

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 465.313	(12) A1
(13) FECHA DE PRESENTACION 9 diciembre 1977		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

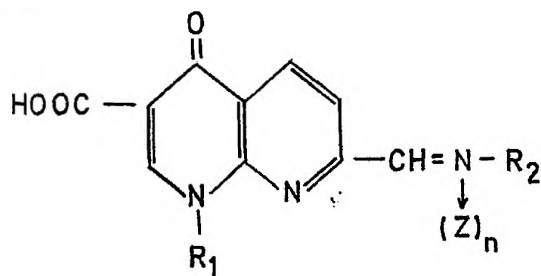
(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 51092	(32) FECHA 10 diciembre 1976	(33) PAIS ISRAEL
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para la obtención de derivados de naftiridina.		
(71) SOLICITANTE (S) ABIC LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ramat Gan (Israel) 5 Hayozma St.		
(72) INVENTOR (ES) Don Chaim Simonovitch		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE Don Ignacio PONTI GRAU		

UNE A-4 MOD. 3105

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UNICASE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

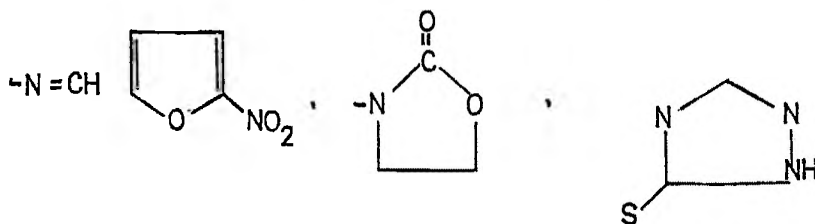
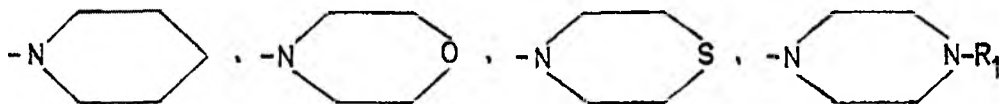
20 JUL. 1978

La presente invención se refiere a la obtención de derivados de naftiridinas y, más especialmente, de 3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridinas de la fórmula general I



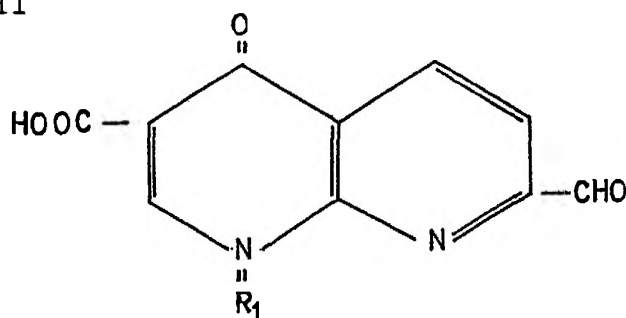
en la que R_1 significa un radical alquilo recto o ramificado que tiene 1-7 átomos de carbono o un radical cicloalquilo, Z significa oxígeno, n significa 0 o 1, y R_2 es seleccionado de entre el grupo que comprende: OH; C_6H_5 ; $-NHR_1$; $HN - \underset{\text{R}_4}{\underset{\parallel}{C}} - R_3$

(R_3 significa un radical seleccionado de entre el grupo que comprende un radical alquilo recto o ramificado que tiene 1-7 átomos de carbono, o un radical cicloalquilo; NH_2 ; $NHNH_2$; OR_1 ; y un radical fenilo substituído opcionalmente por un grupo OH o NO_2 , y R_4 significa O o NH); $C_6H_5-R_1$; C_6H_5-Hal (significando Hal un átomo de halógeno) y un radical heterocíclico, por ejemplo



y en las sales aceptables fisiológicamente del mismo.

Son conocidos algunos compuestos de la fórmula general II



5 en la que R₁ tiene el mismo significado que en la fórmula general I (patente norteamericana No. 3.404.153). Las propiedades farmacéuticas de alguno de los compuestos de la fórmula general II son conocidas. Sin embargo, sus propiedades antibacterianas no son satisfactorias.

10 Se ha comprobado ahora que los compuestos de la fórmula general I tienen una mejor actividad antibacteriana que los compuestos de la fórmula general II. Además, los mismos tienen una sorprendente actividad contra los hongos y contra los protozoos.

15 Algunos compuestos de la fórmula general I tienen una señalada actividad "in vivo" contra bacterias gram negativas, por ejemplo E. Coli y Proteus mirabilis 3333 en ratas, y en infecciones del sistema urinario producidas por E. Coli en ratas, cuando se administra a una dosis de 100 mg/kg por día durante cortos periodos de tiempo. Además, algunos de
20 los citados compuestos tienen una baja toxicidad aguda subcutánea (LD₅₀ del orden de 800 mg/kg) en comparación con la del ácido nalidixico, cuyo LD₅₀ es aproximadamente de 500 mg/kg.

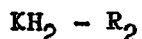
Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados solos, pero son administrados usualmente como la parte activa de una composición, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, ampollas, supositorios, suspensiones o soluciones. Dichas composiciones son preparadas de una forma convencional, por ejemplo, mediante la adición de un aglutinante, excipiente, vehículo, emulgente, disolvente, adecuados aceptables farmacéuticamente, otros compuestos terapéuticos adecuados y similares.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser utilizados también como aditivos alimenticios, o pueden ser parte de una pre-mezcla alimenticia.

Además, las sales de los compuestos de la fórmula general I pueden disolverse en agua y, por tanto, pueden ser aplicados a animales de sangre fría y caliente en agua potable.

Para la obtención de los compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III:

20



en el que R_2 tiene el mismo significado que antes. La reacción se efectúa en un disolvente inerte, preferiblemente un alcohol, por ejemplo etanol o una mezcla de etanol/agua y, si se desea, en presencia de un ácido. La gama de temperatura es preferiblemente de unos $20^{\circ}C$ hasta la temperatura de ebullición del disolvente y/o la amina.

25

La presente invención será ilustrada ahora con referencia a los siguientes ejemplos sin que quede limitada

por los mismos. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. Todos los puntos de fusión son no corregidos.

EJEMPLO 1.

5 Se introdujeron dentro de un frasco de tres cuellos de 100 ml, equipado con un eficaz agitador mecánico, condensador de reflujo y un embudo goteador, 7,95 g de 1-amino-4-metil-piperazina en 100 ml de etanol absoluto. Se introdujeron 15,3 ml de ácido clorhídrico concentrado produciendo la precipitación de la sal clorhídrica. Se continuó el agitado durante 15 minutos a temperatura ambiente.

10 En otro frasco de tres cuellos, equipado con un agitador mecánico eficaz, se suspendieron 15,6 g de 1-etil-7-formil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de sal de amino piperazina fue agregada en una porción, y la mezcla fue calentada hasta reflujo, con agitación.

15 Un poco tiempo después de que se inició el calentamiento, la mayor parte de los materiales se disolvieron y después de esto el producto empezó a precipitarse.

20 Se continuó el reflujo durante 3 horas. La disolución fue filtrada en caliente para proporcionar 9,4 g de (1-[7(1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftirilideno amino)]-4-metil piperazina HCl, punto de fusión 288°C. El producto fue lavado varias veces con etanol caliente (95%) sin cambiar el punto de fusión.

25 Cuando se verificó "in vitro", de acuerdo con la evaluación bacteriológica normal, se comprobó que el compues-

to tenía una amplia actividad antibacteriana, tal como se muestra, por ejemplo, en la Tabla I.

TABLA I

<u>Microorganismos</u>	<u>Mínima concentración inhibitoria en $\mu\text{g}/\text{ml}$</u>
Staph. aur.	5
Shig.boydii	12
Shig.flex	6
Salm.typh.	10
E.Coli	0,5-2
Klebsiella	12
Proteus mireb 3333	25
Pseud.aur.	100
Herrela	25

Se comprobó que el compuesto era importante en su actividad en vivo contra la infección sistémica en las ratas producida por E.Coli cuando se administraba "per os" a un nivel de dosis tan bajo como 100 mg/kg por día.

El compuesto también mostró protección contra la pielonefritis experimental en ratas, producida por E.Coli, con una dosis de 100 mg/kg por día durante tres días. Se comprobó que la toxicidad subcutánea aguda (LD_{50}) en ratas era del orden de 800 mg/kg.

El compuesto mostró actividad contra cepas resistentes del E.Coli tal como se indica en la Tabla II

TABLA II

xx ₀₉₅	091 ^{xx}	xx ₀₉₆	8090 ^x	8097 ^x	Tensión E. Coli
1.2	5	2		25	Ejemplo 1
			200	500	Ácido nalixídico

Resistente al ácido nalidíxico x)

Resistente a la estreptomicina xx)

EJEMPLO 2.

Se prepararon de la misma manera que en el ejemplo

5 1:

a. 1- \int (1-etil-3 carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8 naftirilideno amino) \int pirrolidina; punto de fusión 285°C.

b. 1- \int (1-etil-3 carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8 naftirilideno amino) \int morfolina; punto de fusión 250°C. Este compuesto
10 exhibió una actividad antifúngica en vivo contra C.al-
bicans a una concentración de 25 µg/ml.

c. 1- \int (1-etil-3 carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8 naftirilde-
no amino) \int piperidina; punto de fusión 250°C.

EJEMPLO 3.

15 Una mezcla que contenía 2 g de 7-formil-3-carboxi-
-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina y 0,51 g acetidrazida y 20
ml de etanol fue agitada y hecha refluir durante 1 hora y me-
dia. La mezcla fue enfriada y los sólidos fueron filtrados y
lavados con un poco de etanol, y secados a temperatura am-
20 biente. Diversos lavados con cellosolve caliente y dimetil
formamida produjeron 2 g de 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihi-
dro-1,8 naftiridina-7 carboxaldehido acetidrazona; punto de
fusión 300°C.

Al ensayar "in vitro", de acuerdo con la evaluación bacteriológica normal, se comprobó que el compuesto poseía una amplia actividad antibacteriana, tal como se muestra en la Tabla III.

TABLA III

<u>Microorganismos</u>	<u>Mínima concentración inhibitoria en µg/ml</u>
Staph. aur.	6
Shig.boydii	12
Shig.Flex.	12
Salm.Typh.	50
E.Coli	6-12
Klebsiella	25
Prot.Mirab. 3333	12
Pseud.aur.	100
Herella	50

5 Los compuestos mostraron protección contra la pielonefritis experimental en ratas, producida por E.Coli, a una dosis de 100 mg/kg por día durante tres días.

EJEMPLO 4.

10 Se hicieron refluir una mezcla de 2,5 g de 1-etil-7-formil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro 1,8-naftiridina y 1,5 g de 4 ácido hidroxibenzoico disuelto en 50 ml de etanol durante dos horas. El sólido pasó a la solución en el primer periodo de calentamiento y se cristalizó posteriormente en el mismo. La suspensión fue enfriada, los sólidos filtrados y
15 secados a temperatura ambiente. Diversos lavados con dimetilformamida proporcionaron 2 g de 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-

-dihidro-1,8 naftirideno-7-carboxaldehido-(4'hidroxi fenilo) hidrazona; punto de ebullición 300°C.

El compuesto fue difícil de solubilizar en un tamizado "in vitro" pero mostró actividad contra el E.Coli a una dosis de 50 µg/ml.

EJEMPLO 5.

De la misma manera que la descrita en el ejemplo 4 se prepararon:

a. 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8 naftiridina-7-carboxialdehido-(4 nitro fenil)hidrazona; punto de fusión 290°C.

b. 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8 naftiridina-7-carboxialdehido(2 nitro fenil)hidrazona; punto de fusión 250°C.

EJEMPLO 6.

Se suspendió 1 g de carbazato de etilo y 2,5 g de 1-etil-7-formil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8 naftiridina en 25 ml de metanol. Se agregaron unas pocas gotas de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla fue agitada y refluida otra vez durante 3 horas. La mezcla fue agitada seguidamente durante una noche a temperatura ambiente y los sólidos obtenidos fueron filtrados y secados a temperatura ambiente. La recristalización a partir de dimetil formamida-agua proporcionó 1 g de 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8-naftiridina-7 carbazona carboxaldehido etilo; punto de fusión 270°C (descomposición).

El compuesto tenía "in vitro" una actividad contra E.Coli y C.albicans y una concentración de 25 µg/ml y 50

$\mu\text{g/ml}$ respectivamente.

EJEMPLO 7.

De la misma forma que la descrita en el ejemplo 6 se prepararon:

- 5 a. 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8 naftiridina-7-carboxaldehido-tio carbohidrazona; punto de fusión 240°C .
- b. 1/7-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8-naftilidenc amino)/2 mercapto 1,3, 5 triazol; punto de fusión 200°C .

EJEMPLO 8.

- 10 Se suspendieron 1,5 g de 5-nitrofuril hidrazona y 2,5g de 1-etil-7-formil-3-carboxi-4-oxo-1, 4-dihidro-1,8-naftiridina en 20 ml de etanol y la mezcla fue refluída durante 1 hora. La solución fue enfriada y filtrada. La cristalización de producto a partir de nitrometano proporcionó 2 g de
- 15 N-7(1-etil-3 carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8 naftirilideno)-N-(2-(nitrofurilideno)7-azino; punto de fusión 245°C .

- 20 Cuando se ensayo "in vitro" de acuerdo con la evaluación bacteriológica normal se comprobó que el compuesto poseía una amplia actividad bacteriana tal como se muestra, por ejemplo, en la Tabla IV.

TABLA IV

<u>Microorganismo</u>	<u>Mínima concentración inhibitoria en $\mu\text{g/ml}$</u>
Staph. aur.	12,5
Shig. boydii	12
Shig. flex	25
E. Coli	6
Salm.	25

Klebs	25
Pseud.aur.	200
Herella	25
C.albicans	25

5 El compuesto también mostró "in vitro" actividad
contra la triconmonas Vaginalis a una concentración de 1
µg/ml.

Se comprobó que el compuesto tenía una señalada
actividad en vivo contra la pielonefritis experimental pro-
ducida por E.Coli en ratas a una dosis de 100 mg/kg por día
10 durante tres días.

EJEMPLO 9.

Se suspendieron 100 mg de 1-etil-7-formil-3-carbo-
xi-4-oxo-1, 4-dihidro-1,8-naftiridina en 5 ml de metanol. La
mezcla fue agitada y puesta a refluir. A esta suspensión se
15 agregaron 30 mg de hidrocioruro amino hidroxilo disuelto en
1 ml de agua. La mezcla fue calentada y hecha refluir duran-
te 1 hora y enfriada, los sólidos obtenidos fueron filtrados
y lavados con una solución de amoniaco diluido. La recrista-
lización a partir de dimetil formamida y agua proporcionó
20 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8 naftiridina-7-carboxal-
doxima; punto de fusión 270°C.

Cuando se ensayó "in vitro" de acuerdo con la eva-
luación bacteriológica normal se comprobó que el compuesto
poseía una amplia actividad antibacteriana tal como se mues-
tra por ejemplo en la Tabla V
25

TABLA V

<u>Microorganismos</u>	<u>Concentración mínima inhibitoria en µg/ml</u>
Stap. aur.	12,5
Shig.boydii	1,5
Shig.flex	1,5
Salm.typh	12
E.Coli	1,5
Klebs	6
Proteus mirabilis 3333	3
Pseud.aur.	200
Herella	6

Se comprobó que el compuesto tenía una señalada actividad en vivo contra la infección sistémica en ratas producida por E.Coli a una dosis de 100 mg/kg por día durante tres días.

5

EJEMPLO 10.

Se prepararon de la misma forma que la descrita en el ejemplo 9 los siguientes compuestos.

- a. 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-7 carboxaldehido semicarbazona; punto de fusión 305°C.
- 10 b. 1- \int (1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftirilideno-amino) \int guanidina; punto de fusión 270°C.
- c. 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8-naftiridina-7 carboxaldehido carbohidrazona; punto de fusión 285°C.
- 15 d. 1- \int (1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftirilideno amino) \int oxazolidona; punto de fusión 300°C.

EJEMPLO 11.

Se disolvieron 167 mg de N-(hidroxietilo)oxalato amino hidroxilo en 5 ml de agua, se agregaron 167 mg de bicarbonato sódico y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregaron en una porción 271 mg de 1-etil-7-formil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro 1,8-naftiridina y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos obtenidos fueron filtrados y cristalizados a partir de dimetil formamida y agua proporcionaron 120 mg de 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8-naftiridina-7-carboxaldehido-(beta-hidroxietilo)nitrona; punto de fusión 230°C.

El compuesto inhibió el E.Coli a una concentración de 12,5 µg/ml.

EJEMPLO 12.

De la misma manera que la descrita en el ejemplo 11, partiendo de oxalato de etil hidrazina: 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4 dihidro-1,8-naftirideno-7-carboxaldehido (N-etil)hidrazona; punto de fusión 230°C.

EJEMPLO 13.

Se agregaron 250 mg de 1-etil-7-formil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina y 200 mg de anilina a 10 ml de etanol anhidro. Se agregaron seguidamente unas pocas gotas de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla fue hecha refluir durante 12 horas. Los sólidos obtenidos fueron filtrados y lavados con un poco de etanol. La cristalización a partir de nitrometano proporcionó 200 mg de 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-7-(fenileno-amino) carboxaldehido; punto de fusión 290°C.

El compuesto inhibió el desarrollo de E.Coli y C. albicans a una concentración de 12,5 µg/ml:

EJEMPLO 14.

De la misma forma que la descrita en el ejemplo 5 13, se prepararon:

- a. 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidrol-1,8-naftiridina-7-
-[(4-etoxifenilamino)] carboxaldehido; punto de fusión
270°C.
- b. 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-7-car-
10 boxaldehido fenil nitrona; punto de fusión 230°C.

La nitrona inhibió el desarrollo de E.Coli a una concentración de 12,5 µg/ml.

EJEMPLO 15.

Se mezclaron 250 g de 1-etil-3-carboxi-4-oxo-1,4-
15 -dihidro-1,8-naftiridina-7-carboxaldoxima con 80 g de lacto-
sa y 8 g de sílice (Aerosil), la mezcla fue llenada en cápsulas con una máquina apropiada. Cada cápsula pesó entonces 338 mg.

EJEMPLO 16.

- 20 500 g 1-[(1'-(1'-etil-3'carboxi-4'oxo-1,4 dihi-
dro-1,8-naftiridideno amino)]-4-metilpi-
perazina.
- 100 g Almidón de maiz
- 15 g Estearato magnesio
- 25 10% Pasta de almidón

Un 10% de la pasta de almidón es preparada y utili-
zada para la granulación del principio activo. El granulado es
hecho pasar a través de un tamiz de acero inoxidable del tama-

gada en la cantidad deseada a cualquier alimento deseado.

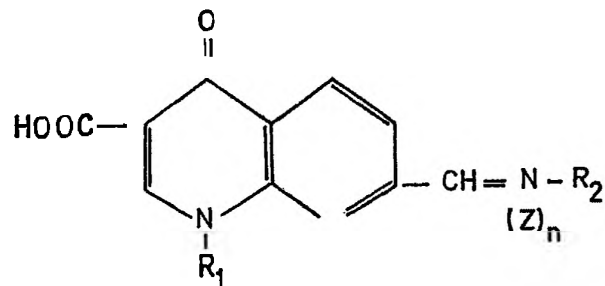
Por ejemplo, tal alimento puede comprender:

	<u>Ingredientes</u>	<u>g</u>
	Harina de alfalfa	50
5	Maíz amarillo	1225
	Harina de gluten	50
	Grasa animal	40
	Granos de malta cervecera secos	25
	Harina de pescado	100
10	Conchas de ostra	15
	Aditivos alimenticios para aves	100
	Harina de glicina	380
	Sales	5
	Dicalcio	15
15	Mezcla vitamínica	5
	Mezcla de elementos trazadores	0,5
		<hr/>
		2000,50

El anterior alimenticio es agregado a los ingredientes bien mezclados del alimento.

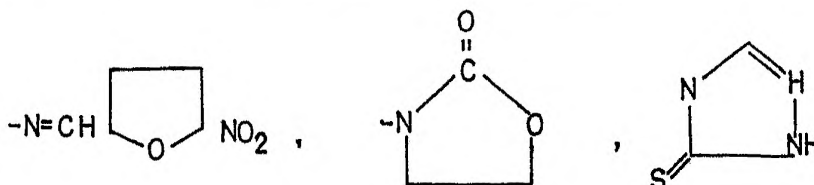
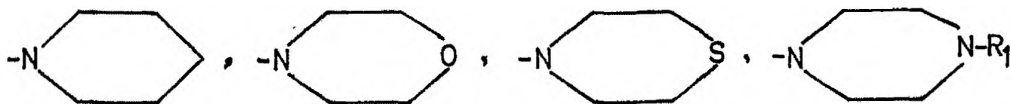
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados de naftiridina, especialmente 3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridinas de la fórmula general I



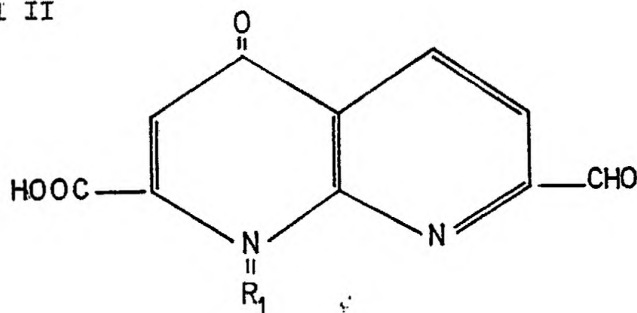
5 en la que R_1 significa un radical alquilo recto o ramificado que tiene 1-7 átomos de carbono o un radical cicloalquilo, Z significa oxígeno, n significa 0 o 1, y R_2 es seleccionado de entre el grupo que comprende: OH; C_6H_5 ; $-NHR_1$, $HN - \begin{matrix} C \\ || \\ R_4 \end{matrix} - R_3$

(significando R_3 un radical seleccionado de entre el grupo que comprende un radical alquilo recto o ramificado que tiene 1-7 átomos de carbono; o un radical cicloalquilo; NH_2 ; $NHNH_2$; OR_1 , y un radical fenilo substituido opcionalmente por un grupo OH o NO_2 y significando R_4 O o NH); $C_6H_5 - R_1$; $C_6H_5 - Hal$ (significando Hal' un átomo de halógeno); y un radical heterocíclico, por ejemplo



169

caracterizado por el hecho de que un compuesto de fórmula general II



5 en la que R_1 tiene el mismo significado que antes, es hecho reaccionar en un disolvente inerte, con un compuesto de la fórmula general III



en la que R_2 tiene el mismo significado que anteriormente.

10 2. Procedimiento para la obtención de derivados de naftiridina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada en un alcohol, por ejemplo etanol o una mezcla de etanol/agua y si se desea, en presencia de un ácido.

15 3. Procedimiento para la obtención de derivados de naftiridina, según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada en una gama de temperatura de entre $20^{\circ}C$ hasta la temperatura de ebullición del disolvente y/o la amina.

20 4. Procedimiento para la obtención de derivados de naftiridina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido, de la fórmula general I, es convertido en una sal fisiológicamente aceptable por reacción con una base apropiada.

5. Procedimiento para la obtención de derivados de

py

naftiridina.

La presente memoria descriptiva consta de diecinueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 9 de diciembre de 1977

ABIC LTD.

P.a.

A large, loopy handwritten signature or scribble in black ink, starting from the left, looping around the text 'P.a.', and extending to the right with a long horizontal tail.

Rg