

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	471.767	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	14-7-78	

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:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
816,617	18-7-1977	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D ; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NAFTIRIDINOMAS SUSTITUIDAS DOTADAS DE PROPIEDADES INHIBIDORAS DE LA SECRECION GASTRICA.

71 SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey - ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)
William A. Bolhofer; Edward J. Cragoe, Jr.; y Jacob M. Hoffman Jr.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

Se describen compuestos químicos orgánicos a base de la molécula de naftiridinona, que presentan potentes propiedades inhibitoras de la secreción gástrica. La naftiridinona está sustituida con un grupo aminoalquilo sustituido en la posición 1 y diversamente sustituida en las restantes posiciones. Los compuestos ejercen efectos profundos sobre la inhibición de las secreciones gástricas en el tracto gastro-intestinal y también se describen composiciones para estas aplicaciones.

15

20

25

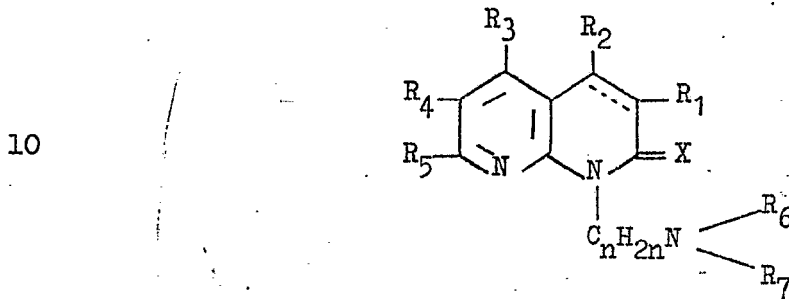
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El exceso de secreción de ácidos gástricos puede producir indigestiones y molestias estomacales y, si es prolongado, puede dar lugar a la formación de úlceras. El tratamiento del exceso de secreción de ácidos gástricos ha consistido hasta ahora principalmente en una dieta blanda, abstinencia de ciertos alimentos y uso de antiácidos para neutralizar el ácido gástrico después de que ha sido secretado al estómago. Un método mejorado de tratamiento se conseguiría inhibiendo la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar compuestos que inhiben la secreción de ácido gástrico. Otro objeto es proporcionar métodos para la preparación de estos compuestos. Otro objeto es proporcionar formulaciones farmacéuticas para la administración de estos compuestos. Todavía otro obje-

1 to es proporcionar un método de inhibición de la secre-
ción gástrica. Estos y otros objetos de esta invención re-
sultarán evidentes mediante la siguiente descripción.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 Los compuestos de esta invención se describen mejor
haciendo referencia a la siguiente fórmula estructural:



donde

- 15 X es azufre u oxígeno;
- n es un número entero de 2 a 6, tal que la longitud de la cadena carbonada que conecta los dos átomos de nitrógeno no es inferior a 2;
- 20 R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, haloalquilo inferior o fenilo o dos sustituyentes adyacentes cualesquiera pueden estar unidos para formar un sustituyente benzo;
- 25 R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, N-(alquil inferior)carbamoilo, N-(alquil inferior)tiocarbamoilo o bien R₆ y

1 R₇ pueden estar unidos para formar un anillo morfo-
lino o R₆ y R₇ pueden ser un enlace alquileo de 4
5 o 5 átomos de carbono para formar un anillo de pirro-
lidina o de piperidina que puede estar sustituido
con los sustituyentes alquilo inferior, oxo o benzo;
y la línea de puntos en las posiciones 3,4 de la mo-
lécula de naftiridina indica que el enlace puede ser
sencillo o doble;

10 con la condición de que cuando n es 2, R₃, R₅, R₆ y R₇
son todos ellos grupos metilo, X es oxígeno y la posición
3,4 está insaturada, entonces por lo menos uno de los radica-
les R₁, R₂ o R₄ es distinto de hidrógeno.

15 Los compuestos de esta invención pueden ser aislados
y utilizados en forma de base libre o como sales de adición
de ácidos farmacéuticamente aceptables. Estas sales se for-
man por reacción de la base libre con el ácido orgánico o
inorgánico deseado. Las sales se preparan por métodos cono-
cidos por los expertos en este campo. Son ácidos inorgáni-
cos ilustrativos los ácidos halohídricos como clorhídrico
20 o bromhídrico u otros ácidos minerales como sulfúrico, nítri-
co, fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados son
maleico, fumárico, tartárico, cítrico, acético, benzoico,
succínico, isetiónico y similares.

25 Además, las sales cuaternarias formadas con los com-
puestos básicos libres de la fórmula estructural anterior y

1 un haluro de alquilo inferior también se consideran parte de esta invención. Las sales preferidas se preparan a partir de yoduros de alquilo inferior, especialmente yoduro de metilo.

5 En esta memoria, el término "alquilo inferior" incluye los grupos alquilo de configuración lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Son ilustrativos de estos grupos alquilo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo y similares.

10 El término "alcoxi inferior" incluye los grupos alcoxi de configuración lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Son ilustrativos de estos grupos alcoxi los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, pentoxi y similares.

15 El grupo "haloalquilo inferior" se define como un grupo alquilo inferior con 1, 2 o 3 halógenos como sustituyentes.

El término "halo" o "halógeno" incluye los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Los grupos "N-(alquilo inferior)carbamoílo" y "N-(alquilo inferior)tiocarbamoílo" son respectivamente representados como sigue:

-C-N-alquilo inferior

25

REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

Las realizaciones preferidas de esta invención son aquéllas donde en la forma estructural antes descrita:

X es oxígeno;

n es 2, indicando un enlace etileno;

el enlace 3,4 en la molécula de naftiridina es un doble enlace;

R₁, R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

R₃ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo o amino;

R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; con la condición de que cuando R₃, R₅, R₆ y R₇ son todos ellos un grupo metilo, por lo menos uno de los radicales R₁, R₂ o R₄ es distinto de hidrógeno.

Otras realizaciones preferidas de esta invención son aquéllas donde:

X es oxígeno;

n es 2, indicando un enlace etilénico;

el enlace 3,4 en la molécula de naftiridina es un doble enlace;

R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno;

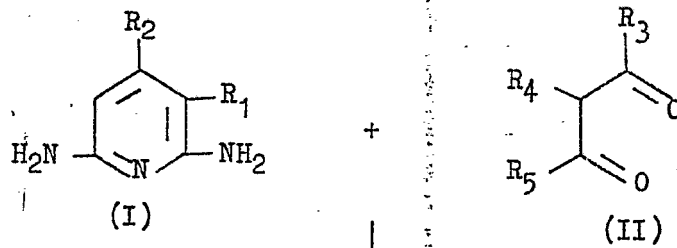
R₃ y R₅ son independientemente hidrógeno, metilo o etilo;

R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo,

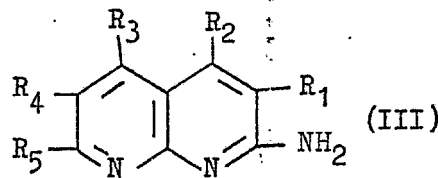
1 con la condición de que cuando R₃ y R₅ son ambos metilo,
uno de los radicales R₆ o R₇ es distinto de metilo.

Los compuestos de esta invención donde X es oxígeno
se preparan por reacción de una 2,6-diaminopiridina susti-
5 tuída con una 1,3-alcanodiona sustituida; conversión de la
2-amino-naftiridina así preparada en una naftiridin-2-ona
1-no sustituida mediante diazotación e hidrólisis y después
alquilación en la posición 1 con el grupo aminoalquilo sus-
tituido. La reacción está indicada en el siguiente esquema:

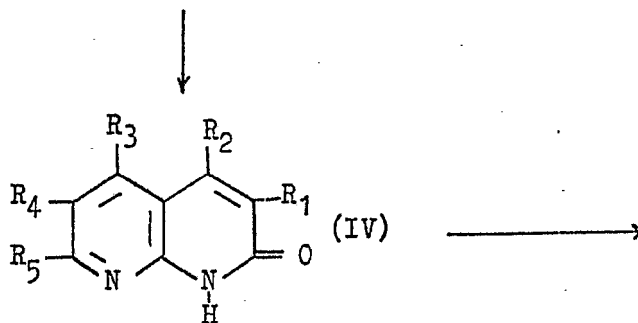
10



15

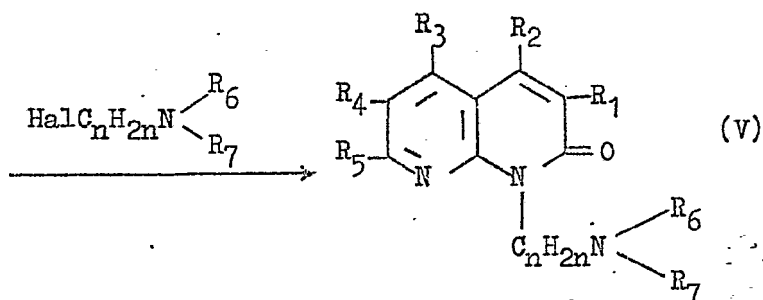


20



25

1



5

donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y n son los definidos anteriormente y Hal es un halógeno.

10

En la primera etapa de la reacción, se combina una 2,6-diaminopiridina apropiadamente sustituida (I) con una 1,3-alcanodiona (II) en ácido fosfórico. En la estructura II, cuando R_3 es hidrógeno, la 1,3-alcanodiona es un 3-oxoaldehído y generalmente el reactivo se emplea en forma de dialquilacetal. La mezcla se calienta a temperaturas de 75 a 110°C durante 3 a 16 horas. Después se enfría la mezcla de reacción y el producto se aísla por técnicas conocidas por los expertos en este campo.

15

20

La 2-amino-1,8-naftiridina (III) así producida se convierte en la sal de diazonio con nitrito sódico en un ácido, preferiblemente ácido trifluoracético o ácido sulfúrico. La sal de diazonio se prepara a -5°C o menos durante la adición, durante un periodo de unas 2 horas, de nitrito sódico. La mezcla de reacción generalmente se mantiene después a esta temperatura durante una hora más y luego se combina con una mezcla de agua y hielo. La mezcla acuosa se

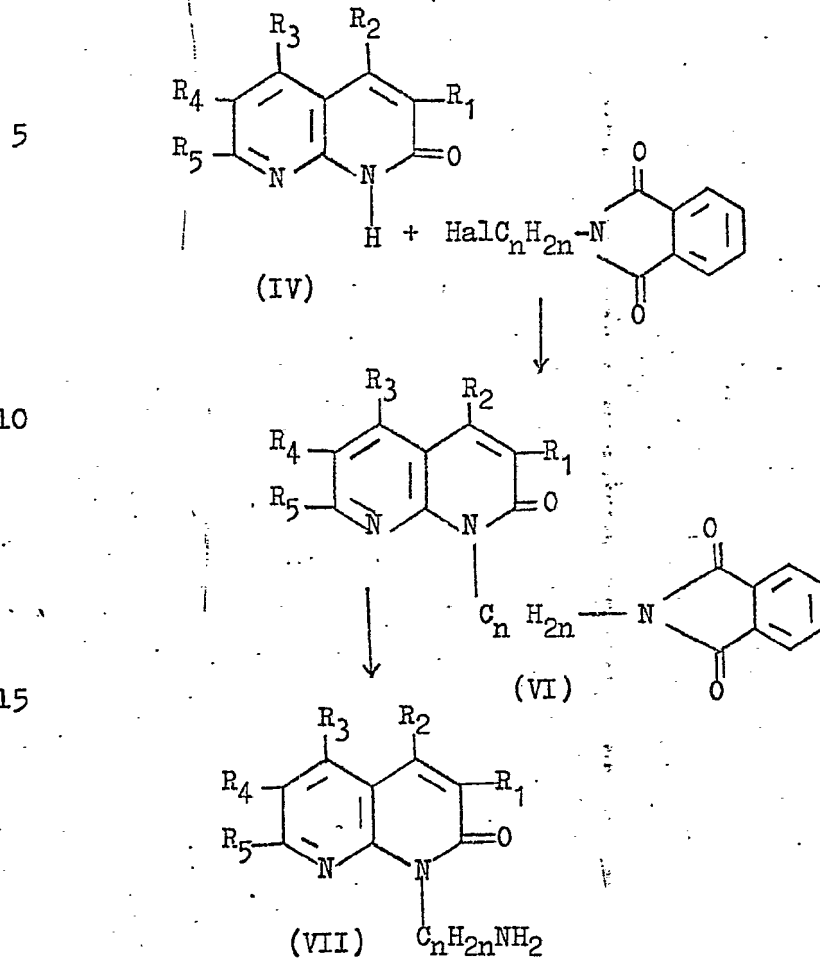
25

1 alcaliniza preferiblemente con hidróxido amónico y el
producto 1,8-naftiridin-2(1H)-ona (IV) se aísla por técnicas
conocidas.

5 Este compuesto se convierte después en el compuesto
1-sustituído. Primero se prepara la sal metálica alcalina
del compuesto 1-no sustituido, empleando un hidruro metálico
alcalino, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente
aprótico. Los disolventes preferidos son disolventes apróticos
polares como dimetilformamida o dioxano. La sal de metal
10 alcalino se prepara generalmente a la temperatura ambiente.
Además, la sal de metal alcalino puede prepararse a partir
de un alcóxido metálico alcalino tal como un metóxido
o etóxido metálico alcalino. La reacción se lleva a cabo
generalmente con el metal alcalino en un alcohol. La reacción
15 se efectúa entre la temperatura ambiente y la de reflujo
de la mezcla de reacción. La sal metálica alcalina generalmente
no se aísla sino que se utiliza in situ. Después
se agrega un haluro de aminoalquilo sustituido a la mezcla
de reacción y se calienta entre 50 y 125°C durante 3 a 24
20 horas. El producto, naftiridin-2(1H)ona 1-sustituída (V),
se aísla por técnicas conocidas.

25 El procedimiento para la preparación de los compuestos
de estructura (V) donde R₆ y R₇ son hidrógeno implica
el uso de un intermediario 1-ftalimido-alquílico (que también
es un compuesto de esta invención). La reacción trans

1 curre como sigue:



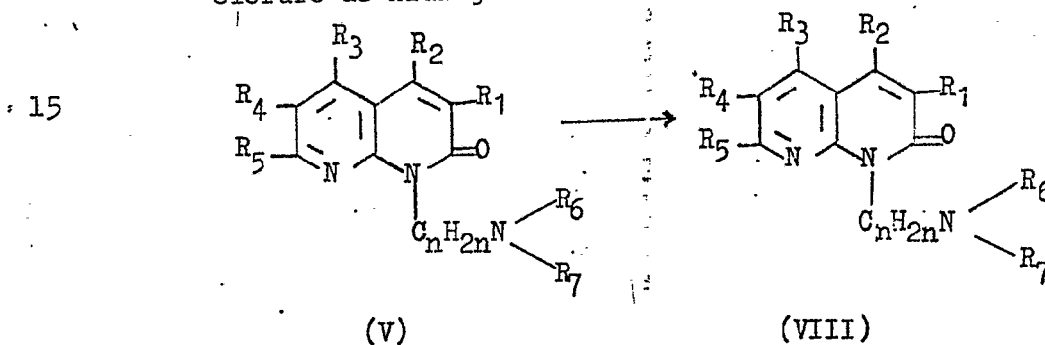
donde Hal es un halógeno.

25 Las condiciones de reacción para la preparación del intermediario ftalimido (VI) utilizan la sal metálica alcalina como en la preparación del compuesto (V). Se emplean las mismas condiciones de reacción a excepción de que

1 se utiliza como reactivo un haluro de ftalimidoalquilo.

El intermediario ftalimido (VI) se combina en un disolvente polar, como un alcohol inferior, con hidrazina y se calienta a reflujo durante 10 minutos a 2 horas, preferiblemente durante 0,5 a 1 hora. La mezcla de reacción se enfría y acidula y el producto (VII) se aísla habitualmente como sal de adición con el ácido acidulante. Se prefiere el ácido clorhídrico pero también pueden utilizarse otros ácidos minerales.

10 Los compuestos donde X es azufre se preparan a partir de los compuestos donde X es oxígeno por tratamiento con pentasulfuro de fósforo o con sulfuro de hidrógeno y cloruro de hidrógeno.



20 La reacción con pentasulfuro de fósforo tienen lugar en cloruro de metileno o piridina, entre la temperatura ambiente y la de reflujo, durante un periodo de unas 4 horas. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo entre alrededor de la temperatura ambiente y 50°C. El producto se aísla por técnicas conocidas.

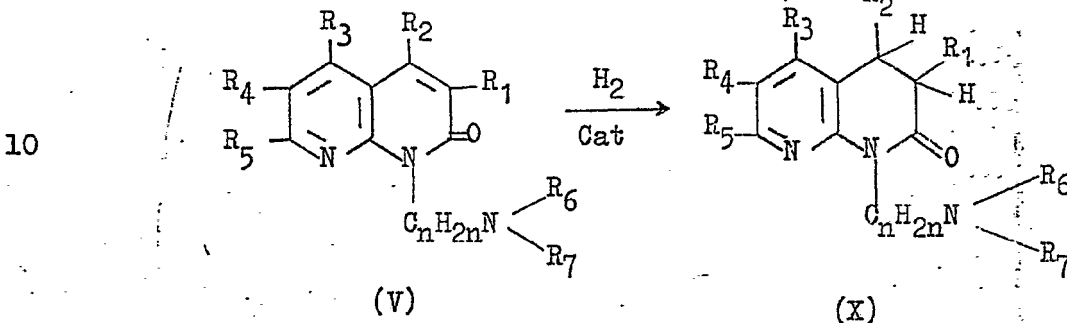
25

1

La reacción con sulfuro de hidrógeno y cloruro de hidrógeno se lleva a cabo generalmente en un disolvente alcohólico, a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura ambiente y es completa entre media hora y 2 días.

5

Los compuestos donde el enlace de las posiciones 3,4 es un enlace sencillo se preparan a partir del compuesto análogo de doble enlace como sigue:



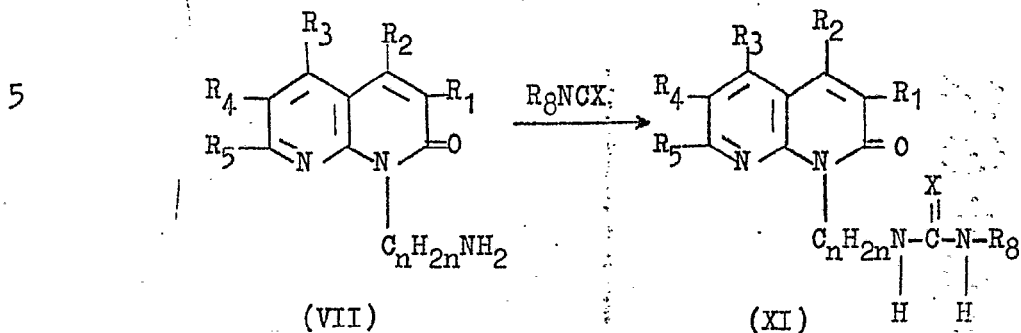
15

El material de partida (V) se disuelve en un disolvente tal como un ácido alcanoico inferior, preferiblemente ácido acético, y se agrega un catalizador como óxido de platino. Después la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno, a la presión atmosférica o a presión más alta. Se utilizan presiones de hasta 50 libras/pulgada² (3,5 kg/cm²) en el aparato de hidrogenación de laboratorio normal. La reacción es completa cuando se ha consumido la cantidad molar calculada de hidrógeno. Generalmente la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente pero se puede calentar hasta a unos 75°C.

25

Los sustituyentes N-(alquil inferior) carbamóilo y

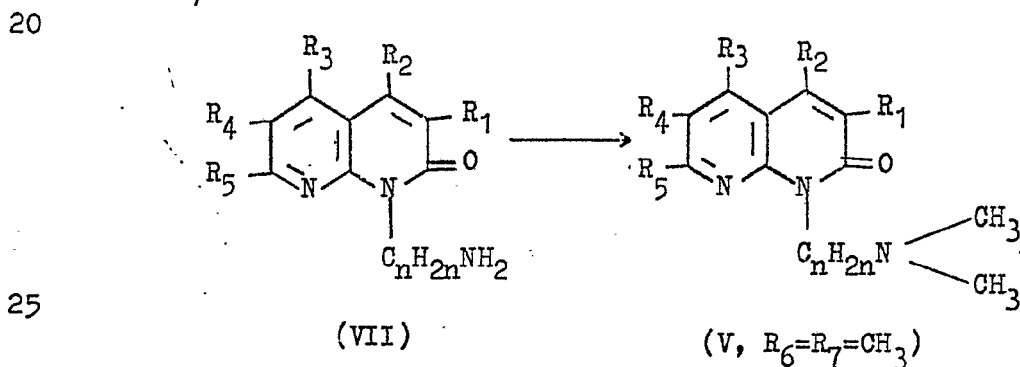
1 N-(alquil inferior)tiocarbamoilo para R_6 o R_7 se prepara a partir de los compuestos donde R_6 y R_7 son hidrógeno, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10 donde R_8 es alquilo inferior y X es oxígeno o azufre.

Los compuestos se preparan por reacción del compuesto amínico primario (VII) con un isocianato o isotiocianato de alquilo inferior. La reacción se lleva a cabo en medios acuosos, generalmente a la temperatura de reflujo. En general la reacción es completa en unos 10 minutos a 1 hora a reflujo y el producto (XI) se aísla por técnicas conocidas.

15 La amina primaria (VII) también es un intermediario para otra posible preparación de los compuestos donde R_6 y R_7 son grupos metilo.



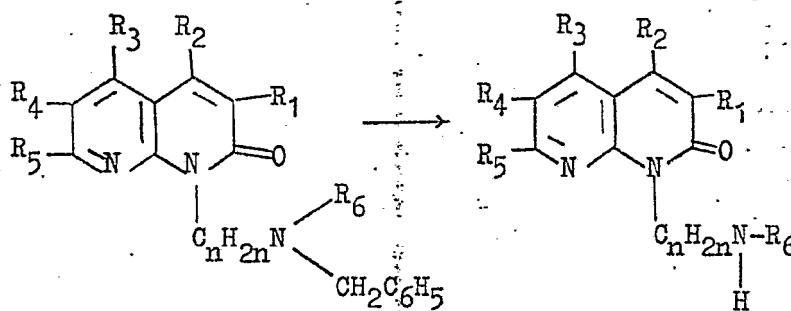
1

La reacción se lleva a cabo en presencia de formaldehído acuoso y ácido fórmico. Generalmente la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 a 30 horas y el producto, compuesto dimetílico (V, $R_6 = R_7 = CH_3$) se aísla por técnicas conocidas.

5

Otro método para la preparación de los compuestos donde uno de los radicales R_6 o R_7 es hidrógeno es aplicable cuando uno de dichos radicales es bencilo.

10



15

(V, $R_7 = \text{bencilo}$)

(V, $R_7 = H$)

20

El grupo bencilo se prepara tratando el compuesto (V) ($R_7 = \text{bencilo}$) con hidrógeno, generalmente bajo una presión de hasta unas 50 libras/pulgada² (3,5 kg/cm²) (aunque también se obtienen buenos resultados con hidrogenación a la presión atmosférica), en presencia de un catalizador como paladio adsorbido en carbón. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar tal como un alcohol inferior. La elección del disolvente no es crítica siempre que sea estable en las condiciones de reacción empleadas. Generalmente el paladio se encuentra sobre el

25

1 cidas.

Los compuestos de esta invención y las dosis descri-
tas pueden ser administrados por vía oral; sin embargo, pue-
den emplearse otras vías como la intraperitoneal, subcutánea,
5 intramuscular o intravenosa.

Los compuestos activos de esta invención se adminis-
tran por vía oral, por ejemplo con un diluyente inerte o con
un vehículo comestible asimilable o pueden ser introducidos
en cápsulas de gelatina duras o blandas o bien pueden ser
10 comprimidos en tabletas o incorporados directamente al ali-
mento de la dieta. Para administración terapéutica oral, los
compuestos activos de esta invención pueden incorporarse a
excipientes y utilizarse en forma de tabletas, grageas,
cápsulas, elixires, supositorios, suspensiones, jarabes,
15 sellbs, goma de mascar y similares. La cantidad de compues-
to activo en estas composiciones o preparados terapéutica-
mente útiles es tal que se obtenga una dosis adecuada.

Las tabletas, grageas, píldoras, cápsulas y simila-
res también pueden contener los siguientes ingredientes:
20 un ligante como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón
de maíz o gelatina; un excipiente como fosfato cálcico;
un agente desintegrante como almidón de maíz, almidón de pa-
tata, ácido algínico y similares; un lubricante como esteara-
to magnésico y un agente edulcorante como sacarosa, lactosa
25 o sacarina o un agente aromatizante como menta, aceite de

1 hierbabuena o aroma de fresa. Cuando la dosis unitaria es
una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo
citado un vehículo líquido tal como un aceite graso. Puede
5 haber presentes otros diversos materiales como recubrimien-
tos o modificando de alguna otra manera la forma física de
la dosis unitaria; por ejemplo, las tabletas, píldoras o
cápsulas pueden estar recubiertas de goma laca, azúcar o
ambos. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos acti-
vos, sacarosa como agente edulcorante, metilparaben y propil-
10 paraben como preservativos, un colorante y un aromatizante
tal como aroma de fresa o naranja. Naturalmente, cualquier
material utilizado en la preparación de cualquier dosis uni-
taria debe ser farmacéuticamente puro y esencialmente atóxi-
co en las cantidades empleadas.

15

EJEMPLO 1

2-Amino-5,6-dietil-1,8-naftiridina

A 50 ml de ácido fosfórico al 85 % se añaden con agi-
tación 6,55 g (0,06 moles) de 2,6-diaminopiridina seguido de
7,7 g (0,06 moles) de 3,5-heptanodiona. La mezcla se calien-
20 ta en un baño de vapor en atmósfera de nitrógeno durante 16
horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo machaca-
do, se neutraliza con hidróxido amónico concentrado y se ex-
trae tres veces con 250 ml cada vez de cloruro de metileno.
Los extractos combinados se secan, se filtran y se concentran
25 a vacío. Por cristalización del residuo de acetato de etilo se

1 obtiene 2-amino-5,7-dietil-1,8-naftiridina que funde a
187-189°C.

EJEMPLO 2

5 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, utilizando
los compuestos y reactivos citados a continuación para pre-
parar el compuesto naftiridina indicado:

A. Acido fosfórico (85 %) 100 ml
2,6-diaminopiridina 21,8 g (0,20 moles)
1,1-dimetoxi-5-metil-3-hexanona 38,4 g (0,20 moles)

10 para formar 2-amino-1-isobutil-1,8-naftiridina, p.f. 125-127°C.

B. Acido fosfórico (85 %) 75 ml
2,6-diaminopiridina 16,35 g (0,15 moles)
1,1-dimetoxi-3-oxopentano 21,9 g (0,15 moles)

para formar 2-amino-7-etil-1,8-naftiridina, p.f. 169,5-172,5°C.

15 C. Acido fosfórico (85 %) 50 ml
2,6-diaminopiridina 15,0 g (0,137 moles)
1,1-dimetoxi-4-metil-3-pentanona 19,5 g (0,122 moles)

para formar 2-amino-7-isopropil-1,8-naftiridina, p.f. 158-
160,5°C.

20 D. Acido fosfórico (85 %) 50 ml
2,6-diaminopiridina 10,9 g (0,10 moles)
3-metilpentan-2,4-diona 11,4 g (0,10 moles)

para formar 2-amino-5,6,7-trimetil-1,8-naftiridina en forma
de sólido pardo.

25 E. Acido fosfórico (85 %) 100 ml

1 2,6-diamino-3-fenilpiridina 10,7 g (0,06 moles)
 2,4-pentanodiona 6,0 g (0,06 moles)
para formar 2-amino-3-fenil-5,7-dimetil-1,8-naftiridina,
p.f. 191-195°C.

5 F. Acido fosfórico (85 %) 100 ml
 1,3-diaminoisoquinolina 10,0 g (0,063 moles)
 2,4-pentanodiona 6,5 g (0,066 moles)
para formar 6-amino-1,1-dimetilbenzo{c}{1,8}naftiridina,
p.f. 253-260°C.

10

EJEMPLO 3

2-Amino-5-metil-7-metoxi-1,8-naftiridina

15

A una suspensión de 23,5 g (0,10 moles) de 2-acetamido-5-metil-7-cloro-1,8-naftiridina en 250 ml de metanol se añaden 16,2 g (0,30 moles) de metóxido sódico. La solución resultante se seca a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El metanol se separa a vacío y el residuo se recoge en 250 ml de cloroformo y 100 ml de agua. Se separa la capa clorofórmica, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se recristaliza de etanol para dar 2-amino-5-metil-7-metoxi-1,8-naftiridina que funde a 233-236°C.

20

EJEMPLO 4

5,7-Dietil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

25

A una solución agitada de 7,0 g (0,035 moles) de 2-amino-5,7-dietil-1,8-naftiridina en 45 ml de ácido tri-

1 fluoracético se añaden poco a poco 2,66 g (0,0385 moles)
de nitrito sódico a lo largo de 1 hora, a -5°C. La mezcla
se agita a -5°C durante 2 horas y durante una hora más a
la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte
5 en 300 g de hielo machacado y se alcaliniza con un ligero
exceso de hidróxido amónico concentrado. Se separa un sólido
amarillo que se filtra y se lava con un poco de agua
de hielo. Por recristalización de acetato de etilo se obtiene
10 5,7-dietil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona que funde a 159-
161°C.

EJEMPLO 5

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 4, utilizando
los compuestos y reactivos citados a continuación para
preparar el compuesto de naftiridin-2(1H)-ona indicado.

- 15 A. Acido trifluoracético 100 ml
nitrito sódico 8,3 g (0,12 moles)
2-amino-7-isobutil-1,8-naftiridina 20,1 g (0,10 moles)
para formar 7-isobutil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, p.f. 135-
137°C.
- 20 B. Acido trifluoracético 80 ml
nitrito sódico 6,55 g (0,095 moles)
2-amino-7-etil-1,8-naftiridina 13,85 g (0,08 moles)
para formar 7-etil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, p.f. 133-
134,5°C.
- 25 C. Acido trifluoracético 30 ml

1

EJEMPLO 6

1-(2-Dimetilaminoetil)-5,7-dietil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

5

A una suspensión de 4,04 g (0,02 moles) de 5,7-dietil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 25 ml de dimetilformamida seca, en atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,84 g de una suspensión al 57 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,02 moles). Esta mezcla se agita a la temperatura ambiente durante media hora. Después se agrega a la suspensión anterior una mezcla de 3,17 g (0,022 moles) de hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo y 0,93 g de una suspensión al 57 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,022 moles) en 25 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se agita durante la noche (16 horas) a la temperatura del baño de vapor de agua. Después la mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se filtra para separar la sal (2,6 g, teórico: 2,45 g). Por separación del disolvente a presión reducida se obtienen 4,8 g de una cera sólida de color castaño pálido. Mediante varias recristalizaciones de hexano se obtiene 1-(2-dimetilaminoetil)-5,7-dietil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona que funde a 59,5-61°C.

10

15

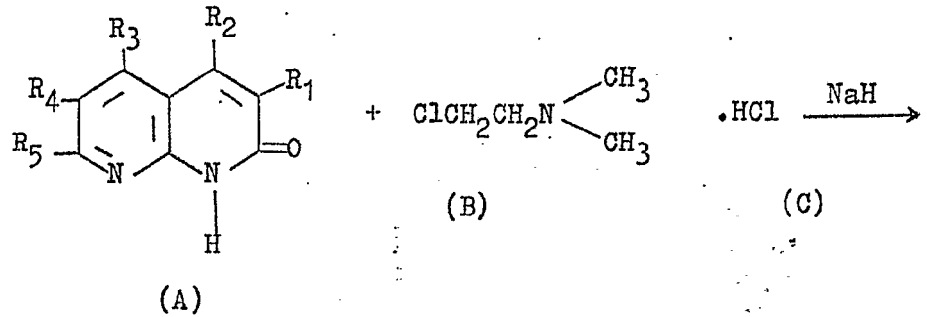
20

EJEMPLO 7

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 6 para preparar otras naftiridin-2(1H)-onas 1-sustituídas de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

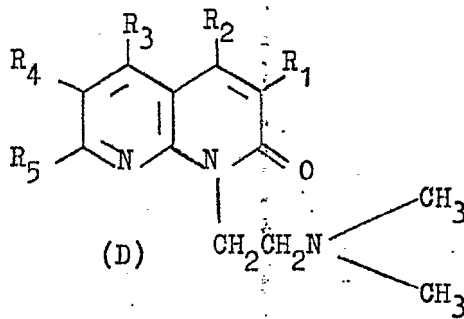
25

1



5

10



15

Los grupos sustituyentes y las cantidades de cada reactivo y compuesto empleadas están indicadas en la Tabla I.

20

En la Tabla I, cuando se indica que el producto ha sido aislado en forma de sal, esta sal se prepara por adición a una solución de la base libre, en un disolvente adecuado como un alcohol, de una solución del ácido deseado en un disolvente similar.

25

— — — —

TABLA I

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A g(moles)	B g(moles)	C g(moles)	D p.f. (sal)	
5	a)	H	H	H	H	isobutilo	12,1(0,06)	9,36(0,065)	5,27(0,125)	189-191°C (HCl)
	b)	H	H	H	H	CH ₃	4,8(0,03)	4,75(0,033)	2,65(0,063)	200-203,5°C (HCl).H ₂ O
	c)	H	H	H	H	C ₂ H ₅	10,4(0,06)	10,16(0,07)	5,46(0,13)	146-149°C (HCl).1/2H ₂ O
	d)	H	H	H	CH ₃	H	1,6(0,01)	1,58(0,011)	0,88(0,021)	207-210°C (HCl)
	e)	H	H	CH ₃	H	H	4,8(0,025)	4,32(0,03)	2,2(0,055)	228-230°C (HCl)
10	f)	H	H	H	H	CF ₃	5,64(0,02)	3,6(0,025)	1,89(0,045)	203,5-206,5°C (HCl).H ₂ O
	g)	H	H	CF ₃	H	CH ₃	0,55(0,0024)	0,43(0,003)	0,226(0,0054)	102,5-103,5°C.1/2H ₂ O
	h)	H	H	CH ₃	H	CF ₃	1,0(0,0044)	0,72(0,005)	0,395(0,0094)	86-87,5°C
	i)	CH ₃	H	H	H	NH ₂	14,0(0,08)	11,5(0,08)	6,74(0,16)	168-172°C
	j)	H	H	H	H	NH ₂	12,9(0,08)	11,5(0,08)	6,74(0,16)	134,5-137°C
15	k)	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	9,4(0,05)	7,92(0,055)	4,42(0,105)	207-210,5°C (HCl)
	l)	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	5,3(0,028)	4,04(0,028)	2,36(0,056)	180-185°C (HCl).H ₂ O
	m)	H	H	CH ₃	H	-OCH ₃	11,4(0,06)	8,65(0,06)	5,06(0,12)	98,5-101,5°C
	n)	H	H	H	H	H	2,0(0,02)	2,9(0,02)	1,7(0,041)	202-203°C (HCl)

1

TABLA I

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A g(moles)	B g(moles)	
	a)	H	H	H	H	isobutilo	12,1(0,06)	9,36(0,06)
5	b)	H	H	H	H	CH ₃	4,8(0,03)	4,75(0,03)
	c)	H	H	H	H	C ₂ H ₅	10,4(0,06)	10,16(0,07)
	d)	H	H	H	CH ₃	H	1,6(0,01)	1,58(0,01)
	e)	H	H	CH ₃	H	H	4,8(0,025)	4,32(0,03)
	f)	H	H	CF ₃	H	CF ₃	5,64(0,02)	3,6(0,02)
10	g)	H	H	CF ₃	H	CH ₃	0,55(0,0024)	0,43(0,00)
	h)	H	H	CH ₃	H	CF ₃	1,0(0,0044)	0,72(0,00)
	i)	CH ₃	H	H	H	NH ₂	14,0(0,08)	11,5(0,08)
	j)	H	H	H	H	NH ₂	12,9(0,08)	11,5(0,08)
	k)	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	9,4(0,05)	7,92(0,0)
15	l)	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	5,3(0,028)	4,04(0,0)
	m)	H	H	CH ₃	H	-OCH ₃	11,4(0,06)	8,65(0,0)
	n)	H	H	H	H	H	2,0(0,02)	2,9(0,0)

20

25

TABLA I

5	A g(moles)	B g(moles)	C g(moles)	D p.f. (sal)
obutilo	12,1(0,06)	9,36(0,065)	5,27(0,125)	189-191°C (HCl)
I ₃	4,8(0,03)	4,75(0,033)	2,65(0,063)	200-203,5°C (HCl).H ₂ O
H ₅	10,4(0,06)	10,16(0,07)	5,46(0,13)	146-149°C (HCl) .1/2H ₂ O
	1,6(0,01)	1,58(0,011)	0,88(0,021)	207-210°C (HCl)
	4,0(0,025)	4,32(0,03)	2,3(0,055)	228-230°C (HCl)
3	5,64(0,02)	3,6(0,025)	1,89(0,045)	203,5-206,5°C (HCl) .H ₂ O
3	0,55(0,0024)	0,43(0,003)	0,226(0,0054)	102,5-103,5°C .1/2H ₂ O
3	1,0(0,0044)	0,72(0,005)	0,395(0,0094)	86-87,5°C
2	14,0(0,08)	11,5(0,08)	6,74(0,16)	168-172°C
2	12,9(0,08)	11,5(0,08)	6,74(0,16)	134,5-137°C
(CH ₃) ₂	9,4(0,05)	7,92(0,055)	4,42(0,105)	207-210,5°C (HCl)
3	5,3(0,028)	4,04(0,028)	2,36(0,056)	180-185°C (HCl) .H ₂ O
H ₃	11,4(0,06)	8,65(0,06)	5,06(0,12)	98,5-101,5°C
	2,0(0,02)	2,9(0,02)	1,7(0,041)	202-203°C (HCl)

EJEMPLO 8

A. Hidrocloruro de 1-(2-dietilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se añaden 3,48 g (0,02 moles) de 5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona a una solución de etóxido sódico preparada disolviendo 1,0 g (0,043 moles) de lentejas de sodio en 50 ml de etanol. La mezcla se calienta a reflujo y se añade gota a gota una solución de 3,44 g (0,02 moles) de hidrocloruro de cloruro de 2-dietilaminoetilo en 50 ml de etanol absoluto. Se continúa calentando a reflujo durante 6 horas, se enfría la mezcla, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en éter y se extrae con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido se filtra a través de carbón activo y se basifica con una solución saturada de carbonato sódico. El producto se extrae en éter que contiene la base libre del compuesto del título, se seca con sulfato sódico anhidro y el hidrocloruro se prepara por adición de cloruro de hidrógeno etéreo. Se recoge la sal y se recristaliza de isopropanol para dar 3,56 g de hidrocloruro de 1-(2-dietilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, p.f. 226-28°C.

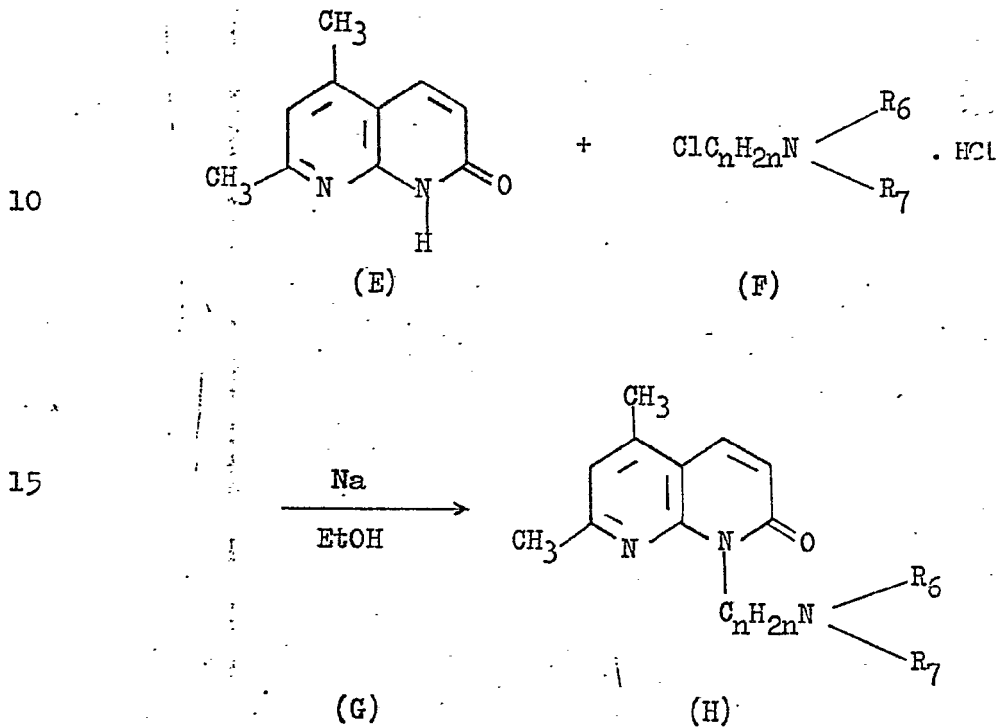
B. 1-(2-Dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Siguiendo el procedimiento anterior, empleando hidrocloruro de cloruro de dimetilaminoetilo como reactivo alquilante, se obtiene 1-(2-dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-

1 naftiridin-2(1H)-ona.

EJEMPLO 9

5 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 8 para preparar naftiridin-2(1H)-onas 1-sustituídas de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



20 Los grupos sustituyentes y las cantidades de cada reactivo y compuesto empleadas están indicados en la Tabla II.

25 En las partes (d) y (h) de la Tabla II, la designaciones "pirrolidinilo" y "2,2,6,6-tetrametilpiperidina" para R₆ y R₇ indican que los grupos citados incluyen los

1 átomos de nitrógeno a los que están unidos R_6 y R_7 .

| En la Parte (e) de la Tabla II, el valor de "3" para n indica un grupo propileno.

5 En la Parte (g) de la Tabla II el valor de "4" para n indica un grupo "2-metilpropileno".

En las Partes (g) y (h) de la Tabla II, no se prepara la sal de adición de ácido; por lo tanto, se omite el proceso del Ejemplo 8 que describe la acidulación de la solución etérea.

10

15

20

25

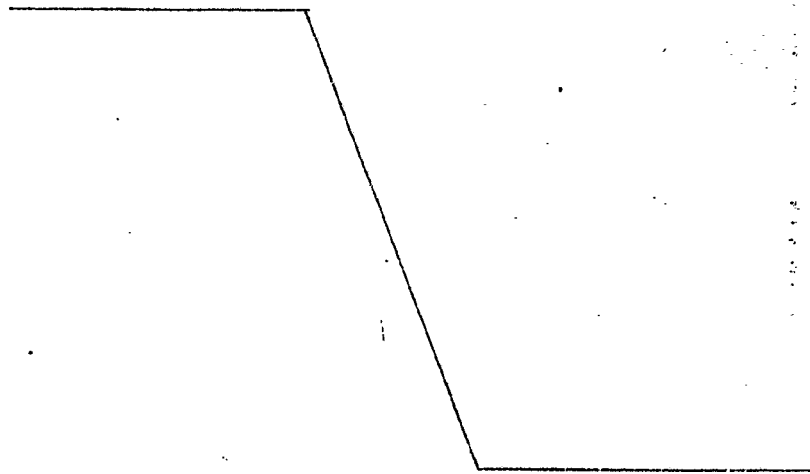


TABLE II

	R ₆	R ₇	D	E g (moles)	F g (moles)	G (Na) g (moles)	H p.f. (sal)
a)	n-butilo	n-butilo	2	2,6 (0,015)	3,4 (0,015)	0,75 (0,033)	195-197°C (HCl) .1/2H ₂ O
b)	isopropilo	isopropilo	2	3,5 (0,02)	4,0 (0,02)	1,0 (0,043)	261-262°C (HCl)
c)	ciclohexilo	ciclohexilo	2	2,6 (0,015)	4,2 (0,015)	0,75 (0,033)	259-260°C (HCl)
d)	pirrolidinilo		2	3,5 (0,02)	3,4 (0,02)	1,0 (0,043)	216-217°C (HCl)
e)	metilo	metilo	3	3,5 (0,02)	3,2 (0,02)	1,0 (0,043)	232-234°C (HCl)
f)	bencilo	metilo	2	15,7 (0,09)	19,8 (0,09)	4,5 (0,019)	208-210°C (HCl)
g)	metilo	metilo	4	10,8 (0,06)	12,9 (0,075)	3,4 (0,015)	109-111°C
h)	2,2,6,6-tetrametilpiperidino		2	2,6 (0,015)	3,6 (0,015)	0,75 (0,033)	170-172°C

1

5

10

15

20

25

1

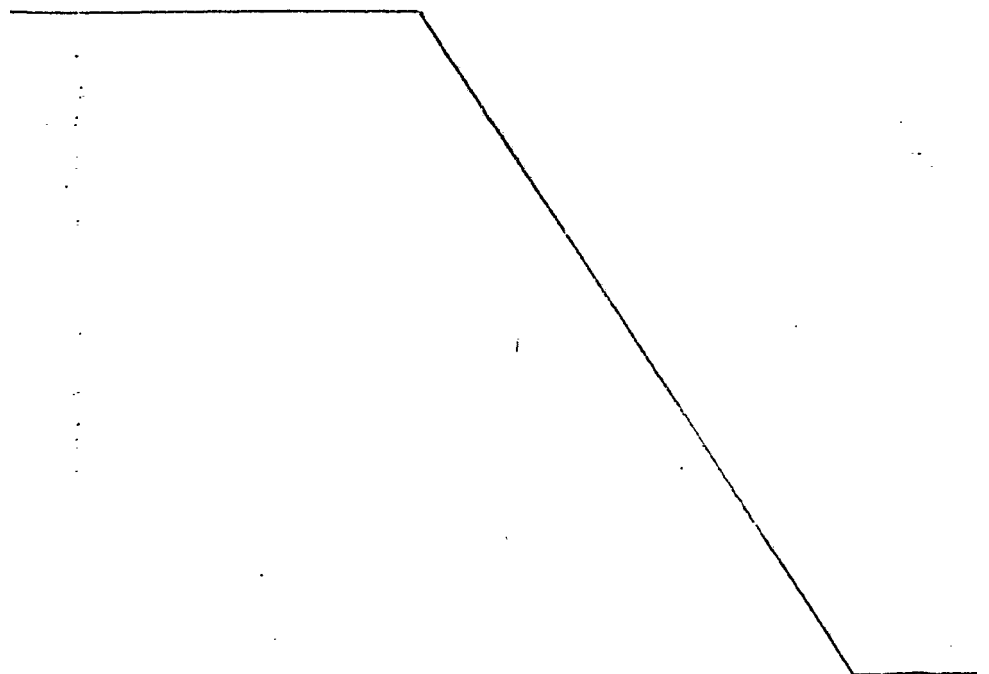
TABLA II

	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>n</u>	<u>E</u> <u>g (moles)</u>	
	a) n-butilo	n-butilo	2	2,6(0,015)	
5	b) isopropilo	isopropilo	2	3,5(0,02)	
	c) ciclohexilo	ciclohexilo	2	2,6(0,015)	
	d) pirrolidinilo		2	3,5(0,02)	
	e) metilo	metilo	3	3,5(0,02)	
	f) bencilo	metilo	2	15,7(0,09)	1
10	g) metilo	metilo	4	10,8(0,06)	1
	h) 2,2,6,6-tetrametilpiperidino		2	2,6(0,015)	

15

20

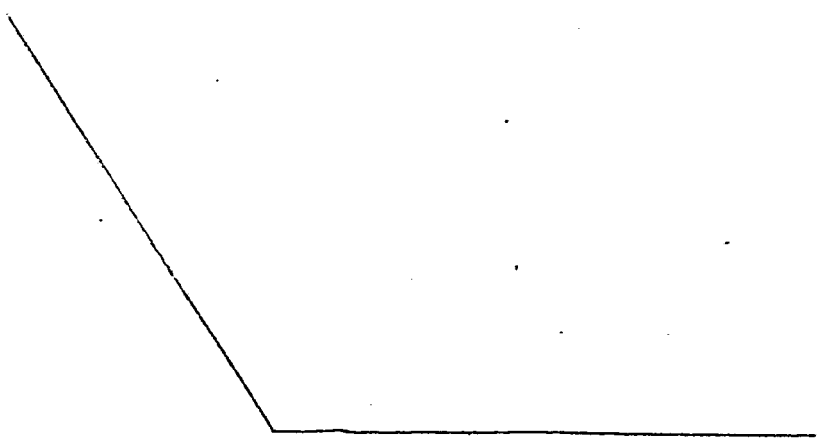
25



1

TABLA II

<u>n</u>	<u>E</u> <u>g (moles)</u>	<u>F</u> <u>g (moles)</u>	<u>G(Na)</u> <u>g (moles)</u>	<u>H</u> <u>p.f. (sal)</u>
2	2,6(0,015)	3,4(0,015)	0,75(0,033)	195-197°C(HCl) .1/2H ₂ O
2	3,5(0,02)	4,0(0,02)	1,0(0,043)	261-262°C(HCl)
2	2,6(0,015)	4,2(0,015)	0,75(0,033)	259-260°C (HCl)
2	3,5(0,02)	3,4(0,02)	1,0 (0,043)	216-217°C (HCl)
3	3,5(0,02)	3,2(0,02)	1,0(0,043)	232-234°C (HCl)
2	15,7(0,09)	19,8(0,09)	4,5(0,019)	208-210°C (HCl)
4	10,8(0,06)	12,9(0,075)	3,4(0,015)	109-111°C
2	2,6(0,015)	3,6(0,015)	0,75(0,033)	170-172°C



1

EJEMPLO 10

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando los compuestos y reactivos citados a continuación en etanol para preparar los compuestos de naftiridin-ona indicados:

5

A. Sodio 1,34 g (0,058 moles)
hidrocloruro de cloruro de di
metilaminoetilo 4,15 g (0,029 moles)
3-fenil-5,7-dimetil-1,8-nafti-
ridin-2(1H)-ona 6,0 g (0,024 moles)

10

para dar 1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, p.f. 135-137°C.

B. Sodio 1,34 g (0,058 moles)
hidrocloruro de cloruro de di
metilaminoetilo 4,15 g (0,029 moles)
1,3-dimetilbenzo{c} {1,8}naf-
tiridin-6(5H)-ona 5,38 g (0,024 moles)

15

para dar 5-dimetilaminoetil-1,3-dimetilbenzo{c} {1,8}naftiridin-6(5H)-ona, p.f. 128,5-130,5°C.

EJEMPLO 11

A. 1-(2-Ftalimidoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

20

A una suspensión de 3,5 g (0,02 moles) de 5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 25 ml de dimetilformamida seca, en atmósfera de nitrógeno, se añade una suspensión al 57 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,84 g, 0,02 moles). Esta mezcla se agita a la temperatura ambiente durante media hora. A la primera suspensión se añade una mezcla de 4,6 g (0,022 moles) de N-(2-cloroetil)ftalimida en 25 ml de

25

1 dimetilformamida seca. La mezcla se agita a la temperatura
del baño de vapor durante 16 horas. Después de enfriar,
se filtra para separar la sal y el filtrado se evapora a
5 sequead a vacío para dar 1-(2-ftalimidoetil)-5,7-dimetil-
1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

B. 1-(4-Ftalimidobutil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se sigue el procedimiento anterior con cantidades equi-
moleculares de N-(4-clorobutil)ftalimida para preparar la
1-(4-ftalimidobutil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

10

EJEMPLO 12

A. Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiri-
din-2(1H)-ona

15

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de
5,2 g (0,015 moles) de 1-(2-ftalimidoetil)-5,7-dimetil-1,8-
naftiridin-2(1H)-ona y 1,8 ml (0,053 moles) de hidrazina
al 95 % en 50 ml de etanol absoluto. Se enfría la mezcla
de reacción y se añaden 37,8 ml de agua y 37,5 ml de ácido
clorhídrico concentrado. Después de calentar a reflujo du-
rante media hora, la mezcla se enfría en un baño de hielo
20 y se separan por filtración 2,85 g (0,0125 moles) de ftalhi-
drazida. El filtrado se concentra y el residuo se disuelve
en agua, se basifica con solución saturada de carbonato só-
dico y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica
se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y evapora.
25 El residuo que contiene la base libre del compuesto del tí-

1 tulo se disuelve en una cantidad mínima de metanol y se tra-
ta con cloruro de hidrógeno etéreo. Por recristalización
del producto de isopropanol se obtiene hidrocioruro de 1-(2-
aminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona que funde
5 a 253,5-254,5°C.

B. Hidrocioruro de 1-(4-aminobutil)-5,7-dimetil-1,8-naftiri-
din-2(1H)-ona

Se sigue el procedimiento anterior con cantidades equi-
moleculares de 1-(4-ftalimidobutil)-5,7-dimetil-1,8-naftiri-
10 din-2(1H)-ona para preparar hidrocioruro de 1-(4-aminobu-
til)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, p.f. 188-190°C
o la base libre de dicho compuesto.

EJEMPLO 13

A. 1-{2-[(N-Metiltiocarbamoil)amino]etil}-5,7-dimetil-1,8-
15 naftiridin-2(1H)-ona

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de
700 mg (0,0032 moles) de la base libre de 1-(2-aminoetil)-
5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, preparada como en el
Ejemplo 12, y 180 mg (0,004 moles) de isotiocianato de meti-
20 lo en 5 ml de agua. Después de enfriar la mezcla de reac-
ción, el producto se recoge por filtración. Después de re-
cristalizar de metanol, se obtiene 1-{2-[(N-metiltiocarba-
moil)amino]etil}-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, p.f.
25 216,5-218°C.

1 B. 1-[4-[(N-Metiltiocarbamoil) amino] butil]-5,7-dimetil-1,8-
naftiridin-2(1H)-ona

Se sigue el procedimiento anterior con cantidades equi-
moleculares de 1-(4-aminobutil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-
2(1H)-ona para preparar 1-[4-[(N-metiltiocarbamoil) amino]bu-
5 til]-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, p.f. 147-149°C.

EJEMPLO 14

Hidrocioruro de 1-(2-metilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-nafti-
ridin-2(1H)-ona

10 Se disuelven 8,56 g (0,024 moles) de hidrocioruro de
1-(2-bencilmetilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-
ona en 80 ml de etanol, se añaden 0,8 g de catalizador de
paladio al 5 % en carbón y la mezcla se hidrogena a una
presión de 45 libras/pulgada² (3,1 kg/cm²) hasta que ya no
15 se absorbe más hidrógeno. Se filtra la mezcla, se concentra
a presión reducida y el residuo se recristaliza de isopropa-
nol. Se obtiene hidrocioruro de 1-(2-metilaminoetil)-5,7-
dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona con un punto de fusión de
106-109°C.

20

EJEMPLO 15

Dihidrobromuro de 1-(4-dimetilaminobutil)-5,7-dimetil-1,8-
naftiridin-2(1H)-ona

25

Se añaden 10 ml (0,265 moles) de ácido fórmico, agitan-
do a 5°C y en porciones de 1 ml, a 13,7 g (0,056 moles) de
1-(4-aminobutil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (obte-

1 nida como base libre en el Ejemplo 12 B). Se añaden 10 ml
de formaldehído al 37 % a la masa semisólida y la mezcla
se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar,
se añaden 13,7 ml de ácido clorhídrico 12N y la mezcla se
5 concentra a vacío. El residuo se disuelve en agua y la so-
lución se alcaliniza con un exceso de hidróxido sódico. El
producto se extrae en éter dietílico. La solución etérea se
seca sobre sulfato sódico y se filtra. Se añade ácido brom-
hídrico acuoso al filtrado y la mezcla se concentra a vacío.
10 El residuo se recristaliza de etanol/éter etílico para dar
dihidrobromuro de 1-(4-dimetilaminobutil)-5,7-dimetil-1,8-
naftiridin-2(1H)-ona que funde a 222-225°C.

EJEMPLO 16

15 Yoduro de N-{{1,2-dihidro-2-oxo-5,7-dimetil-1-(1,8-nafti-
ridil}} etil}-N,N,N-trimetilamonio

Se añaden 1,7 g (0,012 moles) de yoduro de metilo a una
solución de 2,45 g (0,01 moles) de 1-(2-dimetilaminoetil)-
5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (obtenida como base li-
bre en el Ejemplo 8 B) en 10 ml de etanol absoluto y la mez-
20 cla se agita durante 20 minutos. Se añade éter etílico y el
producto precipitado se separa por filtración y se recrista-
liza de metanol/éter etílico para dar yoduro de N-{{1,2-dihí-
dro-2-oxo-5,7-dimetil-1-(1,8-naftiridil}} etil}-N,N,N-trimetil-
amonio con un punto de fusión de 219-220°C.

25

EJEMPLO 17

Dihidrobromuro de 1-(2-dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una solución de 2,82 g (0,01 moles) de hidrocioruro de 1-(2-dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona en 35 ml de ácido acético glacial conteniendo 300 mg de óxido de platino se hidrogena a la presión atmosférica hasta que se han absorbido 0,01 moles de hidrógeno. Se filtra la mezcla, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en agua. Después de filtrar a través de carbón activo, la solución se basifica con carbonato sódico y la base libre del producto del título se extrae con éter etílico. Se añade una solución etérea al bromuro de hidrógeno y el precipitado se recristaliza de metanol/éter etílico para dar dihidrobromuro de 1-(2-dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona con un punto de fusión de 218-221°C.

EJEMPLO 18

Puede emplearse el procedimiento del Ejemplo 17 para reducir otras naftiridin-2(1H)-onas a las correspondientes 3,4-dihidronaftiridin-2(1H)-onas. Siguiendo este procedimiento de hidrogenación, se obtienen los productos citados a continuación:

A. Hidrocioruro de 1-(2-dimetilaminoetil)-7-etil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 1 B. 1-(4-Dimetilaminobutil)-5,7-dimetil-3,4-dihidro-1,8-
naftiridin-2(1H)-ona
- C. Hidrobromuro de 1-(2-aminoetil)-5,7-dimetil-3,4-dihidro-
1,8-naftiridin-2(1H)-ona
- 5 D. 1-(2-Dimetilaminoetil)-5-metil-7-metoxi-3,4-dihidro-1,8-
naftiridin-2(1H)-ona
- E. Hidrocloruro de 1-(2-metilaminoetil)-5,7-dimetil-3,4-
dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
- F. Dihidrocloruro de 1-(2-dimetilaminoetil)-7-amino-3,4-
10 dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Los compuestos preparados por este procedimiento pueden ser aislados como base libre, por ejemplo como el compuesto B o como sal de adición de ácido, que se prepara por el procedimiento descrito en el Ejemplo 17.

15

EJEMPLO 19

Hidrocloruro de 1-(2-dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-tiona

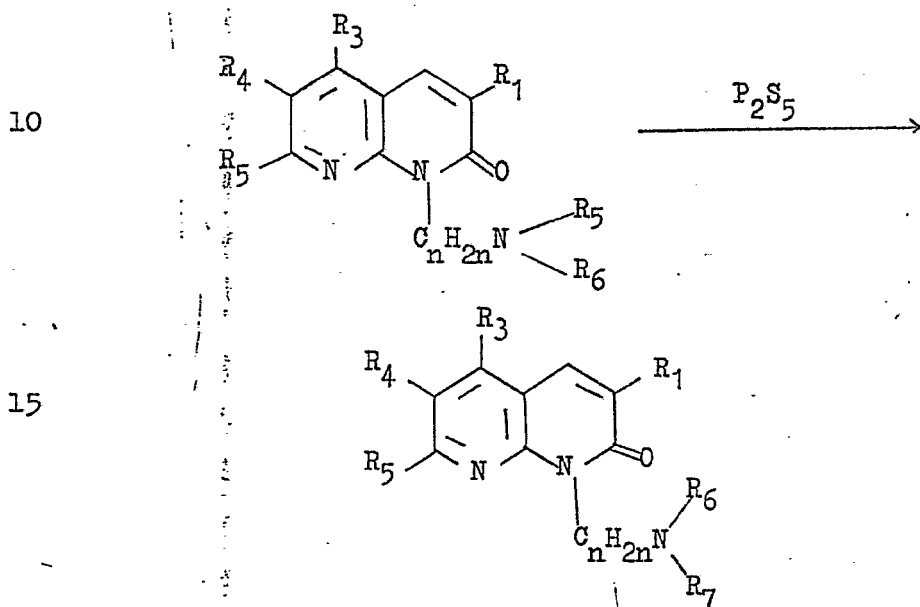
20

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 2,5 g (0,01 moles) de 1-(2-dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona y 2,0 g (0,009 moles) de pentasulfuro de fósforo en 60 ml de cloruro de metileno. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden agua y carbonato potásico sólido y la capa orgánica se separa, se seca, se filtra a través de carbón activo y se evapora a sequedad. El residuo se
25 disuelve en éter, se añade cloruro de hidrógeno y la sal se

1 recristaliza de isopropanol para dar hidrocloreto de 1-(2-
dimetilaminoetil)-5,7-dimetil-1,8-naftiridin-2(1H)-tiona,
p.f. 209-211°C.

EJEMPLO 20

5 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 19 para preparar
otras naftiridin-2(1H)-tionas de acuerdo con el siguiente
esquema de reacción:



En el epígrafe g) de la Tabla III, el valor de 4 para
n indica que se trata del grupo 2-metilpropileno.

TABLA III

	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n
a)	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2
b)	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	2
c)	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	2
d)	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2
e)	H	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	2
f)	H	CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₄	-(CH ₂) ₄	2
g)	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4
h)	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

TABLA III

	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
1				
a)	H	H	H	CH ₃
b)	H	CH ₃	H	H
5	c)	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d)	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CH ₃
e)	H	CH ₃	H	CH ₃
f)	H	CH ₃	H	CH ₃
g)	H	CH ₃	H	CH ₃
10	h)	H	CH ₃ P	H

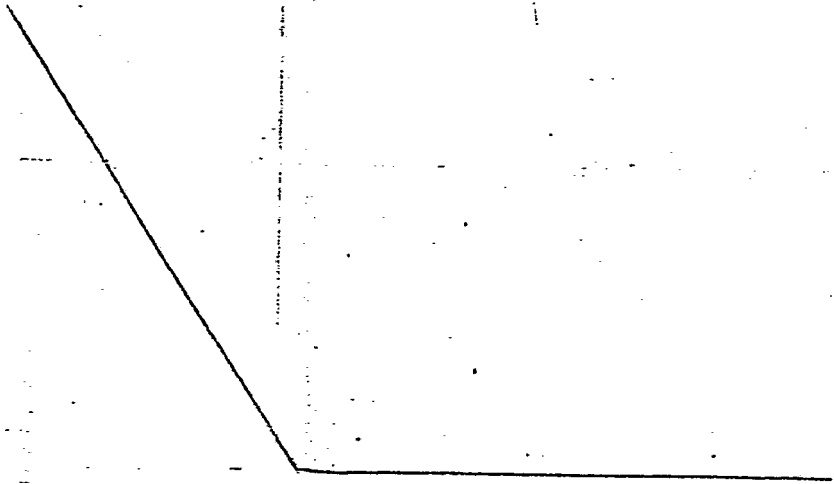
En resumen la Patente de Invención que se solicita
siguientes:



TABLA III

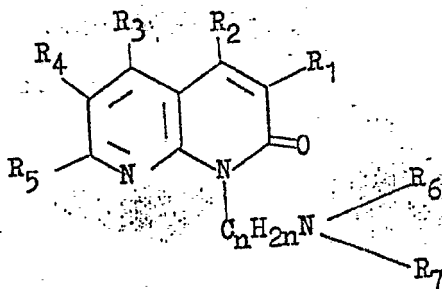
<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>n</u>
H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2
H	H	CH ₃	CH ₃	2
H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	2
H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2
H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	2
H	CH ₃	-(CH ₂) ₄		2
H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4
CH ₃ _p	H	CH ₃	CH ₃	2

ención que se solicita deberá recaer sobre las



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de naftiridinonas sustituidas dotadas de propiedades inhibitoras de la secreción gástrica de fórmula:



donde

n es un número entero de 2 a 6, tal que la longitud de la cadena carbonada que conecta los dos átomos de nitrógeno no es inferior a 2;

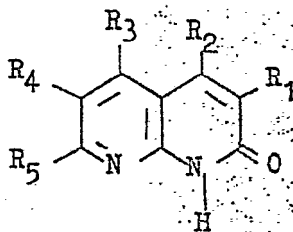
R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, haloalquilo inferior o fenilo o dos sustituyentes adyacentes cualesquiera pueden estar unidos para formar un sustituyente benzo;

R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilalquilo inferior, N-(alquil inferior) carbamoilo, N-(alquil inferior) tiocarbamoilo o bien R₆ y R₇ pueden estar unidos para formar un anillo morfolino o R₆ y R₇ pueden ser un enlace alquilénico de 4

1 a 5 átomos de carbono para formar un grupo pirro-
lidina o piperidina que puede estar sustituido con
alquilo inferior, oxo o benzo;

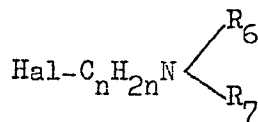
5 y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de
los mismos, con la condición de que cuando n es 2 y R₃, R₅,
R₆ y R₇ son todos ellos grupos metilo, por lo menos uno de
los radicales R₁, R₂ o R₄ es distinto de hidrógeno;
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar la sal me-
tálica alcalina de un compuesto de fórmula:

10



15

con un compuesto de fórmula:



20

donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y n son los definidos
anteriormente y Hal es un halógeno.

25

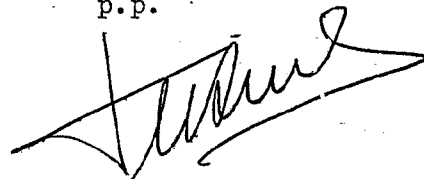
2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NAFTIRIDINONAS SUS
TITUIDAS DOTADAS DE PROPIEDADES INHIBIDORAS DE LA SECRECION
GASTRICA.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas mecanografiadas.

Madrid 14 de julio 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25