

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>H</u>

P.- 42.264

Mö/nki 77/1696

369489

22/69

## Memoria descriptiva



1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad / ~~de~~ húngara.

con domicilio en 1-5 Tó utca, Budapest, Hungría.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE NITROFURANO" (Clase Internacional C 07d)

16.8.59

- 1 -



Esta invención está orientada hacia un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de nitrofurano. Más particularmente está relacionada con nuevos derivados de nitrofurano que contienen un anillo de naftiridina, un procedimiento para la preparación de los mismos y composiciones quimioterapéuticas que los contienen.

Un grupo de agentes quimioterapéuticos altamente efectivos con un amplio espectro de acción comprende derivados de nitrofurano. Otro grupo de tales agentes son los derivados de 1,8-naftiridina. El representante más activo conocido de este grupo es el ácido 1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico.

Se sabe que el grupo metilo activo unido a las posiciones  $\alpha$  ó  $\gamma$  en un anillo heteroaromático relacionado con un átomo de nitrógeno u otro heteroátomo, es capaz de reaccionar con aldehídos reactivos en presencia de agentes deshidratantes (tales como un anhídrido activo, cloruro de zinc anhidro, etc.)

La reacción denominada de Ladenburg se ha utilizado por primera vez en la química de los nitro-furanos en la segunda mitad del siglo veinte. Al comienzo de la década de los sesenta, varios autores estudiaban la preparación de compuestos (5-nitro-2-furil)-vinil-heterocíclicos por la reacción de Ladenburg. Se han descrito los derivados correspondientes de la piridina y de la quinolina, particularmente efectiva, así como los derivados sustituidos de las mismas. (C.A. 59, 13.911; Patentes Belgas Números 616.437 y 613.604).

En la Patente Belga Núm. 612.258 se describen va-



rios derivados de ácidos 4-hidroxi-7-(2)-aromático inferior-(etenil)-1,8-naftiridin-3-carboxílicos como productos intermedios.

Dichos compuestos pueden prepararse calentando un alcohol-éster de un ácido 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico inferior con un aldehído aromático inferior (por ejemplo benzaldehído, o piridina-2-aldehído) en presencia de un ácido y un anhídrido de un ácido alcanoico inferior (por ejemplo una mezcla de ácido acético y anhídrido acético), preferiblemente a una temperatura comprendida entre 100° C y 150° C. Así se obtiene el correspondiente alcohol-éster del ácido 4-hidroxi-7-(2)-aromático inferior-(etenil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico inferior, por ejemplo el correspondiente 7-(2-fenil)-etenil-éster (tal como el 7-estiril-éster) y el 7-[2-(2-piridil)-etenil-éster].

El ácido correspondiente se obtiene por saponificación del éster. La alcoholización se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de fijación de ácido de carácter básico.

De acuerdo con una característica de la presente invención se producen nuevos compuestos de la Fórmula general I (donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un alcohol inferior) y sales de los mismos. El término "alcohol inferior" hace referencia a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta o de cadena ramificada que contienen preferiblemente 1-6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, etc.)

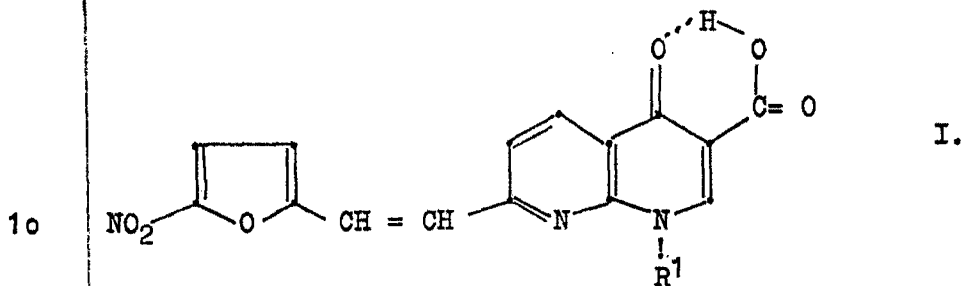
Compuestos particularmente valiosos de la Fórmula general I con los derivados siguientes:

ácido 7-[beta-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiri-

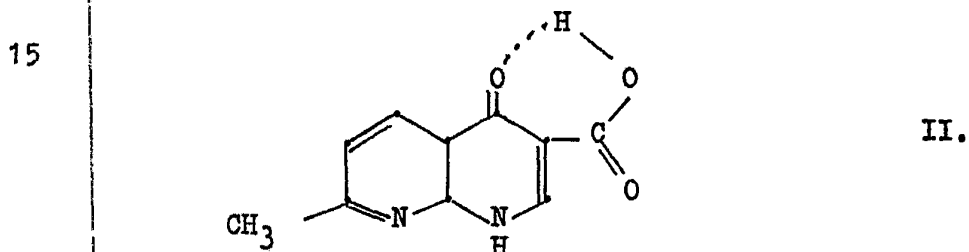


din-4-oxo-3-carboxílico, y ácido 1-etil-7-[beta-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiridin-4-oxo-3-carboxílico.

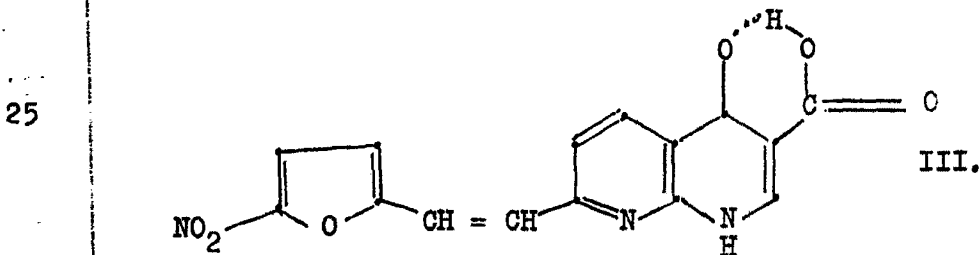
De acuerdo con una característica ulterior de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula general I



y sales de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



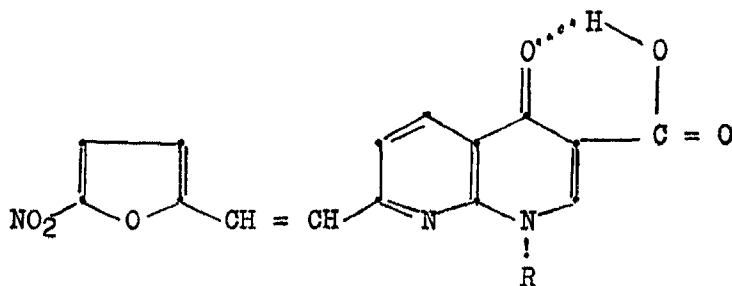
20 con 5-nitro-2-furfural o un compuesto capaz de producir 5-nitro-2-furfural, y si se desea alcoholar el compuesto de la Fórmula III así obtenido



para convertirlo en un compuesto de la Fórmula general IV



5



IV.

10

(donde R representa un grupo alcoholo inferior), y si se desea convertir un compuesto de la Fórmula I en una sal del mismo o liberar un compuesto de la Fórmula I a partir de su sal.

15

La reacción entre el compuesto de la Fórmula II y 5-nitro-2-furfural puede llevarse a cabo preferiblemente en presencia de un agente deshidratante tal como ácido acético o anhídrido acético. Con objeto de obtener altos rendimientos, es aconsejable añadir un catalizador a la mezcla de reacción. Como catalizador se puede utilizar preferiblemente un aceptor de protones, particularmente una base orgánica o inorgánica, tal como carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato sódico, hidrogenocarbonatos alcalinos, por ejemplo hidrogenocarbonato sódico, amidas alcalinas, tales como amida de sodio, hidróxidos alcalinos tales como hidróxido potásico, sales alcalinas de ácidos orgánicos, tales como acetatos alcalinos, por ejemplo acetato sódico, aminas orgánicas tales como piridina o trietilamina.

20

25

Debe tenerse presente que los compuestos de la Fórmula general I no pueden prepararse por los métodos descritos para la preparación de derivados químicamente afines (Patente Belga Número 612.258). Por condensación del éster etílico del ácido 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico con 5-nitro-2-furfural, se obtiene el éster etílico

30



del ácido 7[ $\beta$ -(5-nitro-2-furil)-vinil]-4-hidroxi-1,8-naftiridin-3-carboxílico. Dicho éster no puede hidrolizarse para convertirlo en el ácido carboxílico correspondiente, debido a que la cadena lateral en posición 7 resulta lesionada incluso en condiciones básicas débiles, mientras que no puede llevarse a cabo una hidrólisis ácida debido a la baja solubilidad del producto. (Se sabe, por otra parte, que el 4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo puede convertirse fácilmente en el ácido carboxílico correspondiente por medio de hidrólisis llevada a cabo en medio alcalino con rendimientos casi teóricos). Se ha encontrado también que la reacción de condensación entre el ácido 7-metil-4-hidroxi-1,8-naftiridin-3-carboxílico y el 5-nitro-2-furfural no tiene lugar por el procedimiento conocido. Según se supone en esta invención, la razón de ello es la formación de quelato entre los grupos 4-oxo y 3-carboxilo. Esta unión es producida por un puente de hidrógeno que puede ser detectado en el espectro infrarrojo del compuesto.

20 Por adición de una cantidad catalítica de acetato alcalino, preferiblemente acetato sódico a la mezcla de reacción, puede obtenerse el ácido 7-[ $\beta$ -(5-nitro-2-furil)-vinil]-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico de la Fórmula III, con un rendimiento de 65 - 75 %.

25 Debe tenerse en cuenta que el tipo de compuestos de la Fórmula III se describe en la bibliografía como 4-hidroxi-derivados, que corresponden a la forma enólica. Por examen del espectro ultra-violeta de compuestos de la Fórmula III y IV en medio ácido, neutro y alcalino, se ha encontrado que la enolización tiene lugar únicamente en medio

30



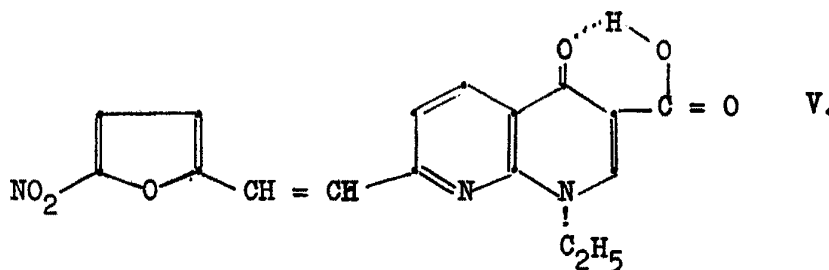
alcalino, mientras que en condiciones neutras y acidas existe la forma tautómera ceto.

En la interacción entre el compuesto de la Fórmula II y el 5-nitro-2-furfural, el 5-nitro-2-furfural se utiliza preferiblemente en un exceso molar (1 : 2). La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en un sistema de disolvente constituido por ácido acético y anhídrido acético. Se puede operar empleando en lugar de 5-nitro-2-furfural compuestos capaces de producir 5-nitro-2-furfural en las condiciones de la reacción. Como derivado reactivo del 5-nitro-2-furfural puede mencionarse, por ejemplo, el diacetato de 5-nitro-2-furfurilideno. Se prefiere, no obstante, utilizar diacetato de 5-nitro-2-furfurilideno que contiene aproximadamente 10 % del aldehído libre. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada, preferiblemente en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Si la reacción se efectúa en anhídrido acético como medio, la temperatura de reacción es ventajosamente de 145 - 150° C. El tiempo de reacción depende de la temperatura utilizada. Un intervalo de 8-12 horas es generalmente suficiente, y la precipitación del producto a partir de la mezcla de reacción comienza ya al cabo de 3 horas. La mezcla de reacción puede tratarse por métodos conocidos per se. Puede procederse preferiblemente por enfriamiento de la mezcla de reacción, filtración del producto por succión, lavado del producto cuidadosamente con agua y etanol, y secado del mismo. El producto seco puede recristalizarse en un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida), después de lo cual se clarifica el filtrado y se añade agua para precipitar el producto. El compuesto de la Fórmula III así obtenido se puede



convertir en un compuesto de la Fórmula IV (donde R representa un alcoholo inferior) por medio de alcoholación. Un compuesto de este grupo particularmente preferible es el compuesto de la Fórmula V

5



10

(esto es, un compuesto de la Fórmula IV en el que R es etilo). De acuerdo con ello, la alcoholación del compuesto de la Fórmula III comprende una reacción de etilación. Esta puede efectuarse preferiblemente utilizando fosfato de tri-  
15 etilo como agente de etilación. La reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, preferiblemente en el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

15

Los otros alcohol-derivados (donde R representa un grupo alcoholo inferior distinto del etilo) pueden prepararse de una forma análoga o por métodos de alcoholación conocidos per se.

20

De acuerdo con una característica ulterior de la presente invención, se producen composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden como ingrediente activo al  
25 menos un compuesto de la Fórmula I (donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un alcoholo inferior) o una sal del mismo en mezcla con vehículos o diluyentes inertes adecuados.

25

Los compuestos de la Fórmula I pueden emplearse en la terapia humana para el tratamiento de infecciones bacterianas, ante todo contra las infecciones bacterianas del

30



tracto gástrico e intestinal, y del tracto renal y urinario. En la terapia veterinaria se utilizan, por ejemplo, los compuestos en el tratamiento y profilaxis de infecciones gastro-intestinales.

5 Las composiciones farmacéuticas y veterinarias de acuerdo con la presente invención pueden contener, además del ingrediente activo de la Fórmula I, vehículos o diluyentes adecuados, y opcionalmente, otros aditivos y compuestos terapéuticamente activos. Como vehículos se pueden emplear, por ejemplo almidón, talco, estearato magnésico, 10 carbonato magnésico, agua, polialquencilglicoles, etc. Los aditivos pueden ser, por ejemplo, emulsificantes, agentes de suspensión, cargas, etc. Las composiciones pueden acabarse en forma sólida (por ejemplo, tabletas, tabletas 15 recubiertas de película, grageas, grageas enterosolubles, píldoras, gránulos) o líquida (por ejemplo, suspensiones, emulsiones). Las composiciones veterinarias se pueden almacenar preferiblemente en forma de pre-mezclas, teniendo una alta concentración de ingrediente activo, las cuales 20 se diluyen en la proporción deseada inmediatamente antes de su aplicación. La dosis utilizada depende de las circunstancias especiales (el efecto deseado, el estado del paciente, etc.). Los compuestos de la Fórmula I pueden administrarse generalmente en una dosis oral de aproximadamente 25 1 g/día. No obstante, se pueden utilizar dosis mayores o más pequeñas.

La efectividad de los compuestos de la Fórmula I es sorprendente porque, de acuerdo con la descripción de la técnica anterior, existe antagonismo entre los derivados 30 de nitro-furano y el ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,



8-naftiridin-3-carboxílico. (Klin. Wochenschr. 44 (3) 155, 1.966).

En los Ejemplos se encontrarán más detalles de la invención. No obstante, no se intenta en absoluto que los Ejemplos limiten el alcance de la invención.

#### Ejemplo 1

10 10 g. (0,05 moles) de ácido 7-metil-1,8-naftiridin-4-oxo-3-carboxílico (p.F. 264 - 265° C) se mezclan con 14,3 g (0,1 moles) de 5-nitro-2-furfural, 40 ml de ácido acético glacial y 40 ml de anhídrido acético. Se añaden 0,5 g (0,006 moles) de acetato sódico recientemente calentado, en ausencia de humedad (empleando un tubo de cloruro cálcico). Se calienta la mezcla a ebullición y se refluye durante 10 horas. Después de enfriar, se filtran por succión los cristales precipitados, se lavan cuidadosamente con agua y metanol, y se secan. El producto se disuelve en 15 65 ml de dimetilformamida caliente (100 - 120° C), se clarifica la solución con 0,3 g de carbón vegetal activo, y se filtra. Se añaden al filtrado 50 ml de agua, y los cristales precipitados se filtran por succión a +5° C. Se obtienen así 11,5 g de ácido 7-[beta-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiridin-4-oxo-3-carboxílico. Rendimiento: 72 %.

P. f.: 300° C.

25

#### Ejemplo 2

Se introducen 16,3 g de ácido 7-[beta-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiridin-4-oxo-3-carboxílico y 27,3 g de fosfato de trietilo en un matraz equipado con un agitador y condensador de reflujo. La mezcla de reacción se 30



calienta a 200° C y se hierve durante 30 minutos. Se enfría de nuevo la mezcla a 100° C y se vierte en 60 ml de agua.

Los cristales precipitados se filtran por succión a la temperatura ambiente, se lavan cuidadosamente con agua y metanol, y se secan. Se obtienen así 15,5 g de ácido 1-etil-7-  
5 - [beta-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiridin-4-oxo-3-carboxílico.

Rendimiento: 87,5 %. P. f.: superior a 300° C.

Análisis: encontrado: C % 56,93; H % 3,32; N % 11,75;

10                    calculado: C % 57,50; H % 3,66; N % 11,80.

El producto se disuelve en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético y se valora con una solución 0,1 N de ácido perclórico en ácido acético. El producto no  
15 requiere ninguna solución contrastada. Se encontró que la pureza del producto era del 98 % cuando se valoró en dimetilformamida como medio en presencia de indicador de azul de metileno con metilato sódico disuelto en benceno y metanol.

La actividad del producto se ha ensayado por el  
20 método de dilución en tubo, determinando la concentración efectiva mínima. Los resultados se comparan con los valores correspondientes del ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico y 3-(5-nitro-2-furfuriliden-amino)-oxazolidona-2. Los resultados obtenidos se resu-  
25 men en la tabla siguiente:

27 48



Cepa	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto C
1. E.coli 3005/67	3,10	25,00	1,55
2. Coli-dysp 103 B <sub>4</sub>	6,25	25,00	3,10
5 3. Shigella 1043	1,55	6,25	0,80
4. Klebsiella 2065	6,25	25,00	3,10
5. Proteus 810	25,00	25,00	12,50
10 6. Pyocyanus 3030	25,00	25,00	12,50
7. S. typhi Kójal 1968	1,55	6,25	con 0,40 más pequeño
8. Salmonella S.ent.1600	6,25	25,00	6,25
9. Staphylococcus 628/968	6,25	50.000	0,40
15 10. Subtilis "1967"	1,55	25.000	menor de 0,40

Las abreviaturas utilizadas en la tabla son las siguientes:

20 Compuesto A: 3-(5-nitro-2-furfuriliden-amino)-oxazolidona-2.

Compuesto B: ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico.

Compuesto C: ácido 1-etil-7-[beta-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,8-naftiridin-4-oxo-3-carboxílico.

25 Puede verse que el compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 es más activo que los agentes quimioterapéuticos conocidos.

### Ejemplo 3

30 Se procede como se ha descrito en el Ejemplo 1,



excepto que el acetato sódico se reemplaza por 0,84 g de carbonato potásico. El rendimiento es del 76 %. P. f.: 301° C.

Ejemplo 4

5

Se procede como en el Ejemplo 1, excepto que el acetato sódico se reemplaza por 0,32 g de metilato sódico solido. El rendimiento asciende al 80 %. P. f.: 300° C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Hungría el 15 de julio de 1.968 con el número CI-805 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

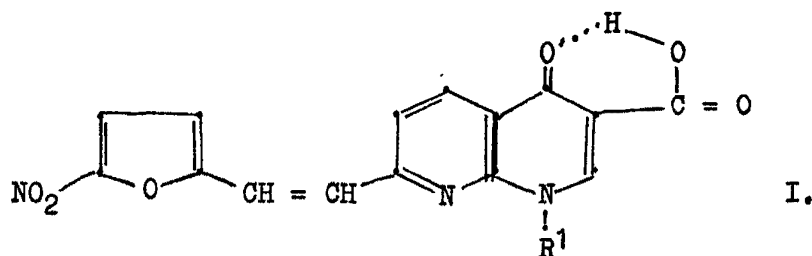
N O T A

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:

20

1°.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de nitrofurano de la formula general I

25



30

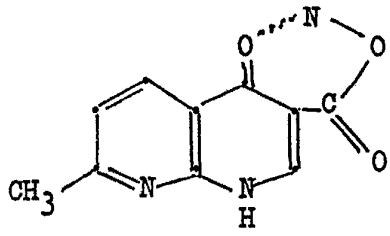
(donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un alchilo), que compren-



27

de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

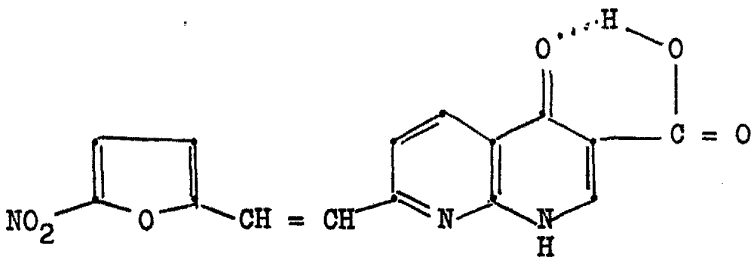
5



II.

con 5-nitro-2-furfural o un compuesto capaz de producir  
 5-nitro-2-furfural, y si se desea alcoholar el compuesto  
 10 de la fórmula III así obtenido

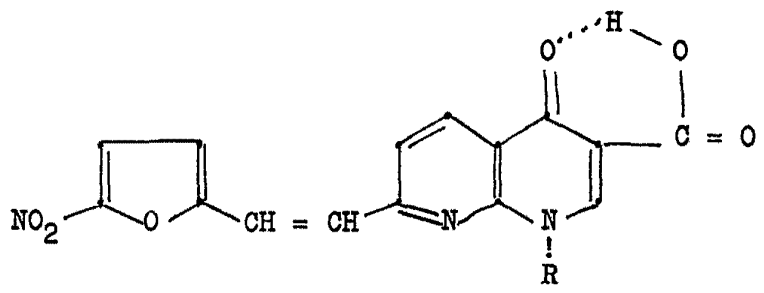
15



III.

convirtiendolo en un compuesto de la fórmula general IV

20



IV.

25

(donde R representa un alcoholo inferior), y si se desea  
 convertir un compuesto de la fórmula I en una sal del mismo,  
 o liberar un compuesto de la fórmula I a partir de su sal.

30

2º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con 5-nitro-2-furfural en ácido acético y/o anhídrido acético como medio.

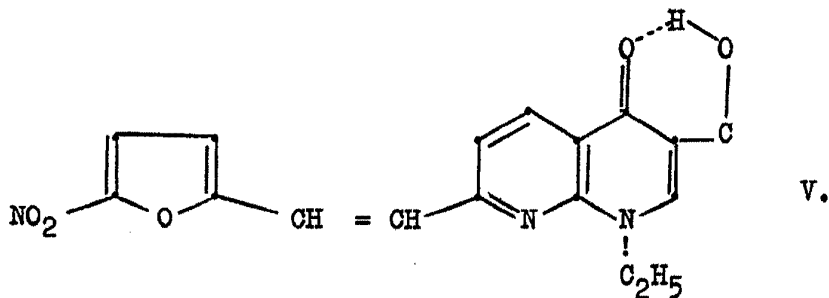
10 MAR



3<sup>o</sup>.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende llevar a cabo la reacción en presencia de un aceptor de protones, particularmente una base orgánica o inorgánica, tal como carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, hidrogenocarbonatos alcalinos, por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, amidas alcalinas, tales como la amida de sodio, hidróxidos alcalinos tales como el hidróxido potásico, sales alcalinas de ácidos orgánicos, tales como acetatos alcalinos, por ejemplo, acetato sódico, y aminas orgánicas, tales como piridina o trietilamina.

4<sup>o</sup>.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende etilar el compuesto de la fórmula III para formar el compuesto de la fórmula V

15



20

5<sup>o</sup>.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende llevar a cabo la etilación con fosfato de trietilo.

6<sup>o</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de nitrofurano.

25

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




Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

10 MAR. 1971

Madrid,

P. A.



ALBERTO G. GONZÁLEZ  
Por Poderes