y 50 ml de dimetilfor-
mamida fue calentada a de 85 a 95°C en un tubo hermétic-
amente cerrado, durante 16 horas. Después de enfriar
se separó por filtración una pequeña cantidad de mate-
rial sin disolver. El filtrado fue evaporado a seque-
dad bajo presión reducida, y el residuo fue lavado con
éter, con lo que se obtuvieron 4,1 g de polvo amarillo
oscuro. El polvo fue recristalizado con una mezcla de
dimetilformamida y metanol, dando 2,0 g (rendimiento,
51,5%) de agujas finas amarillas de ácido 1,4-dihidro-
-1-(2-hidroxipropil)-7-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-4-
oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompone a
de 254 a 255°C.

10

15

20

Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{15}N_3O_7$: C, 56,10; H, 3,92;
N, 10,91

Hallado: C, 56,04; H, 4,05; N, 10,72

Ejemplo 21

25
7.6.67.

Se añadieron a 33 ml de dimetilformamida



1,64 g de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil/
-1,8-naftiridino-3-carboxílico y 1,85 g de glicidol, y
la mezcla fue calentada a 95°C durante 18 horas. Luego
se evaporó la mezcla de reacción a sequedad, bajo pre-
5 sión reducida, y se añadió agua. Los cristales separa-
dos fueron recogidos por filtración y recristalizados
con una mezcla de dimetilformamida y etanol, dando
1,05 g (rendimiento, 52,5%) de agujas finas amarillas
de ácido 1,4-dihidro-1-(2,3-dihidroxipropil)-7-2-(5-
10 nitro-2-furil)-vinil/7-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxí-
lico, que se descompone a de 235 a 240°C.

Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{15}N_3O_8 \cdot 1/2H_2O$: C, 52,69;
H, 3,93; N, 10,24

Hallado: C, 52,56; H, 4,36; N, 9,88

15

Ejemplo 22

Se añadieron a 64 ml de dimetilformamida
3,2 g de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil/
1,8-naftiridino-3-carboxílico y 9,2 g de epiclorhidrina,
y la mezcla fue calentada a 95°C durante 5 horas. La
mezcla de reacción fue evaporada a sequedad bajo pre-
20 sión reducida, y se añadió agua. Los cristales separa-
dos fueron recogidos por filtración, y sometidos a ex-
tracción con acetona caliente. El extracto en acetona
fue pasado por una columna de gel de sílice. El eluido
25 fue evaporado a sequedad bajo presión reducida, dando

7.6.67.



2 g (rendimiento, 47,7%) de polvo amarillo de ácido 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde a más de 280°C.

5 Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{14}N_3O_7Cl$: C, 51,50; H, 3,36; N, 10,01

Hallado: C, 52,08; H, 3,64; N, 10,03

Ejemplo 23

Se suspendieron en 30 ml de dimetilformamida 1,63 g de ácido 4-hidroxi-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 1,4 g de carbonato potásico anhidro y 1 g de ácido monocloroacético, y la mezcla fue calentada a 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y los cristales separados fueron recogidos por filtración, lavados con agua y recristalizados con sulfóxido de dimetilo, dando 1 g (rendimiento, 51,8%) de ácido 1-carboximetil-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde aproximadamente a 280°C.

20 Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{11}N_3O_8$: C, 53,00; H, 2,86; N, 10,92

Hallado: C, 53,01; H, 3,00; N, 10,89

Se añadieron 409 mg del ácido 1-carboximetil-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-7.5.57.



1,8-naftiridino-3-carboxílico así preparado, a una solución preparada disolviendo 69 mg de carbonato potásico en 20 ml de agua. Se separó por filtración una pequeña cantidad de material sin disolver, se concentró el filtrado bajo presión reducida, a temperatura ambiente, se añadieron al residuo 50 ml de etanol, y el precipitado amarillo separado fue recogido por filtración. El precipitado obtenido fue disuelto en 5 ml de agua, filtrado, y se añadió etanol al filtrado, dejándole reposar durante la noche. Las agujas finas amarillas fueron recogidas por filtración, lavadas sucesivamente con etanol y éter. Los cristales fueron secados al aire, secados luego a 100°C bajo presión reducida (de 20 a 30 mm Hg) durante 3 horas, y luego a de 120 a 130°C bajo presión reducida (1 mm Hg) durante 3 horas, dando 350 mg de sal monopotásica de ácido 1-carboximetil-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{10}N_3O_8 \cdot K \cdot 1,5H_2O$: C, 45,33;
H, 2,90; N, 9,33; K, 8,68

Hallado: C, 45,61; H, 3,10; N, 9,19; K, 8,75

Se suspendieron en 10 ml de agua 409 mg de ácido 1-carboximetil-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico. El pH de la suspensión fue ajustado a 9,4 con una solución acuo

25
7.6.67.



sa de hidróxido potásico. Las pequeñas cantidades de material sin disolver, si las había, fueron separadas por filtración, y se añadieron al filtrado, con agitación, 30 ml de etanol. El precipitado separado fue recogido por filtración, disuelto de nuevo en 10 ml de agua, y filtrado. Se añadieron al filtrado 30 ml de etanol, y el precipitado separado fue recogido por filtración, lavado sucesivamente con etanol y éter, y secado al aire. El precipitado fue secado a 100°C bajo presión reducida (de 20 a 30 mm Hg) durante 3 horas, y luego bajo presión reducida (1 mm Hg) a 130°C durante 3 horas, dando 310 mg de sal dipotásica de ácido 1-carboximetil-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

15 Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{19}N_3O_8 \cdot K_2 \cdot 2,5H_2O$: C, 40,30; H, 2,79; N, 8,30; K, 15,44
Hallado: C, 40,21; H, 3,13; N, 8,33; K, 15,15

Ejemplo 24

Se suspendieron en 500 ml de dimetilformamida 16,4 g de ácido 4-hidroxi-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 6,9 g de carbonato potásico anhidro y 17,2 g de clorhidrato de cloruro de 2-dietilaminoetilo, y se calentó la mezcla a 80°C con agitación, durante 10 horas. La mezcla de reacción fue evaporada a sequedad bajo presión

25
7.6.67.



reducida, y se añadieron 60 ml de ácido clorhídrico
4N. Los cristales separados fueron recogidos por filtra-
ción, lavados con agua y luego con acetona, y recrista-
lizados con sulfóxido de dimetilo, dando 20,5 g (rendi-
5 miento, 89%) de agujas amarillas de clorhidrato de áci-
do 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-fu-
ril)-vinil-7-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que
se descompone aproximadamente a 270°C (cambió a color
marrón).

10 Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 53,45;
H, 5,13; N, 11,87

Hallado: C, 53,25; H, 4,90; N, 11,78

Ejemplo 25

Se suspendieron en 66 ml de dimetilformami-
15 da 3,27 g de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-7-
nil-7-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 3,3 g
de trietilamina y 2,88 g de clorhidrato de cloruro de
2-dimetilaminoetilo, y la mezcla fué calentada a de 80
a 85°C con agitación, durante 7 horas. Una vez comple-
20 tada la reacción, se añadieron 4 ml de ácido clorhídri-
co concentrado. Después de enfriar, los cristales sepa-
rados fueron recogidos por filtración, lavados sucesi-
vamente con agua, metanol y éter, y recristalizados con
sulfóxido de dimetilo, dando 3,17 g (rendimiento, 72,9%)
25 de agujas finas amarillas de clorhidrato de ácido 1,4-di-
7.6.67.



hidro-1-(2-dimetilaminoetil)-7-2-(5-nitro-2-furil)-
vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde
a más de 280°C.

Análisis.- Calc. para $C_{19}H_{18}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 51,42;

5

H, 4,54; N, 12,62

Hallado: C, 51,22; H, 4,33; N, 12,21

Ejemplo 26

Se suspendieron en 90 ml de dimetilformami-
da 3 g de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-
10 -1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 1,28 g de
carbonato potásico anhidro y 2,9 g de clorhidrato de
cloruro de 3-dimetilaminopropilo, y la mezcla fue calen-
tada a 80°C con agitación, durante 20 horas. La mezcla
de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y
15 se añadió al residuo ácido clorhídrico al 10%, se cen-
trifugó, y se añadió al precipitado ácido clorhídrico
al 10%, y se llevó a sequedad total bajo presión redu-
cida. El residuo fue lavado con acetona y recristaliza-
do con dimetilformamida, dando 2,1 g (rendimiento, 50%)
20 de prismas amarillos de clorhidrato de ácido 1,4-hi-
dro-1-(3-dimetilaminopropil)-7-2-(5-nitro-2-furil)-vi-
nil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se des-
compone a de 271 a 273°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{20}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 52,46;

25

H, 4,84; N, 12,24; Cl, 7,74

7.6.67.



Hallado: C, 52,69; H, 4,97; N, 11,88;

Cl, 8,20

Ejemplo 27

Se suspendieron en 164 ml de dimetilforma-
5 mida 16,4 g de ácido 4-hidroxi-7- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-furil)-
vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 12,2
g de trietilamina y 10,3 g de clorhidrato de cloruro
de 2-dietilaminoetilo, y la mezcla fue calentada a de
80 a 85°C con agitación, durante 1 hora. Después de en-
10 friar se añadieron 11 ml de ácido clorhídrico concen-
trado. Después de enfriar, los cristales separados fue-
ron recogidos por filtración, lavados sucesivamente
con agua, acetona y éter, y recristalizados con sulfó-
xido de dimetilo, dando 20,1 g (rendimiento, 85,2%) de
15 agujas finas amarillas de clorhidrato de ácido 1-(2-die-
tilaminoetil)-1,4-dihidro-7- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil-
-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompo-
ne aproximadamente a 270°C (cambió a color marrón).

Ejemplo 28

20 Se añadieron a 164 ml de dimetilformamida
16,4 g de ácido 4-hidroxi-7- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-furil)-vinil-
-1,8-naftiridino-3-carboxílico y 10,3 g de clorhidrato
de cloruro de 2-dietilaminoetilo, y la mezcla fue calen-
25 tada en un baño a temperatura de 110 a 120°C, con agi-
tación. Luego se añadió gota a gota, durante un período

7.6.67.



de 20 min, una solución preparada disolviendo 9 g de carbonato potásico en 37,5 ml de etilén-glicol, y la mezcla se volvió a calentar a la misma temperatura durante 40 min. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 27, obteniendo 17,5 g (rendimiento, 74%) de clorhidrato de ácido 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

Ejemplo 29

10 Se suspendieron en 66 ml de dimetilformamida 3,27 g de ácido 4-hidroxi-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 2,35 g de carbonato potásico anhidro y 3,44 g de clorhidrato de cloruro de 2-dietilaminoetilo, y la mezcla fue
 15 calentada a de 80 a 85°C con agitación, durante 5 horas. Después de enfriar, los cristales separados fueron recogidos por filtración, lavados sucesivamente con agua, acetona y éter, y recristalizados con sulfóxido de dimetilo, dando 2,9 g (rendimiento, 68%) de
 20 agujas amarillas de ácido 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompone a de 221 a 222°C.
 Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_6$: C, 59,15; H, 4,80; N, 13,14

25 Hallado: C, 58,91; H, 4,97; N, 12,93
 7.6.67.

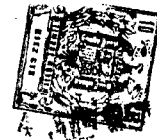


Se añadió una solución preparada disolviendo 1,06 g de ácido metanosulfónico en 10 ml de acetona caliente, a una solución preparada disolviendo 4,26 g del ácido 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico así producido, en 520 ml de acetona caliente. Se separó inmediatamente un precipitado, y después de enfriar se recogió el precipitado por filtración, y se secó, dando 5,06 g (rendimiento, 96,7%) de polvo amarillo de metanosulfonato del ácido 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompone a de 264 a 266°C.

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot CH_3SO_3H$: C, 50,57; H, 5,02; N, 10,72

Hallado: C, 50,15; H, 5,05; N, 10,69

A una solución preparada disolviendo 1,07 g de ácido 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7-2-(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico en 110 ml de acetona caliente, se añadió una solución de 0,49 g de ácido ciclohexilsulfámico en 10 ml de acetona. El precipitado se separó inmediatamente, fue recogido por filtración, y secado, dando 1,5 g (rendimiento, 99,3%) de agujas amarillas de ciclohexil sulfamato de ácido 1-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-7.6.67.



-7-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompone a de 227 a 229°C.

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot C_6H_5NO_3$: C, 53,54;

H, 5,83; N, 11,56

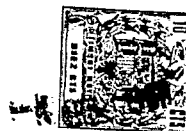
5

Hallado: C, 53,19; H, 5,91; N, 11,24

Ejemplo 30

A una solución preparada disolviendo 0,98 g de ácido 4-hidroxi-7-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiridino-3-carboxílico en 30 ml de dimetilformamida
10 caliente, se añadieron gota a gota, a de 110 a 120°C, durante un período de 3 horas, simultáneamente, una solución preparada disolviendo 1,33 g de carbonato potásico en 8 ml de etilenglicol, y una solución preparada disolviendo 1,72 g de clorhidrato de cloruro de 2-etilaminoetilo en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla se
15 siguió calentando a la misma temperatura, con agitación, durante 2 horas adicionales. Se añadieron a la mezcla de reacción 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, se concentró bajo presión reducida, y se vertió en
20 50 ml de agua. Los cristales separados fueron recogidos por centrifugación, lavados suficientemente con agua, y secados, dando 1,04 g (rendimiento, 80,0%) de polvo marrón amarillento. El polvo fue recristalizado con dimetilformamida, dando prismas amarillos de ácido
25 1-(2-etilaminoetil)-1,4-dihidro-7-[2-(5-nitro-2-furil)

7.6.67.



-vinil/4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que funde a más de 280°C.

Análisis.- Calc. para $C_{19}H_{18}N_4O_6 \cdot HCl$: C, 52,48; H, 4,40;
N, 12,89

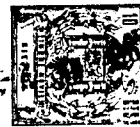
5 Hallado: C, 52,37; H, 4,91; N, 12,52

El clorhidrato de cloruro de 2-etilaminoe-tilo usado como material de partida se preparó de la siguiente forma:

Se enfrió a de -10 a -5°C una solución pre-
10 parada disolviendo 17,8 g de 2-etilaminoetanol en 300 ml de cloroformo. Se añadieron gota a gota, durante un período de 3,5 horas, 35,7 g de cloruro de tionilo en 100 ml de cloroformo. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora, y luego fue tratada suave-
15 mente a reflujo durante 2 horas. Se separó el clorofor-
mo por destilación, y se dejó enfriar el residuo. Los cristales separados fueron recogidos por filtración, lavados con una pequeña cantidad de cloroformo frío, y secados, dando 26,1 g (rendimiento, 90,6%) de crista-
20 les incoloros. Los cristales fueron recristalizados con una mezcla de metanol, acetona y éter, dando pla-
cas incoloras de clorhidrato de cloruro de 2-etilaminoe-tilo, que funde a de 230 a 232°C.

25 Análisis.- Calc. para $C_{14}H_{11}Cl_2N$: C, 33,35; H, 7,70;
N, 9,73; Cl, 49,23

7.6.67.



Hallado: C, 33,15; H, 7,35; N, 9,63; Cl, 48,84

Ejemplo 31

Se suspendieron en 65 ml de dimetilformamida 3,27 g de ácido 4-hidroxí-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Se añadieron 6,24 g de cloruro de 3-dietilamino-2-metilpropilo y 1,22 g de trietilamina, y la mezcla fue calentada a de 80 a 90°C con agitación, durante 2 horas. Después de enfriar se añadieron 6 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se enfrió con hielo. Los cristales separados fueron recogidos por filtración y lavados sucesivamente con agua y metanol. Los cristales fueron recristalizados con dimetilformamida, dando 3,62 g (rendimiento, 72%) de polvo cristalino amarillo de clorhidrato de ácido 1-(3-dietilamino-2-metilpropil)-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, que se descompone a de 248 a 250°C.

Análisis.- Calc. para $C_{23}H_{26}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 55,25;

H, 5,64; N, 11,21

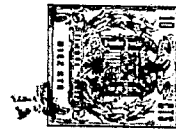
20

Hallado: C, 55,01; H, 5,70; N, 11,09

7.6.67.

- 39 -

341746

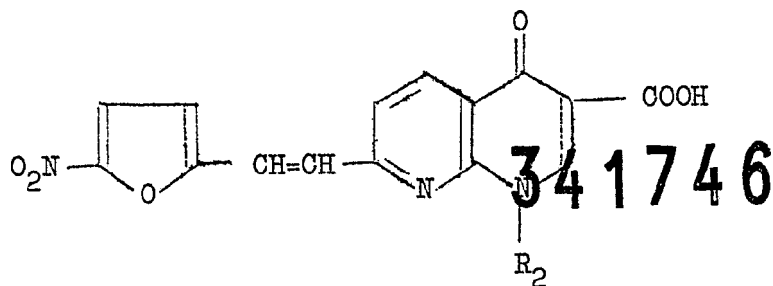


La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 14 de junio de 1.966, bajo el número 38024/66; 22 de julio de 1.966, número 47638/66; 2 de diciembre de 1966, número 78658/66 y 6 de diciembre de 1.966, número 79554/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para preparar ácidos 1-sustituído-1,4-dihidro-7- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílicos, representados por la fórmula siguiente:





110 a 120°C, en una mezcla de ácido acético y anhídri-
do acético.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación
1, donde la hidrólisis se efectúa a una temperatura
de 50 a 150°C, en un diluyente elegido del grupo que
consta de agua y soluciones acuosas de ácido acético,
dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo y
mezclas de ellos, en presencia de un ácido mineral ele-
gido del grupo que consta de ácido clorhídrico, ácido
10 sulfúrico, ácido fosfórico y ácido perclórico.

5.- Procedimiento según la reivindicación
4, donde la hidrólisis se efectúa a temperatura de
100 a 110°C, en una mezcla de agua, ácido acético y
ácido clorhídrico.

15 6.- Procedimiento según la reivindicación
1, donde la reacción entre el ácido 4-hidroxi-7- $\overline{2}$ -
(5-nitro-2-furil)-vinil $\overline{7}$ -1,8-naftiridino-3-carboxílico
y el haluro se efectúa a una temperatura entre la tem-
peratura ambiente y 150°C, en un alcohol alifático in-
20 ferior, en presencia de un aceptor de ácido elegido
del grupo que consta de hidróxido sódico, hidróxido po-
tásico, carbonato potásico, alcoholato sódico y trieti-
lamina.

25 7.- Procedimiento según la reivindicación
6, donde la reacción se efectúa a una temperatura de
20.6.67.



80 a 100°C, en dimetilformamida, en presencia de carbonato potásico.

8.- Un procedimiento para preparar ácidos
1-sustituído-1,4-dihidro-7- \square 2-(5-nitro-2-furil)-vinil-
5 7-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxilicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

4 JUL 1967

P. A.

Abierto de Escritura
Por Fecha

G.D.S.
20.6.67.

- 44 -

341746