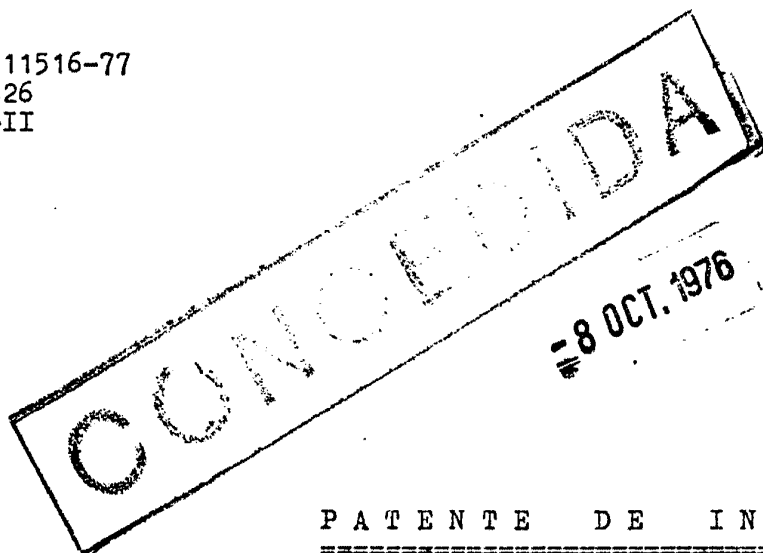


433.691



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:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5, Tó  
utca, Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS CARBO  
XILICOS"

\*\*\*\*\*

Inventores: Zoltán Mészáros, István Hermeicz,  
Lelle Vasvári née Debreczy, Ágnes  
Horváth, Péter Rittli y Attila  
Mándi

Prioridades: Solicitudes de patente en Hungría  
nos. CI-1430 y CI-1522, de fechas  
29 diciembre 1973 y 5 diciembre  
1974, respectivamente, y en Japón  
nº 007185/74, de fecha 16 enero  
1974.

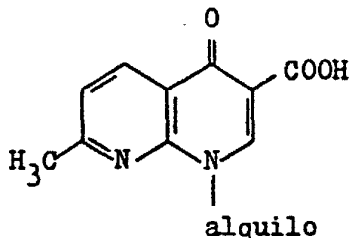
Inf. Cl.<sup>2</sup> CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

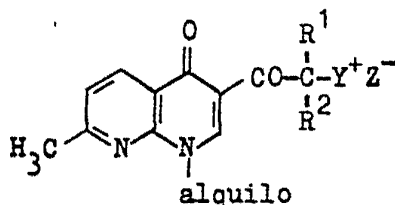
Esta invención se refiere a la preparación de áci  
do 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbo  
xílico y de otros ácidos 1-alkil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-  
5. -1,8-naftiridina-3-carboxílicos. - - - - -

Los ácidos 1-alkil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-  
-naftiridina-3-carboxílicos son agentes antibacterianos va-  
liosos bien conocidos, que se utilizan en terapia. Estos  
compuestos se preparaban por alquilización e hidrólisis sub  
siguiente de 7-metil-4-oxo-3-alcoxicarbonil-1,4-dihidro-  
10. -1,8-naftiridina (patente británica 1.000.892). - - - - -

Se ha hallado según la presente invención que pue  
den prepararse ácidos 1-alkil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-  
-1,8-naftiridina-3-carboxílicos de la fórmula general I - -



15. en estado puro y con buenos rendimientos sometiendo a hidró  
lisis compuestos de la fórmula general II - - - - -



(en la cual - - - - -)

R<sup>1</sup> significa hidrógeno,  $-(CH_2)_m-CH_3$ , un  $(CH_2)_n$ -arilo o grupos  $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo; - - - - -

R<sup>2</sup> es  $-(CH_2)_m-CH_3$ ,  $-(CH_2)_n$ -arilo ó  $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo; -

5. Y significa un anillo aromático heterocíclico que contiene nitrógeno terciario, el cual anillo está fijado a través del átomo de nitrógeno, o un grupo trialquilamino; - - -

Z es un anión; y - - - - -

n, m y p significan un número entero de 0 a 5). - - - - -

10. Este procedimiento tiene la ventaja de utilizar materiales de partida que pueden purificarse fácilmente. -

15. La hidrólisis se realiza preferentemente en presencia de agentes alcalinos. Así, pueden también utilizarse, como agentes hidrolizantes, alcalinos hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo hidróxido potásico o hidróxido sódico), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo hidróxido cálcico) o hidróxido amónico o carbonatos. La hidrólisis puede realizarse también en medio neutro o ácido.-

La hidrólisis puede también realizarse en un medio acuoso en presencia de una trialquilamina. Para este fin, pueden utilizarse las trialquilaminas inferiores tales como trimetilamina o, ventajosamente, trietilamina. - - - -

5. Según una realización preferida de la presente invención, se trata un compuesto de la fórmula general II con una disolución acuosa alcohólica preferentemente etanólica, de hidróxido sódico o de hidróxido potásico. La hidrólisis puede realizarse a una temperatura de 20-150°C, preferentemente 80-120°C. - - - - -

15. El compuesto de la fórmula I puede precipitarse por acidulación de la mezcla de reacción, preferentemente por adición de un ácido. Pueden utilizarse para este fin ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, etc. - -

20. En los materiales de partida de la fórmula II, Y significa preferentemente una piridina, quinolina o piridinas alquilsustituidas, tales como un anillo de picolina, pero puede también significar un anillo de quinaldina, lepidina u otra piridina alquilsustituida inferior. Y puede también significar un grupo trialquilamino (por ejemplo trimetil-, trietil-, tripropil-, triisopropilamino, etc.). El anión del material de partida puede ser un halogenuro, tal como yoduro, bromuro o cloruro, o sulfato, fosfato, perchlorato, etc. - - - - -

25. El grupo N-alquilo representa un grupo alquilo de

cadena recta o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, etc.). - - - - -

- En la descripción, la expresión "alquilo" significa
5. ca  $-(CH_2)_m-CH_3$  (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo) y la expresión "cicloalquilo" significa  $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, etc.). En estas fórmulas m, n y p son enteros de 0 a 5. El grupo cicloalquilo puede tener 3-6 átomos de carbono. Los
10. grupos arilo pueden llevar opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo halógeno, alquilo o alcoxi). La expresión "aralquilo" significa  $-(CH_2)_n$ -arilo (por ejemplo bencilo, feniletilo). - - - - -

- Como material de partida de la fórmula II pueden
15. utilizarse preferentemente los siguientes compuestos: - - -
- yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(metilmetilpiridinio), - - - - -
- yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(etilmetilpiridinio), - - - - -
20. yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(propilmetilpiridinio), - - - - -
- yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(fenilmetilpiridinio), - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-  
-3-carbonil-(bencilmetilpiridinio), - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-  
-3-carbonil-(ciclohexilmetilpiridinio), - - - - -

5. yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-  
-3-carbonil- $\left[ \text{(ciclohexilmetil)-metilpiridinio} \right]$ , - - - - -

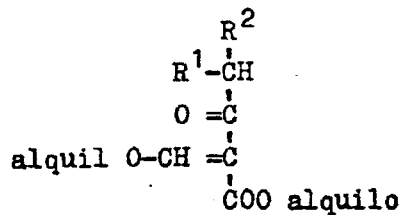
yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-  
-3-carbonil-(dimetilmetilpiridinio), - - - - -

10. bromuro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridi-  
na-3-carbonil- $\left[ \text{(dimetilmetil)-triethylamonio} \right]$ . - - - - -

Los materiales de partida de la fórmula general  
II son nuevos compuestos y pueden prepararse como sigue: --

Se condensan 2-amino-6-metilpiridina o una sal de  
adición de ácido de la misma con un compuesto de la fórmula

15. III: - - - - -



Los compuestos de la fórmula IV - - - - -



Ejemplo 1:

Una mezcla de 1,22 g de 1-etil-7-metil-3-propionil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de piridina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(metilmetilpiridinio) así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición. La solución límpida resultante se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico asciende a 224-226°C. - - - - -

Ejemplo 2:

Una mezcla de 1,29 g de 1-etil-7-metil-3-butil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de isoquinolina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(etilmetilisoquinolinio) así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición. La solución límpida resultante se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se acidula con ácido

clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico asciende a 225-227°C. - - - - -

5. Ejemplo 3:

Una mezcla de 1,36 g de 1-etil-7-metil-3-valeroil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de picolina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-etil-7-  
10. -metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(propilmetilpicolinio) así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición. La disolución límpida resultante se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y  
15. se separa por filtración. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico asciende a 223-225°C. - - - - -

20. Ejemplo 4:

Una mezcla de 1,53 g de 1-etil-7-metil-3-fenacetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de piridina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-etil-7-  
25. -metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(fenil-

metilpiridinio) así obtenido se mezcla con 25 ml de disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición. La disolución límpida resultante se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico asciende a 224-226°C. - - - - -

5.

10.

Ejemplo 5:

Una mezcla de 1,60 g de 1-etil-7-metil-3-(3-fenilpropionil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de quinolina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-carbonil-(bencilmetilquinolinio) así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición. La disolución límpida resultante se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico asciende a 227-228°C. - - - - -

15.

20.

25.

Ejemplo 6:

Una mezcla de 1,56 g de 1-etil-7-metil-3-ciclohe-

- xilacetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de piridina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-  
5. -etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-  
-(ciclohexilmetilpiridinio) así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición. La disolución límpida resultante se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se acidula  
10. con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico asciende a 226-228°C. - - - - -

Ejemplo 7:

15. Una mezcla de 1,63 g de 1-etil-7-metil-3-(3-ciclohexilpropionil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de piridina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbo  
20. nil-[(ciclohexilmetil)-metilpiridinio] así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición. La disolución límpida resultante se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado  
25. se acidula con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naf

tiridina-3-carboxílico asciende a 221-223°C. - - - - -

Ejemplo 8:

Una mezcla de 1,29 g de 1-etil-7-metil-3-(2-metilpropionil)-4-oxodihidro-1,8-naftiridina, 10 ml de piridina y 1,27 g de yodo se agita a 100°C, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(dimetilmetilpiridinio) así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10% y se calienta hasta la ebullición; se enfría entonces, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El punto de fusión del ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico asciende a 226-228°C. - - - - -

Ejemplo 9:

Una mezcla de 1,69 g de 1-etil-7-metil-3-(2-bromo-2-metilpropionil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina y 50 ml de piridina se calienta hasta la ebullición, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío. El bromuro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(dimetilmetilpiridinio) se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10%, después de lo cual la mezcla se calienta hasta la ebullición. La disolu-

ción residual se enfría, se extrae con cloroformo y el extracto se clarifica y acidula con ácido clorhídrico diluido. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico precipitado funde a 225-226°C. - - - - -

5. Ejemplo 10:

Una mezcla de 1,69 g de 1-etil-7-metil-3-(2-bromo-2-metilpropionil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina se calienta hasta la ebullición en 100 ml de trietilamina, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora al vacío.

10. El bromuro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil- $\left[ \text{(dimetilmetil)-triethylamonio} \right]$  así obtenido se mezcla con 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 10%, después de lo cual la mezcla de reacción se calienta hasta la ebullición. La disolución residual se enfría, se extrae con cloroformo, se clarifica con carbón activado y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca. P.f.: 226-227°C. - - - - -

15.

20. Ejemplo 11:

Una mezcla de 2,11 g de yoduro de 7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(metilmetilpiridinio), 4,55 g de fosfato de trietilo y 0,7 g de carbonato potásico se calienta hasta la ebullición. La mezcla de reacción se enfría, se vierte en una disolución de hidróxido sódico

25.

dico al 10% y la mezcla acuosa de reacción se calienta hasta la ebullición. La disolución se enfría, se extrae con carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico al 20%. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico funde a 225-227°C. - - - - -

5.

N O T A

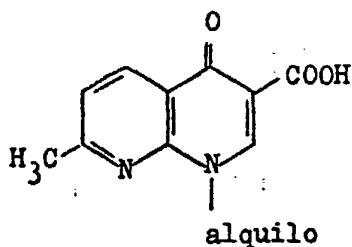
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

10.

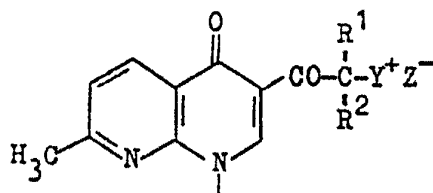
R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para preparar ácidos carboxílicos y, más particularmente, ácidos 1-alquil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílicos, de la fórmula general I, - - - - -

15.



caracterizado porque comprende someter a hidrólisis un compuesto de la fórmula general II - - - - -



alquilo

en la cual -----

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, un (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo o grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo, -----

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo; -

5. Y significa un anillo aromático heterocíclico que contiene nitrógeno terciario, el cual anillo está fijado a través del átomo de nitrógeno, o un grupo trialquilamino; - - -

Z es un anión; y -----

n, m y p significan un número entero de 0 a 5. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la hidrólisis en presencia de hidróxidos o carbonatos o aminas orgánicas, tales como trialquilamina. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque comprende realizar la hidrólisis en presencia de hidróxidos o carbonatos de amonio o de metal alcalino o alcalinotérreo, o de trietilamina. - - - - -

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-3,

caracterizado porque comprende realizar la reacción a 20-150°C, preferentemente a 80-120°C. - - - - -

5. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque comprende utilizar como materiales de partida de la fórmula general II sales yoduro cuaternarias.

10. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende utilizar como material de partida - - - - - yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(metilmetilpiridinio), - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(etilmetilpiridinio), - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(propilmetilpiridinio), - - - - -

15. yoduro de 1-etil-7-etil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(fenilmetilpiridinio), - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(bencilmetilpiridinio), - - - - -

20. yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-(ciclohexilmetilpiridinio), - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonil-[(ciclohexilmetil)-metilpiridinio], - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina--  
-3-carbonil-(dimetilmetilpiridinio), - - - - -

bromuro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina--  
-3-carbonil-[(dimetilmetil)-trietilamonio]. - - - - -

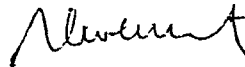
5.

7.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS CARBOXILI-  
COS". - - - - -

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

BARCELONA, 28 DIC. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.