

433 694

CONCEDIDA  
14 OCT. 1976  
nº 433.694

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 DERIVADOS DE  
1,8-NAFTIRIDINA"

=====

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

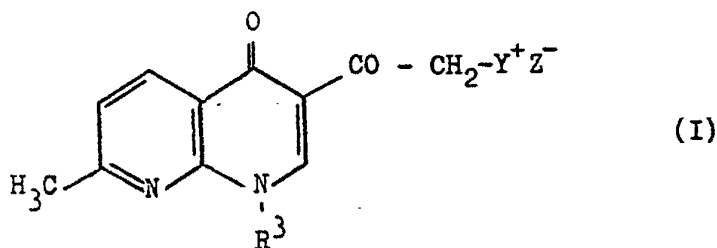
Prioridades: Solicitudes de patente en Hungría  
nos. CI-1430, CI-1430 y CI-1521,  
de fechas 29 diciembre 1973, 19  
marzo 1974 y 4 diciembre 1974, res  
pectivamente.

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D // A61K: A01M

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Esta invención se refiere a la preparación y uso de nuevos derivados de 1,8-naftiridina, que son útiles como intermedios en la preparación de ácidos 1-alkil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílicos como 10. cidos, que constituyen agentes antibacterianos valiosos. Estos últimos compuestos se preparaban por alquilización e hidrólisis subsiguiente de 7-metil-4-oxo-3-alcoxicarbonil-1,4-dihidro-1,8-naftiridinas (memoria de la patente británica 1.000.892). Además los nuevos compuestos preparados según la presente invención son también útiles como pesticidas. -----

15. Según la presente invención se provee un procedimiento para preparar derivados de 1,8-naftiridina, de la fórmula general (I) -----



(en la cual

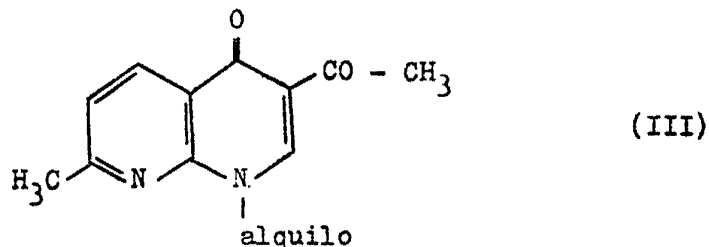
R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo con C<sub>1-6</sub>; -----

Y es 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) - - - - -

5. que comprende - - - - -

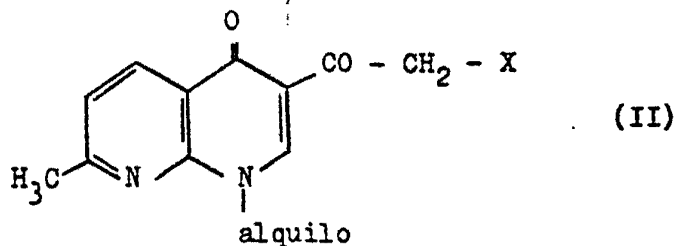
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (III) - - - - -



(en la cual el grupo N-alquilo tiene 1-6 átomos de carbono) con una base terciaria aromática o una trialquilamina en presencia de un halógeno; o - - - - -

10.

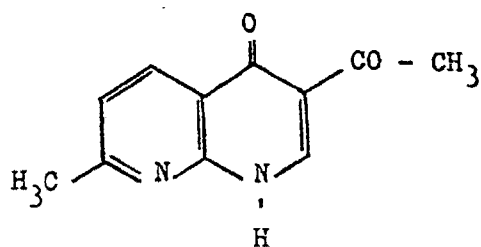
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) - -



(en la cual "alquilo" tiene el significado indicado anteriormente y X significa halógeno) con una base terciaria; o - - - - -

15.

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) - - -



(IV)

en presencia de un halógeno con una base terciaria aromática o una trialquilamina y, si se desea, alquilar el compuesto de la fórmula general (I) (en la cual R<sup>3</sup> es hidrógeno) así obtenido. - - - - -

5. y, si se desea, convertir el haluro así obtenido en otro haluro o en otro anión farmacéuticamente aceptable. - - - - -

En la fórmula general (I) Z puede significar halógeno, tal como yodo, bromo o cloro, o anión sulfato, fosfato, perclorato, nitrato, etc.; Y significa preferentemente

10. un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, tal como piridina, quinolina, isoquinolina o piridinas alquilsustituidas, tales como picolina, quinaldina o lepidina u otros anillos de piridina substituidos por alquilos inferiores. El grupo trialquilamino lleva grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1-6 átomos de carbono
15. (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etc.). El grupo trialquilamino puede ser, por ejemplo, trimetilamino o trietilamino, etc. La expresión "halógeno" comprende cloro, bromo, yodo y fluor. - - - - -

20. Si R<sub>3</sub> significa un grupo 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.). - - - - -

- Según una realización preferida de la reacción a)
5. de la presente invención, el compuesto de la fórmula general (III) se hace reaccionar con piridina en presencia de yodo. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 20° y 200°C, preferentemente a 80-150°C. El período de reacción depende de la base utilizada y de la temperatura de reacción; bajo las condiciones reveladas anteriormente la reacción acaba, en general, dentro de los 10-60 minutos. - - - - -
- 10.

- Según una realización preferida de la reacción b)
15. de la presente invención, el compuesto de la fórmula general (II) se hace reaccionar con piridina en presencia de un disolvente inerte. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 20°C y 200°C, preferentemente a 80-150°C. El período de reacción depende de la base utilizada y de la temperatura de reacción. - - - - -

20. Como disolvente inerte puede utilizarse un exceso de la base aromática terciaria apropiada o pueden emplearse otros disolventes conocidos para otras reacciones de cuaternización, tales como dimetilformamida, nitrometano o dimetilsulfóxido. - - - - -

25. Según la reacción c) del procedimiento de la in-

vención, un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar en presencia de un halógeno con una base que contiene nitrógeno terciario. Las condiciones de la reacción y los reaccionantes son similares a los utilizados en la variante a) de reacción. Se obtienen así compuestos de la fórmula general (I) en la cual  $R^3$  es hidrógeno. Estos compuestos pueden ser N-alquilizados. - - - - -

- La reacción puede realizarse utilizando haluros de alquilo (tales como yoduros de alquilo, preferentemente yoduro de etilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfato de dietilo), alquilbencensulfonatos (preferentemente etilbencensulfonato) o alquil-p-toluensulfonatos (preferentemente etil-p-toluensulfonato). Según una forma particularmente preferida de realización de procedimiento se utiliza fosfato de trietilo como agente alquilizante. La reacción se realiza en presencia de un agente de unión de ácido. Para este fin, pueden utilizarse los agentes de unión de ácido convencionales, tales como carbonatos de alcalino (por ejemplo carbonato sódico o potásico), bicarbonatos de alcalino (por ejemplo bicarbonato sódico o potásico), hidróxidos de alcalino (por ejemplo hidróxido sódico o potásico, etc.) o bases orgánicas (por ejemplo piridina). La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico inerte. Para este fin pueden utilizarse, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, acetonitrilo o alcoholes inferiores. El exceso del agente alquilizante puede servir de medio de reacción (preferente-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

mente si se utiliza fosfato de trietilo). La temperatura de reacción depende del agente alquilizante utilizado y puede trabajarse preferentemente a elevada temperatura. La mezcla de reacción puede trabajarse por los métodos convencionales, es decir por eliminación del disolvente, etc. -

5. El anión del haluro de la fórmula general (I) puede convertirse en otro anión. Este proceso puede realizarse en medio acuoso haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (I) con una sal de metal alcalino o alcalinotérreo que contenga el anión deseado. Según otra realización del proceso, un compuesto de la fórmula general (I) se añade a un intercambiador de iones en fase hidrógeno y la base así unida se eluye con un ácido que contiene el anión deseado. - - - - -

10. La mezcla de reacción puede trabajarse por métodos conocidos en sí. El compuesto de la fórmula general (I) se precipita en general al enfriar la mezcla de reacción y puede aislarse por medio de filtración o centrifugación. - - - - -

15. Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) pueden convertirse en ácidos 1-alkil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílicos como se ha descrito y reivindicado en otra solicitud de patente del mismo solicitante. - - - - -

20. Los nuevos compuestos de la fórmula general (I),

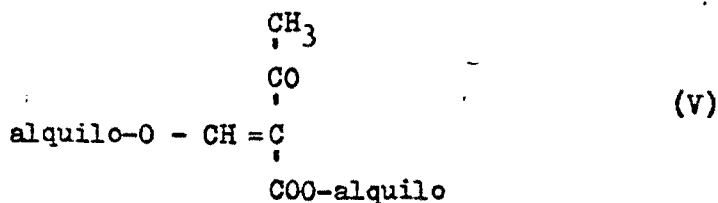
25.

en la cual Z e Y son como se han definido anteriormente, presentan efecto pesticida y pueden utilizarse en forma de composiciones pesticidas. Dichas composiciones contienen un compuesto de la fórmula general (I) en mezcla con apropiados diluyentes o vehículos inertes, sólidos o líquidos.

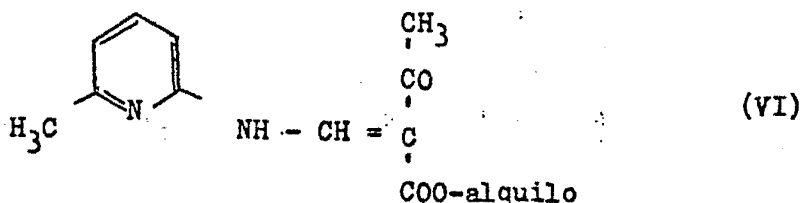
5. Las composiciones pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con vehículos o diluyentes inertes, sólidos o líquidos. Las composiciones pueden acabarse en formas convencionales (de rociado, polvo, gránulos, concentrados, etc.).

10. Los materiales de partida del procedimiento de la presente invención se preparan como sigue: - - - - -

Se condensan 2-amino-6-metilpiridina o sales de adición de ácido de la misma con un compuesto de la fórmula (V) - - - - -



15. Al someter los compuestos de la fórmula (VI) - - - - -



así obtenidos a ciclación, se forman los materiales de par

5. tida de la fórmula (IV). La N-alkilización de estos compuestos conduce a la formación de los materiales de partida de la fórmula (III). Los materiales de partida de la fórmula (II) pueden prepararse substituyendo el compuesto de la fórmula (V) por un derivado acetoacetato etilhalógeno substituido en el anterior proceso. - - - - -

10. El material de partida de la fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un agente halogenante tal como bromo, cloro, perbromuro de piridinio o bromuro cúprico. La halogenación puede realizarse preferentemente en presencia de un disolvente inerte tal como ácido acético e hidrocarburos halogenados (por ejemplo tetracloruro de carbono, clorobenceno, etc.). - - - - -

15. En los Ejemplos se hallarán otros detalles del procedimiento de la invención. - - - - -

Ejemplo 1

20. Se calientan 1,15 g (0,005 moles) de 3-acetil-1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina (p.f.: 185-186°C) en 10 ml de piridina, en presencia de 1,27 g de yodo y en un baño de agua, después de lo cual la mezcla de reacción se enfría y el producto precipitado se separa por filtración. Se obtienen así 1,9 g de yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio. Rendimiento 85%. El punto de fusión del producto es

25.

de 250°C (descomposición). - - - - -

Análisis de la fórmula  $C_{18}H_{18}N_3O_2I$ : - - - - -

Calculado: C 49,67% H 4,17% N 9,65% I 29,15%

Hallado: C 49,49% H 3,97% N 9,60% I 29,48%

5. Ejemplo 2

Se calienta en un baño de agua una mezcla de 1,15 g (0,005 moles) de 3-acetil-1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 1,27 g (0,005 moles) de yodo y 10 ml de alfa-picolina. Se inicia la precipitación de cristales.

10. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los cristales precipitados se separan por filtración. El punto de fusión del yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetil-(alfa-picolinio) asciende a 223-225°C. - - - - -

15. Análisis de la fórmula  $C_{19}H_{20}N_3O_2I$ : - - - - -

Calculado: C 50,79% H 4,49% N 9,35% I 28,25%

Hallado: C 51,19% H 4,22% N 9,42% I 28,40%

Ejemplo 3

20. Se calienta en un baño de agua una mezcla de 1,15 g (0,005 moles) de 3-acetil-1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina y 1,27 g (0,005 moles) de yodo en quinolina. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatu-

ra ambiente, después de lo cual se enfría, se separan por filtración los cristales precipitados y se lavan con una pequeña cantidad de alcohol al 96%. El yoduro de 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilquinolinio funde a 220-221°C. - - - - -

5.

Análisis de la fórmula  $C_{22}H_{20}N_3O_2I$ : - - - - -

Calculado:	C 54,45%	H 4,15%	N 8,66%	I 26,16%
Hallado:	C 54,00%	H 3,96%	N 8,52%	I 26,20%

Ejemplo 4

10.

Se calienta en un baño de agua una mezcla de 2,02 g (0,01 moles) de 3-acetil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina, 100 ml de piridina y 2,54 g (0,01 moles) de yodo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y la mezcla se deja reposar en un refrigerador durante la noche. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con piridina y etanol. El punto de fusión del yoduro de 7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio asciende a 260°C. - - - - -

15.

Análisis de la fórmula  $C_{16}H_{14}N_3O_2I$ : - - - - -

20.

Calculado:	C 47,19%	H 3,47%	N 10,32%	I 31,16%
Hallado:	C 47,18%	H 3,37%	N 10,69%	I 30,49%

Ejemplo 5

Una mezcla de 2,03 g (0,005 moles) de yoduro de

7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpi  
ridinio, 4,55 g (0,025 moles) de fosfato de trietilo y 0,7  
g (0,005 moles) de carbonato potásico se calienta en un ba  
ño de aceite a 220-225°C. El yoduro de 1-etil-7-metil-4-  
5. -oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio  
así obtenido puede someterse a ulterior reacción sin aisla  
miento. - - - - -

Ejemplo 6

Se disuelve 1 g de yoduro de 1-etil-7-metil-4-  
10. -oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilmetilpiridinio  
en 50 ml de agua bajo calentamiento. A las disoluciones,  
de color amarillo pálido, así obtenidas se les añaden 2  
ml de ácido perclórico al 70%. Precipita pronto un produc  
to blanco. Después de enfriar la disolución, los crista  
15. les precipitados se separan por filtración y se lavan con  
agua y metanol. Se obtienen así 0,92 g de perclorato de  
1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbo  
nilmetilpiridinio. P.f.: 263°C. Después de recristaliza  
ción a partir de metanol el punto de fusión permanece inva  
20. riado. - - - - -

Análisis de la fórmula  $C_{18}H_{18}N_3O_6Cl$ : - - - - -

Calculado:	C 53,02%	H 4,45%	N 10,31%	Cl 8,69%
Hallado:	C 52,86%	H 4,26%	N 10,10%	Cl 8,53%

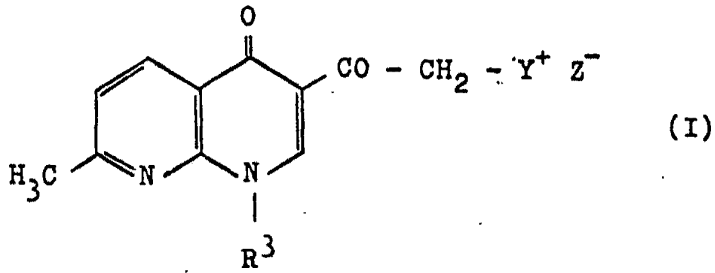
III

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

5. 1.- Procedimiento para preparar derivados de 1,8-naftiridina, de la fórmula (I) - - - - -



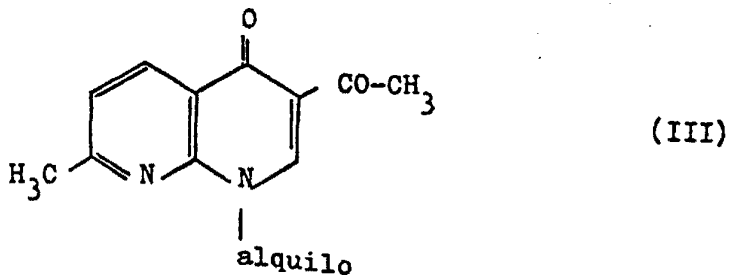
(en la cual - - - - -

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo con C<sub>1-6</sub>; - - - - -

10. Y es 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) - - - - -

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) - - - - -



III

(en la cual el grupo N-alquilo tiene 1-6 átomos de carbono) con una base terciaria aromática o una trialkilamina en presencia de un halógeno. - - - - -

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la reacción a una temperatura de 20 a 200°C, preferentemente a 80 - 150°C. -

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el anión es haluro, tal como yoduro, bromuro o cloruro, o sulfato, fosfato, perclorato o nitrato. - - - - -

15. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende utilizar como base terciaria piridina, quinolina, isoquinolina, piridinas alquilsustituidas, preferentemente picolina, quinaldina o lepidina, o una trialkilamina, preferentemente trietilamina. - - - - -

5.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1,8-NAFTIRIDINA". - - - - -

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

BARCELONA, 28 DIC. 1974  
P.A. M. CURELL SUÑOL

