

416973

80



Nº 416.973

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u., Bu
dapest V., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE 1,8-NAFTIRIDINA"

=====

Inventores: Dr. Zoltán Mészáros, István Hermecz,
Lelle Vasvári née Debreczy, Ágnes
Horváth, Dr. Ágoston Dávid, Dr. Gábor
Horváth, Dr. Vera Kovács née Mindler
y Marianne Pongor née Csákvári

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría, nº
ME-1512 de fecha 29 junio 1972.

416973

- 2 -



F. c. 11-7-75

Int. Cl.²: C07D//A61K

30

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo para la preparación de derivados de 1,8-naftiridinas sustituidas. - - - - -

5. Es conocido que los derivados 7-substituidos de 4-hidroxi-1,8-naftiridinas pueden prepararse haciendo reaccionar 2-amino-piridinas 6-substituidas con derivados de ácidos beta-oxocarboxílicos. Así por reacción de la 2,6-diaminopiridina y el éster etílico del ácido acetoacético se obtiene 2-metil-4-hidroxi-7-amino-1,8-naftiridina (J. Org. Chem. 14/1949/, 453-459). Utilizando como componente del ácido beta-oxocarboxílico el éster etílico del ácido 2-etoxialilpropiónico se obtiene la 2-etoxicarbonil-3-metil-4-hidroxi-7-amino-1,8-naftiridina. - - - - -
- 10.
15. Cuando se hacen reaccionar un éster del ácido malónico o derivados del mismo con 2-amino-6-metilpiridina se obtienen derivados de la 7-metil-2,4-dihidroxi-1,8-naftiridina. (J. Org. Chem. 15, 377-380/1950; Rec. Trav. Chim. 73, 376-381/1954/). Si se utiliza como derivado del ácido malónico el éster dietílico del ácido etoximetilenmalónico se obtienen 4-hidroxi-3-etoxicarbonil-1,8-naftiridinas 7-substituidas (J. Am. Chem. Soc. 70, 334-335/1948/; J. Am. Chem. Soc. 68,
- 20.

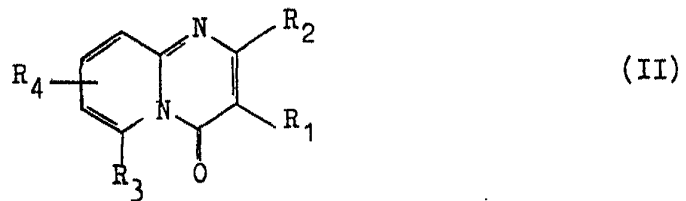
416973

30

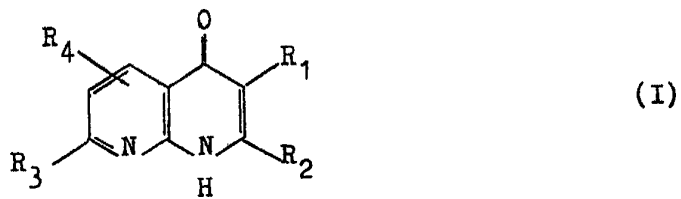


1317-1319/1946). Estos últimos derivados de la 1,8-naftiridina son intermedios útiles en la preparación de drogas bacteriostáticas (por ejemplo Patente Belga Nº 612.258). - - -

De manera sorprendente se ha encontrado que los derivados de pirido/1,2-a/pirimidina de fórmula II - - - -



pueden convertirse con buenos rendimientos en derivados de 1,8-naftiridina de fórmula general I - - - - -



que opcionalmente pueden convertirse en sales de los mismos.

(En la fórmula I anterior: - - - - -

10. R_1 y R_2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino, grupo heterocíclico monocíclico conteniendo nitrógeno, que
15. está unido al grupo diazanaftaleno a través de su átomo de nitrógeno, acilo, alcóxicarbonilalquilo, al

416973



coxicarbonilo u otro grupo derivado de un ácido carboxí-
lico; - - - - -

R₃ representa alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxi,
amino, acilamino, o halógeno; - - - - -

5. R₄ representa hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, halóge-
no, nitro, alcoxi, hidroxilo, amino, acilamino o un grupo
derivado de ácido carboxílico). - - - - -

10. Los materiales de partida de fórmula general II
pueden prepararse por métodos conocidos en la literatura o
de manera análoga a la preparación de compuestos conocidos
(por ejemplo J. Am. Chem. Soc. 80, 3066-3069/1958/;
Arzneimittel Forschung, 22, 815-830/1972/). - - - - -

15. Como materiales de partida se prefiere utilizar
compuestos de fórmula I donde R₁ y R₂ son iguales o distin-
tos. Así R₁ y/o R₂ pueden representar preferentemente los
grupos siguientes: - - - - -

20. hidrógeno; grupo alquilo de 1-10 átomos de carbo-
no (por ejemplo metilo, etilo, etc.), grupo alquilo substi-
tuido (por ejemplo grupo clorometilo, etc.) grupo arilo (por
ejemplo grupo fenilo), grupo fenilo substituido (por ejemplo
p-nitrofenilo, p-ciano-fenilo, etc.), aralquilo (por ejemplo
bencilo), alcoxi de 1-6 átomos de carbono (por ejemplo meto-
xi o etoxi), aralcoxi (por ejemplo benciloxi), amino, acil-
amino (por ejemplo acetilamino), alquilamino (por ejemplo

416973

30



- metilamino, etilamino, etc.), dialquilamino (por ejemplo isopropilamino, etc.), grupo heterocíclico monocíclico conteniendo nitrógeno que está unido al grupo diazanaftaleno por medio del átomo de nitrógeno (por ejemplo grupo morfollilo, piperidilo, pirrolidinilo, etc.), grupo acilo (por ejemplo acetilo, benzoilo, etc.), grupo alcoxicarbonilalquilo (por ejemplo etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, etc.), grupo alcoxicarbonilo (por ejemplo grupo etoxicarbonilo) u otros radicales derivados de ácido carboxílico (por ejemplo nitrilo, carboxamido, hidracidoácido, etc.). - - - -

5. R_3 representa preferentemente grupo alquilo, de 1-6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, etc.), grupo arilo (por ejemplo fenilo), grupo aralquilo (por ejemplo bencilo), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo etoxi, etc.), amino, acilamino (por ejemplo acetilamino), o derivado de ácido carboxílico por ejemplo etoxicarbonilo, carboxamido, nitrilo, etc. - - - - -

20. Según el procedimiento de la presente invención, los compuestos de fórmula II pueden convertirse preferentemente por medio de transposición térmica en los compuestos de fórmula I. La reacción puede llevarse a cabo preferentemente calentando el compuesto de fórmula II en un disolvente inerte; al enfriar la mezcla de reacción el compuesto de fórmula I precipita. La precipitación puede completarse diluyendo la mezcla de reacción con petróleo o éter de petróleo. -

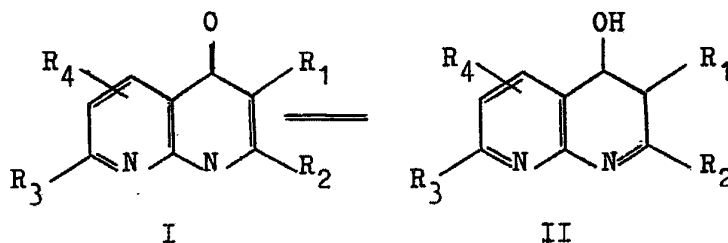
25. Como diluyente inerte se utiliza preferentemente

416973



aceite de difilo, aceite de parafina o una fracción de aceite mineral. Se puede alcanzar una velocidad de reacción apropiada llevando a cabo la reacción a una temperatura entre 150 y 400°C. -----

5. Los compuestos de fórmula I así obtenidos muestran una tautomería ceto-enólica como se ilustra en la figura I.



Los compuestos de fórmula I y los tautómeros de los mismos pueden convertirse en sus sales por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos. La base puede liberarse de la sal o convertirse opcionalmente en otras sales. Se prefiere preparar las sales de adición ácida formadas con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido fumárico, etc. -----

15. Los compuestos de la fórmula así obtenidos y sus tautómeros son intermedios útiles para la preparación de compuestos valiosos farmacéuticamente. Así la 3-etoxicarbonil-6,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina puede convertirse por etilación en 3-etoxicarbonil-7-metil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, siendo este último compuesto una droga antibactericida bien conocida. -----

416973

30



Otros detalles de nuestro procedimiento se encuentran en los Ejemplos sin limitar el campo de aplicación de las Reivindicaciones a los Ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

- 5. Se añaden 2,32 g. (10 milimoles) de 3-etoxicarbonil-6-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a] pirimidina a 25 ml. de aceite de difilo a una temperatura de 250°C. La disolución, que se hace gradualmente más oscura, se calienta a esta temperatura durante 25 minutos, después se enfría a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción espesa se diluye con 15 ml. de éter de petróleo. Los cristales precipitados se filtran y se lavan con éter de petróleo. Así se obtienen 1,9 g. (82%) de 3-etoxicarbonil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina de color marrón. P.f.: 268-270°C. Después de re
- 10. cristalización con una cantidad 10 veces mayor de dimetilformamida el punto de fusión aumenta a 272-273°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C% 62,10;	H% 5,17;	N% 12,06
Encontrado:	C% 62,72;	H% 5,08;	N% 12,22

- 20. Si se utiliza como material de partida la 3-acetil-6-metil-4H-pirido[1,2-a] pirimidina se obtiene 3-acetil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. P.f.: superior a 270°C. - - - - -

416973



Ejemplo 2

Se añaden 1,5 g. (6,35 milimoles) de 3-fenil-6-me-
 til-4-oxo-4H-pirido[1,2-a] pirimidina a 30 ml. de aceite de
 parafina a una temperatura de 340°C, después la disolución
 5. se agita a 340-350°C durante 15 minutos y se enfría a tempe-
 ratura ambiente. Al enfriar precipitan cristales. La forma-
 ción de cristales se hace completa por adición de 60 ml. de
 benceno. Los cristales precipitados se filtran y lavan con
 benceno. Así se obtienen 1,45 g. de 3-fenil-7-metil-4-oxo-
 10. 1,4-dihidro-1,8-naftiridina de color marrón oscuro. Rendi-
 miento: 97%, p.f.: 293°C. Al recrystalizar los anteriores
 cristales en una cantidad 30 veces mayor de dimetilformamida
 el punto de fusión aumenta a 315-317°C. - - - - -

Análisis:

15. Calculado: C% 76,13; H% 5,12; N% 11,86
 Encontrado: C% 75,85; H% 5,10; N% 11,63

De manera análoga se preparan los compuestos si-
 guientes: - - - - -

20. cuando se emplea 3,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido [1,2-a]
 pirimidina como material de partida, se obtiene 3,7-dimetil-
 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina (p.f.: 280°C); - - - - -

cuando se utiliza 2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]
 pirimidina como material de partida se obtiene 2,7-dimetil-4-
 oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina (p.f.: 320-323°C); - - - - -

416973



cuando se utiliza 3-(etoxicarbonilmetil)-6-metil-4-oxo-4H-pirido/1,2apirimidina como material de partida se obtiene 3-(etoxicarbonilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina (p.f.: superior a 300°C). - - - - -

5. Ejemplo 3

Se añaden 0,5 g de 6-acetamido-4-oxo-4H-pirido /1,2apirimidina a 50 ml de difilo (mezcla eutéctica de difilo y óxido de difenilo) calentado a 250°C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 20 minutos, después de lo cual se enfría a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con éter de petróleo. Se obtienen así 0,45 g de 7-acetamido-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. Rendimiento 90%. Después de recristalización a partir de agua el punto de fusión asciende a 310-315°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C%	59,10;	H%	4,46;	N%	20,68;
Encontrado:	C%	59,30;	H%	4,50;	N%	20,60.

Ejemplo 4

20. Se añaden 0,5 g de 6-hidroxi-4-oxo-4H-pirido/1,2apirimidina a 350 ml de aceite de parafina calentado a 350°C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 10 minutos, después de lo cual se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 25 ml de éter de petróleo. Los cristales pre

416973



5. cipitados se separan por filtración y se lavan con éter de petróleo. Se obtienen así 0,2 g de 7-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. Después de recristalización a partir de dimetilformamida el punto de fusión asciende a más de 360°C. -----

Análisis:

Calculado:	C%	59,26;	H%	3,73;	N%	17,28;
Encontrado:	C%	58,95;	H%	4,00;	N%	16,81.

10. Como se ha descrito en el anterior proceso se obtiene, a partir de la 6-etil-2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina la 7-etil-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina con un rendimiento del 80%; p.f.: 242-243°C. -----

15. Se realiza el anterior proceso excepto que el tiempo de reacción es de 15 minutos. A partir de la 6-hidroxi-3-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina se obtiene la 7-hidroxi-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina (p.f.: 350-355°C, rendimiento 60%) y a partir de la 6-hidroxi-3-fenil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina se obtiene la 7-hidroxi-3-fenil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina (p.f.: superior a 360°C, rendimiento 40%). -----

20. Se realiza el anterior proceso excepto que la 3-etil-6-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina se calienta a 325°C durante 30 minutos. Se obtiene así la 3-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina con un rendimiento del 70%, p.f.: 215-216°C. -----

25.

416973



Ejemplo 5

Se añade 0,5 g de 2-(1-piperidil)-6-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina a 10 ml de aceite de parafina calentado a 350°C. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a esta temperatura después de lo cual se enfría a temperatura ambiente, la disolución parda oscura se diluye con 25 ml de éter de petróleo y los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con éter de petróleo. Se obtiene 0,4 g de 2-(1-piperidil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. Rendimiento 80%. Los cristales así obtenidos se añaden a 1,5 ml de etanol que contiene 10% de ácido clorhídrico. El cloruro precipitado se recrystaliza a partir de metanol, después de lo cual se deja libre la base. P.f.: 210-211°C. - - - - -

15. Análisis:

Calculado:	C%	69,51;	H%	7,63;	N%	18,72;
Encontrado:	C%	69,12;	H%	7,71;	N%	18,56.

Como se ha descrito en el anterior proceso se obtiene, a partir de la 2-(n-butilamino)-6-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina la 2-(n-butilamino)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. P.f.: 253-258°C. Rendimiento: 60%. -

Como se ha descrito en el anterior proceso, se obtiene, con un rendimiento de 40%, a partir de la 3-ciano-6-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina la 3-ciano-7-metil-4-

416973



oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. - - - - -

Como se ha descrito en el anterior proceso se obtiene, con un rendimiento de 75%, a partir de la 3-etoxicarbonil-6-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina la 3-etoxicarbonil-7-etil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. - - - - -

5.

Como se ha descrito en el anterior proceso se obtiene, con un rendimiento de 60%, a partir de la 3-etoxicarbonil-6,8-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2a]pirimidina, la 3-etoxicarbonil-5,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina. -

10.

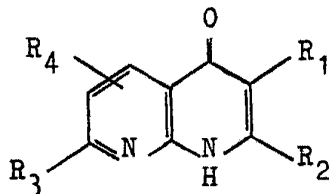
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

15.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,8-naftiridina y, más particularmente, para la preparación de compuestos de la fórmula I - - - - -



(I)

y tautómeros y sales ácidas de adición de los mismos, - - -

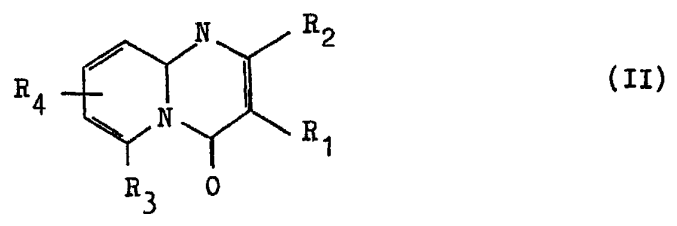
en la cual - - - - -



416973



- R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, ha
lógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo
sustituido, aralquilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo-
xi, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino,
5. un grupo monocíclico heterocíclico que contiene ni-
trógeno, que está unido al grupo diazanaftaleno a
través de su átomo de nitrógeno, acilo, alcóxicarbo
nilalquilo, alcóxicarbonilo u otro grupo derivado
de ácido carboxílico; - - - - -
10. R₃ significa alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alco
xi, amino, acilamino o halógeno; - - - - -
- R₄ significa hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aral
quilo, halógeno, nitro, alcoxi, hidroxilo, amino,
acilamino o derivado de ácido carboxílico; - - - - -
15. caracterizado porque comprende someter un compuesto de la
fórmula II - - - - -



- en la cual R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se ha indicado anterior-
mente, a isomerización y convertir eventualmente el compues-
to de la fórmula I así obtenido a su tautómero en una sal
ácida de adición. - - - - -
- 20.

416973



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la isomerización por vía térmica. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprende realizar la isomerización en presencia de un disolvente inerte. - - - -

10. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende utilizar como disolvente inerte aceite de difilo, aceite de parafina o una fracción de aceite mineral. - - - - -

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende realizar la isomerización a una temperatura de entre 150 y 400°C. -

15. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende utilizar como materia de partida compuestos de la fórmula II, en la cual R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno (preferentemente cloro), alquilo (preferentemente metilo o etilo), arilo (preferentemente fenilo), arilo sustituido (preferentemente p-nitrofenilo, p-cianofenilo), alcoxi (preferentemente metoxi o etoxi), dialquilamino (preferentemente dimetilamino, dietilamino o diisopropilamino), piperidinilo, morfolilo, alcóxicarbonilalquilo (preferentemente etóxicarbonilmetilo, 2-etóxicarboniletilo), alcóxicarbonilo (preferentemente etóxicarbonilo), carboxamido,

20.

25. C

416973

30



nitrilo o acilo (preferentemente acetilo); R₃ significa alquilo (por ejemplo metilo o etilo), fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi (preferentemente etoxi), amino o acetilamino; R₄ significa hidrógeno, alquilo (preferentemente metilo), halógeno (preferentemente cloro o bromo), nitro o un grupo derivado de ácido carboxílico (preferentemente etoxicarbonilo, nitrilo o carboxamido). - - - - -

5.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 3-etoxicarbonil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, caracterizado porque comprende utilizar como materia de partida 3-etoxicarbonil-6-metil-4-oxo-4H-piridol[1,2-a]pirimidina. - - - - -

10.

8.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS 1,8-NAFTIRIDINA". - - - - -

15.

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 30 JUN. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

C
mcm.