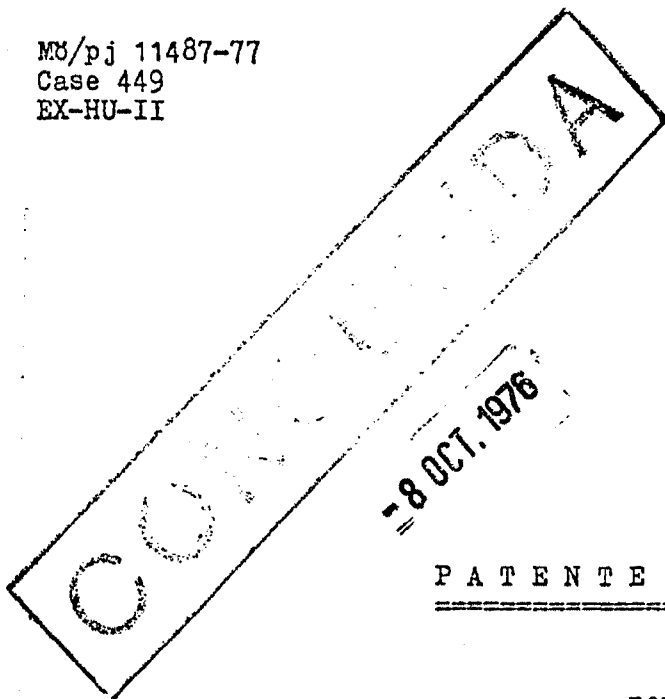


MS/pj 11487-77
Case 449
EX-HU-II



433.692

PATENTE DE INVENCION

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:

"METODO PARA PREPARAR ACIDOS CARBOXILICOS"

=====

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.

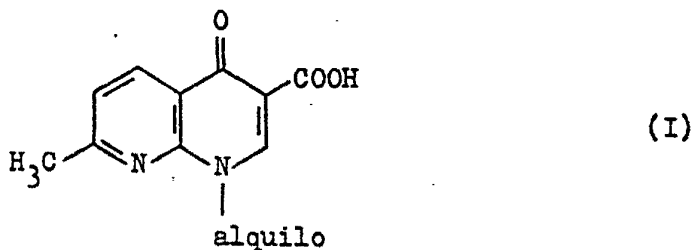
Int. Cl. C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

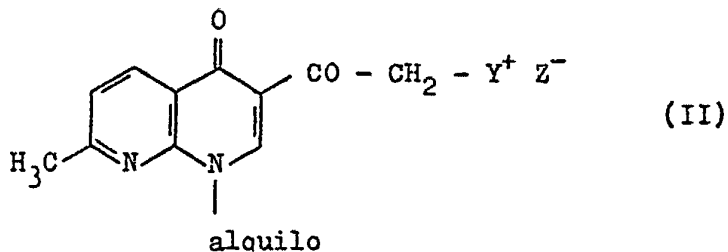
10. Los ácidos 1-alkil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílicos son agentes antibacterianos valiosos, bien conocidos, que se utilizan en terapia. Estos compuestos se preparaban por alkilización y subsiguiente hidrólisis de 7-metil-4-oxo-3-alcocarbonil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina (patente británica 1.000.892). - - - - -

15. Se ha hallado, según la presente invención, que pueden prepararse ácidos 1-alkil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílicos de la fórmula general (I) - - - - -



en estado puro y con buenos rendimientos sometiendo a hidró

lisis compuestos de la fórmula general (II) - - - - -



(en la cual 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, y Z es un anión). - - - - -

5.

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

10.

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

15.

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. - - - - -

Según una realización preferida de la presente in

vención, se trata un compuesto de la fórmula general (II) con una disolución alcohólica, preferentemente etanólica, de hidróxido sódico o hidróxido potásico. La hidrólisis puede realizarse a una temperatura de 20-150°C, preferentemente de 80-120°C. - - - - -

5.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden 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. - - - - -

10.

También se puede actuar sometiendo el compuesto de la fórmula (II) a hidrólisis sin aislamiento en la mezcla de reacción que se forma. - - - - -

15.

En los materiales de partida de la fórmula (II) Y significa preferentemente piridina, quinolina o piridina alquilsustituida, tal como un anillo de picolina, pero puede también significar un anillo de quinaldina, lepidina u otra piridina sustituida con alquilo inferior. Y puede ser también un grupo trialquilamino (por ejemplo grupos trialquilamino con C₁₋₆, tales como trimetilamino, trietilamino, tripropilamino, triisopropilamino, etc.). El anión del material de partida puede ser un halogenuro, tal como yoduro, bromuro o cloruro, o sulfato, fosfato, perclorato, etc. - - - - -

20.

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, isobutilo, isopropilo, etc.). - - - - -

5. Como material de partida de la fórmula (II) pueden utilizarse preferentemente: - - - - -

yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio; - - - - -

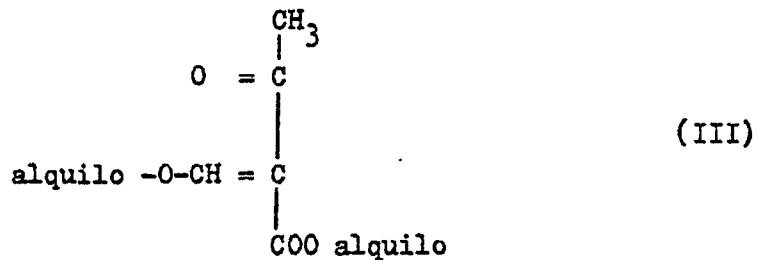
yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetil-(alfa-picolinio); o - - - - -

10. yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilquinolinio. - - - - -

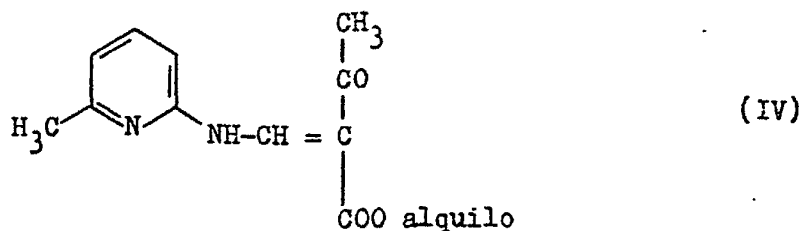
Pueden también utilizarse otros derivados 1-alquilo inferior, tales como 1-metil-, 1-propil-, etc. - - - - -

15. Los materiales de partida de la fórmula general (II) son compuestos nuevos y pueden prepararse como sigue:

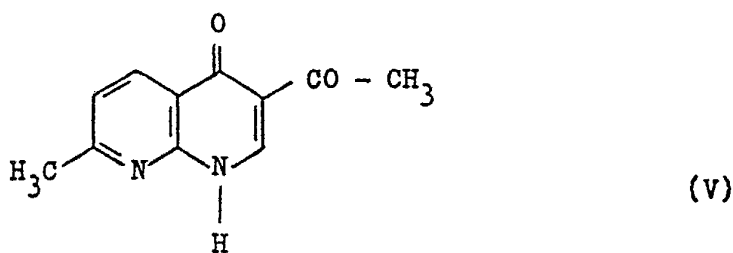
Se condensa 2-amino-6-metilpiridina o una sal de adición de ácido de la misma con un compuesto de la fórmula (III) - - - - -



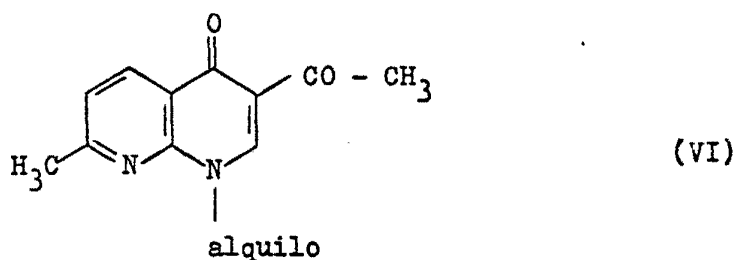
Los compuestos de la fórmula (IV) - - - - -



así obtenidos se someten entonces a cierre de anillo, después de lo cual se N-alkilizan los derivados de 1,8-naftiridina de la fórmula (V) - - - - -



5. así obtenidos. Los compuestos de la fórmula (VI) - - - - -



así formados se hacen reaccionar con una base heterocíclica que contiene nitrógeno terciario o una trialkilamina en presencia de un halógeno para proporcionar los materiales de partida de la fórmula (II). El anión puede intercambiarse por otro anión. - - - - -

Otros detalles de la invención se revelan en los siguientes Ejemplos, que sirven simplemente de ilustración pero que no están destinados a limitarla. - - - - -

Ejemplo 1

5. Se refluje 1 g de yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio en 25 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 4%. La disolución así obtenida se acidula con ácido clorhídrico al 20%. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico precipitado se separa por filtración.
10. Rendimiento: 0,5 g (97,5%). P.f.: 226-227°C. - - - - -

Ejemplo 2

15. Se realiza el proceso según el Ejemplo 1 excepto que la hidrólisis se efectúa en una mezcla de 25 ml de etanol y 25 ml de una disolución de hidróxido sódico al 4%. Se obtiene 0,5 g de ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico. Rendimiento: 97,5%. P.f.: 227-228°C. - - - - -

20. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico así obtenido no presenta un descenso del punto de fusión respecto al ejemplo auténtico del producto. - - - - -

Ejemplo 3

5. Se refluyen suavemente 4,4 g de yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio, 50 ml de agua y 2,8 ml de trietilamina. Después de enfriar, el producto precipitado se separa por filtración. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico así obtenido funde a 224-225°C. - - -

Ejemplo 4

10. Se refluye 1 g de yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetil-alfa-picolinio en 25 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 4%. La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico precipitado funde a 227-228°C. - - - - -

15.

Ejemplo 5

20. Se refluye 1 g de yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilquinolinio en 30 ml de una disolución de hidróxido sódico al 4%. La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico y el ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico precipitado se separa por filtración. P.f.: 227-228°C.

Ejemplo 6

Se refluye 1 g de yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-

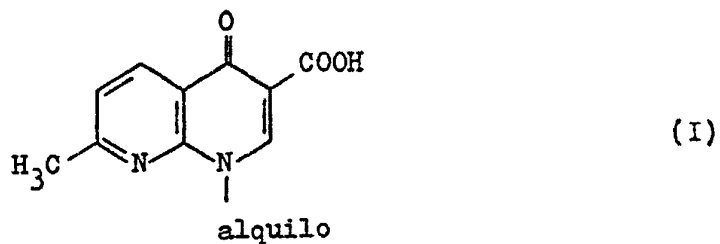
5. -1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilisoquinolinio en 30 ml de una disolución de hidróxido sódico al 4%. La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico. El ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico precipitado se separa por filtración. P.f.: 228-229°C.

N O T A

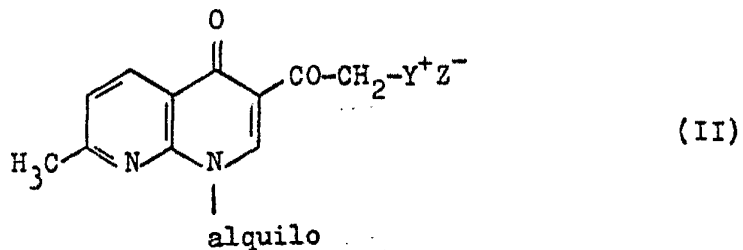
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

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

10. 1.- Método para preparar ácidos carboxílicos y, más particularmente, ácidos 1-alkil-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) - - - - -



(en la cual - - - - -)

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; - - - -

5. Z es un anión). - - - - -

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

10. 3.- Método 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. - - - - -

15. 4.- Método según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende realizar la reacción a 20-150°C, preferentemente a 80-120°C. - - - - -

5.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la hidrólisis en un medio acuoso con una trialquilamina, preferentemente trietilamina. - - -

20. 6.- Método según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende utilizar como materiales de partida de la fórmula general (II) sales yoduro cuaternarias. - - - - -

- 7.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende utilizar como materiales de partida yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetil-(alfa-picolinio), yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilquinolinio o yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio. - -
- 5.

8.- "METODO PARA PREPARAR ACIDOS CARBOXILICOS". -

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

BARCELONA. 28 DIC. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL

