

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 373**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2004 E 04793563 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1678174**

54 Título: **Proceso para preparar ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico**

30 Prioridad:

**29.10.2003 KR 2003075962**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.06.2013**

73 Titular/es:

**LG LIFE SCIENCES LTD. (100.0%)  
LG Twin Tower, East Tower, 20, Yoido-dong  
Youngdeungpo-gu, Seoul 150-010 , KR**

72 Inventor/es:

**SHIN, HYUN-IK;  
CHANG, JAY-HYOK y  
LEE, KYU-WOONG**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 406 373 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

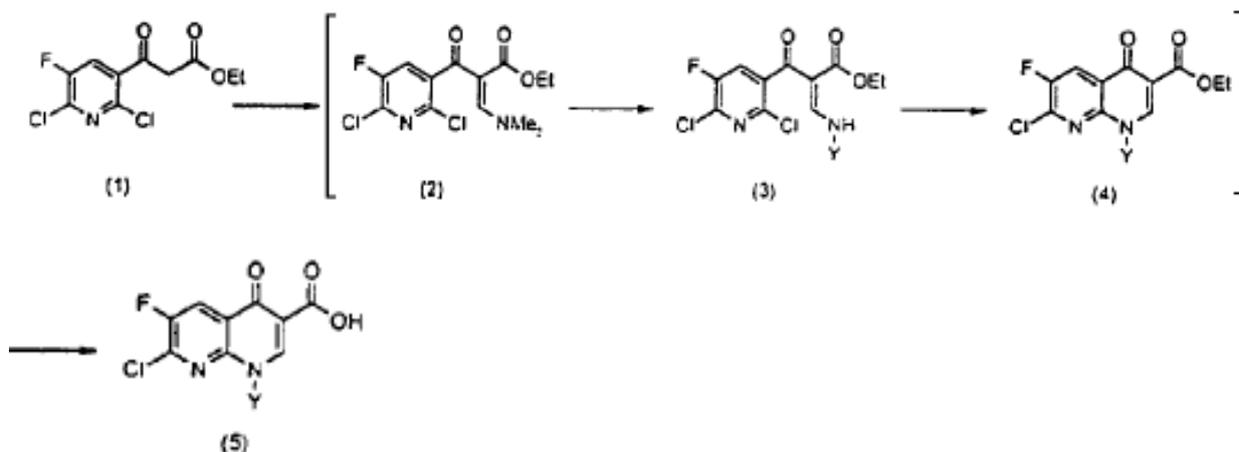
## DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico.

## CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para preparar ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico. A partir de 3-(2,6-dicloro-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo (1), la presente invención proporciona un ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico (5) de alta pureza utilizando un único disolvente según un método en un solo recipiente, mostrado en el Esquema 1.

## Esquema de Reacción 1



## ESTADO DE LA TÉCNICA

- 15 La preparación eficiente del compuesto (5) del Esquema de Reacción 1 es crítica para producir de forma económica un antibiótico basado en fluoroquinolona, utilizado para el tratamiento de infecciones microbianas. En un proceso anterior conocido de la JP abierta Hei 3-74231 se prepara el compuesto (5) mediante los siguientes tres pasos:

Paso 1: Se somete a reacción 3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo con ortoformato de trietilo y anhídrido acético para preparar 2-[(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo.

Paso 2: El compuesto obtenido se somete a reacción con ciclopropilamina.

Paso 3: La ciclopropilamina resultante se cicla con hidruro de sodio para preparar un éster de naftiridina.

- 20 Sin embargo, en este proceso, en cada paso se separan los productos intermedios, lo que complica la operación completa y conduce a un bajo rendimiento.

- 25 En el documento JP Abierto 2002-155081 se describe otro proceso para preparar el compuesto (5). Este proceso mejora el arriba mostrado y descrito en JP Hei 3-74231, ya que se llevan a cabo en los pasos 1 a 3 arriba indicados en el mismo disolvente, sin ningún proceso de aislamiento intermedio. Esta invención se puede ilustrar de forma más detallada mediante los siguientes tres pasos:

Paso 1: El compuesto (1) se somete a reacción con ortoformato de trietilo con calentamiento en presencia de anhídrido acético, retirando al mismo tiempo los subproductos, etanol y ácido acético. Una vez completa la reacción, el ortoformato de trietilo residual se destila por completo bajo presión reducida para evitar la formación de subproductos en el siguiente paso.

- 30 Paso 2: El residuo así obtenido se enfría y se disuelve en tolueno. A esta solución se añade gota a gota ciclopropilamina para preparar el compuesto enamina.

- 35 Paso 3: Finalmente se añade una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio a la solución del compuesto enamina y después se añade una disolución acuosa de hidróxido de sodio para la ciclación. El éster naftiridin 3-carboxílico cristalizado se filtra, se lava y se seca, y a continuación se hidroliza, para obtener el compuesto (5) con un rendimiento total de aproximadamente un 85%.

Este proceso resulta ventajoso para preparar el maftiridín éster sin aislar productos intermedios, pero también tiene la siguiente desventaja.

5 La reacción del Paso 1 ya es conocida de diversas referencias y se utiliza ampliamente como método general (véase: WO 89/06649, EP 0 160 578 A1). Sin embargo, este paso tiene un par de problemas desde el punto de vista industrial. En primer lugar, una vez completa la reacción, es necesario eliminar el ortoformato de trietilo por completo mediante destilación bajo presión reducida. Este proceso lleva mucho tiempo. En segundo lugar, si el ortoformato de trietilo no se elimina por completo, el ortoformato de trietilo residual reacciona con la ciclopropilamina introducida en el siguiente paso, formando subproductos difíciles de purificar.

10 El documento FR 2 614 620 describe un proceso donde se preparan derivados de 1,8-naftiridina según un proceso secuencial donde se aísla cada producto intermedio.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

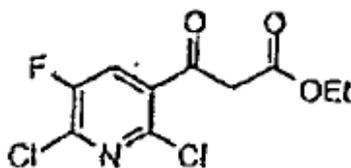
15 Los presentes inventores han realizado intensos estudios para resolver los problemas del documento JP Abierto 2002-155081 arriba citado. Como resultado, se ha descubierto que el compuesto objeto de la presente invención, el derivado de ácido 1,8-naftiridín-3-carboxílico, se puede preparar con un alto rendimiento y pureza en un ciclo corto de tiempo sin necesidad de realizar operaciones complicadas, utilizando simplemente dimetilformamida dialquilacetil en lugar de ortoformato de trietilo en el primer paso. Así, la preparación de los productos intermedios de (2), (3) y (4) se lleva a cabo siguiendo un método de un solo recipiente utilizando el mismo disolvente y sin ningún proceso de aislamiento de productos intermedios.

A continuación se ilustra la presente invención de forma más detallada.

#### 20 MEJOR FORMA DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

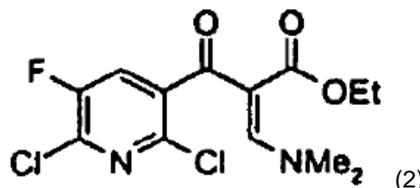
La presente invención se refiere a un proceso para preparar un derivado de ácido 1,8-naftiridín-3-carboxílico de la siguiente fórmula (5) en base a una operación en un solo recipiente utilizando un único disolvente y sin aislamiento de productos intermedios:

a) en el primer paso, el compuesto de fórmula (1)



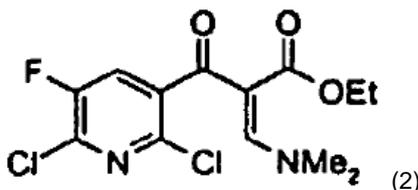
(1)

25 se somete a reacción con una dimetilformamida dialquilacetil de fórmula  $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OR})_2$  (donde R representa un alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica de 1 a 9 átomos de carbono o bencilo) en un disolvente, en presencia de un catalizador ácido, para preparar el compuesto de la siguiente fórmula (2)



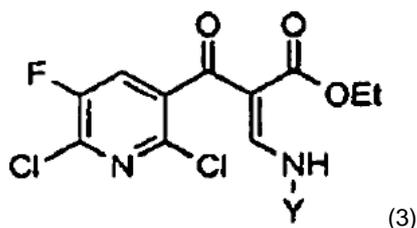
(2)

30 b) en el segundo paso, el compuesto resultante de fórmula (2)



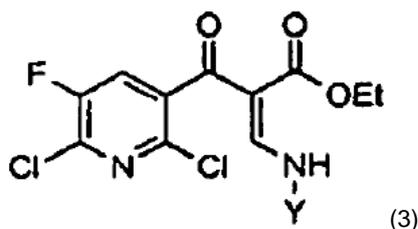
(2)

se somete a reacción con una amina de fórmula  $\text{YNH}_2$ , donde la temperatura de reacción oscila entre 0 y 50°C, para preparar el compuesto de la siguiente fórmula (3)



donde Y representa ciclopropilo,

c) en el tercer paso, el compuesto resultante de fórmula (3)

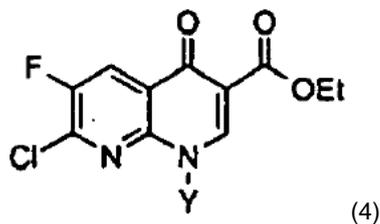


5 donde Y es como se ha definido, se somete a ciclación en presencia de una sal de amonio cuaternario de fórmula  $R'_4NX$  (donde R representa un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono o bencilo); y

- i. cuando X es halógeno o  $HSO_4^-$ , una base, o
- ii. cuando X es hidroxilo, una base opcional

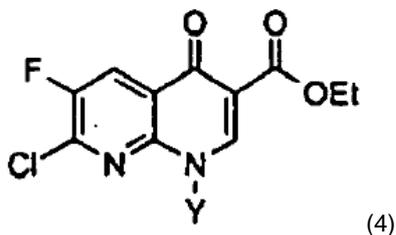
10

para preparar un éster de ácido 1,8-naftiridin-3-carboxílico de la siguiente fórmula (4)



donde Y tiene el significado arriba definido,

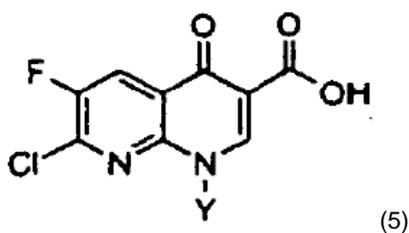
d) en el cuarto paso, el compuesto resultante de fórmula (4)



15

donde Y tiene el significado arriba definido,

se hidroliza en presencia de un ácido, para preparar el derivado de ácido 1,8-naftiridin-3-carboxílico de la siguiente fórmula (5)



donde Y tiene el significado arriba definido.

A continuación se describe más detalladamente cada uno de los pasos arriba mostrados.

Paso de Proceso a)



5 En primer lugar, el disolvente utilizado en los pasos de proceso a) a d) es un disolvente haloalcano o un hidrocarburo aromático. Ejemplos de disolventes haloalcano son cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, etc. Ejemplos de disolventes hidrocarburo aromático son benceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, tolueno, xileno, etc., preferentemente 1,2-diclorobenceno o tolueno. El disolvente se utiliza en una cantidad de 3 a 15 veces (v/p), preferentemente de 4 a 10 veces (v/p) y de forma especialmente preferente 6 veces (v/p) superior a la cantidad de compuesto (1).

10 Ejemplos específicos de R en dimetilformamida dialquilacetal  $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OR})_2]$  utilizado como reactivo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, neopentilo, bencilo, ciclohexilo, etc., preferentemente metilo, etilo, isopropilo, etc. y de forma especialmente preferente metilo. El dimetilformamida dialquilacetal se utiliza en una cantidad de 1 a 3 equivalentes mol, preferentemente de 1 a 1,5 equivalentes mol y de forma especialmente preferente de 1,05 a 1,15 equivalentes mol por mol de compuesto (1).

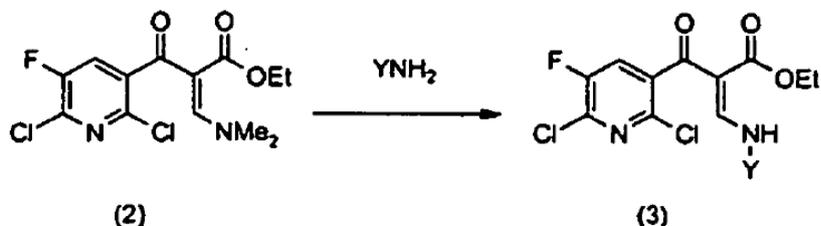
15 Ejemplos de catalizadores ácidos son ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, propiónico y butanoico, etc. preferentemente ácido acético. Entre éstos, el ácido acético se utiliza en una cantidad de 0,05 a 0,6 equivalentes mol, preferentemente de 0,1 a 0,4 equivalentes mol y de forma especialmente preferente de 0,2 a 0,3 equivalentes mol por mol de compuesto (1).

20 En el paso de proceso a), el compuesto (1), el dimetilformamida dialquilacetal, el catalizador ácido y el disolvente se pueden combinar en cualquier orden conveniente para el proceso, ya que dicho orden no influye en la reacción. La temperatura de reacción oscila entre 0 y 50°C, preferentemente entre 10°C y 40°C y de forma especialmente preferente entre 20°C y 30°C.

25 Más específicamente, el paso de proceso a) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo de forma totalmente preferente sometiendo a reacción el compuesto (1) con 1,05 a 1,15 equivalentes mol de dimetilformamida dialquilacetal y 0,2 a 0,3 equivalentes mol de ácido acético, en una cantidad 6 veces mayor (v/p) de tolueno con respecto al compuesto (1), a una temperatura de 20°C a 30°C.

La estructura de enamina mostrada para el compuesto (2), formada en el paso de proceso a), puede estar presente en la mezcla en la forma E/Z, incluyendo la presente invención ambas formas.

30 Paso de Proceso b)



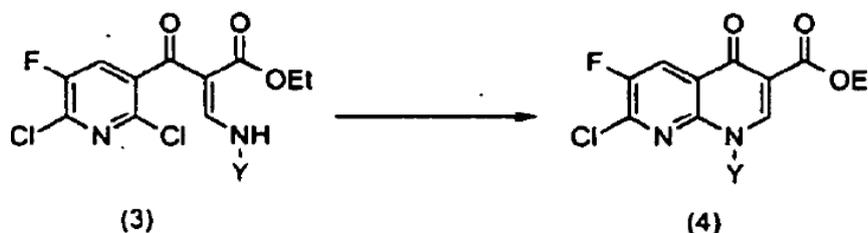
La amina de fórmula  $\text{YNH}_2$  se añade a la mezcla de reacción bruta del compuesto (2) preparada de acuerdo con el paso de proceso a). En la presente invención, Y es ciclopropilo.

35 En la preparación del compuesto de fórmula (3) utilizando la amina arriba indicada, la amina de fórmula  $\text{YNH}_2$  se utiliza en una cantidad de 0,9 a 2 equivalentes mol, preferentemente de 1,0 a 1,5 equivalentes mol, de forma especialmente preferente de 1,1 a 1,3 equivalentes mol y de forma totalmente preferente de 1,1 a 1,2 equivalentes mol, por mol de compuesto (1). En esta reacción, para facilitar la mezcla agitada, se puede añadir el mismo disolvente a la solución de reacción en todos los pasos, siendo la cantidad de disolvente de 0 a 5 veces (v/p) la cantidad de compuesto (1), pero resulta especialmente ventajoso no añadir disolvente en vista de la velocidad de

reacción y del volumen de reacción. En este contexto, la temperatura de reacción oscila entre 0 y 50°C, preferentemente entre 10°C y 40°C y de forma especialmente preferente entre 20°C y 30°C.

La solución que contiene el compuesto de fórmula (3) obtenido en la reacción arriba descrita incluye un alcohol como subproducto, YNH<sub>2</sub> residual no reaccionado y 2-dimetilamina, liberada del compuesto de fórmula (2). Por consiguiente, es preferible eliminar estos subproductos y sustancias que no han reaccionado. En este contexto se emplea un lavado con una disolución acuosa diluida de un ácido para eliminar los derivados amina y sus sales formadas en la capa acuosa. La solución ácida acuosa aquí utilizada se puede preparar a partir de un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico diluido, ácido clorhídrico diluido, ácido fosfórico diluido o hidrogenosulfato de potasio, etc., o de un ácido orgánico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, etc. El pH durante el lavado oscila entre 1 y 6, preferentemente entre 2 y 5, de forma especialmente preferente entre 3 y 4. Como ácido para el lavado son especialmente preferentes ácidos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, etc. Entre éstos, el ácido cítrico es totalmente preferente. Cuando se utiliza ácido cítrico, la concentración de la disolución acuosa oscila preferentemente entre el 3 y el 30%, de forma especialmente preferente entre el 5 y el 20% y de forma particularmente preferente entre el 10 y el 15%. La temperatura de lavado oscila entre 10°C y 50°C, preferentemente entre 25°C y 45°C y de forma especialmente preferente entre 30°C y 40°C. El lavado se puede realizar una o varias veces, pero si se utiliza la concentración preferente del ácido cítrico citada a una temperatura adecuada, un único lavado es suficiente. Después de la separación de capas, la capa orgánica separada se puede lavar otra vez con agua neutra si es necesario.

#### Paso de Proceso c)



El compuesto bruto (3) de la capa orgánica separada obtenida en el paso de proceso b) se cicla en presencia de una sal de amonio cuaternario y una base para obtener el compuesto de fórmula (4).

En la sal de amonio cuaternario (R-NX) utilizada en este proceso, R representa un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 carbonos o bencilo, etc., pudiendo ser los grupos R iguales o diferentes, y X representa halógeno, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> o un grupo hidroxilo, donde el halógeno es cloro, bromo, yodo, etc. En general, como sal de amonio cuaternario para este paso de proceso c) de acuerdo con la presente invención se puede utilizar una sal de benciltrialquilamonio, de tetrametilamonio, de tetraetilamonio, de tetrabutylamonio, o los productos de nombre comercial Aliquat 336, Adogen 464, etc. Preferentemente se utiliza cloruro, bromuro o yoduro de benciltrietilamonio; cloruro, bromuro o yoduro de tetraetilamonio, o cloruro, bromuro o yoduro de tetrabutylamonio. De forma especialmente preferente se utiliza bromuro de tetrabutylamonio. No obstante, si resulta conveniente, se puede utilizar cualquiera de los tipos de sal de amonio cuaternario arriba mencionados. La sal de amonio cuaternario se puede utilizar en forma sólida o en solución acuosa, utilizándose una cantidad que oscila entre 0,001 y 1 equivalentes mol, preferentemente entre 0,01 y 0,1 equivalentes mol y de forma especialmente preferente de 0,03 a 0,05 equivalentes mol, por mol de compuesto (1).

Si en la sal de amonio cuaternario (R-NX) aquí utilizada X es halógeno o HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, el uso de una base es esencial; mientras que si X es hidroxilo, la propia sal de amonio cuaternario funciona como base, por lo que el uso de una base adicional es opcional. Los tipos de bases a utilizar son disoluciones acuosas de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de amonio cuaternario, etc.; preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Entre éstos, de forma totalmente preferente se utiliza hidróxido de sodio. La cantidad de base utilizada en este paso de proceso oscila entre 0,9 y 1,5 equivalentes mol, preferentemente entre 1,0 y 1,3 equivalentes mol y de forma especialmente preferente de 1,1 a 1,2 equivalentes mol, por mol de compuesto (1).

Por otro lado, en lugar de la mezcla de sal de amonio cuaternario y base también se puede utilizar una disolución acuosa de hidróxido de amonio cuaternario y, en este caso, la disolución acuosa de hidróxido de amonio cuaternario se puede emplear en una cantidad de 0,9 a 1,5 equivalentes mol, preferentemente de 1,0 a 1,3 equivalentes mol y de forma especialmente preferente de 1,05 a 1,15 equivalentes mol, por mol de compuesto (1). La temperatura de reacción oscila entre 10°C y 60°C, preferentemente entre 20°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 25°C y 35°C. En conclusión, la ciclación del producto intermedio (3) para obtener el compuesto (4) se lleva a cabo en poco tiempo, a temperatura ambiente, para lograr un mayor rendimiento y pureza en comparación con las técnicas conocidas.

Paso de Proceso d)

A la mezcla de reacción que contiene el compuesto (4) preparado en el paso de proceso c) se añade una disolución acuosa ácida. La mezcla se calienta para la hidrólisis del grupo éster y el cristal formado se filtra para obtener el compuesto (5).

- 5 El tipo de ácido utilizado para la hidrólisis es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferentemente ácido clorhídrico concentrado. La cantidad utilizada oscila entre 1,5 y 9 equivalentes mol, preferentemente entre 3 y 6 equivalentes mol y de forma especialmente preferente entre 4 y 5 equivalentes mol, por mol de compuesto (1). En particular, si se utiliza ácido clorhídrico, se puede emplear entre un 10 y un 35% de disolución acuosa de ácido clorhídrico.
- 10 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre temperatura ambiente y 120°C, preferentemente entre 60°C y 120°C y de forma especialmente preferente entre 110°C y 120°C. Una vez completa la reacción, la solución de reacción se enfría, el sólido resultante se filtra y se lava con agua y con un disolvente orgánico, y la torta de filtrado resultante se seca, obteniéndose el compuesto (5) con una alta pureza. El rendimiento global de los cuatro pasos es habitualmente del 90% o superior.
- 15 Tal como se ilustra en la anterior descripción, la presente invención tiene las siguientes ventajas: todos los pasos de proceso se realizan en un solo recipiente, sin aislar los productos intermedios formados en cada paso y sin ningún cambio o adición de disolvente. Dado que no se requieren operaciones tales como aislamiento, cambio de disolvente, cambio y lavado de reactor, etc., la presente invención proporciona el compuesto (5) de un modo altamente eficaz y simple en lo que respecta al tiempo del proceso y al rendimiento y la calidad del producto.
- 20 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención. No obstante, se ha de entender que estos ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención y no limitan en modo alguno el alcance de la misma.

**Ejemplo 1: Preparación de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico [utilizando hidróxido de tetrabutilamonio]**

- 25 A una solución agitada de 3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo (compuesto (1): 10,0 g, 35,7 mmol) en tolueno (60 ml) se añadieron dimetilformamida dimetilacetal (4,68 g, 39,3 mmol) y ácido acético (0,53 g, 8,9 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de desaparecer por completo el 3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo [compuesto (1)] (controlado por HPLC), se añadió ciclopropilamina (2,24 g, 39,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de desaparecer por completo el compuesto (2) (controlado por HPLC), la mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%. Después de separar las capas, la capa orgánica separada se lavó con agua destilada y a la solución se añadió una disolución acuosa de hidróxido de tetrabutilamonio al 25% (40 g, 39,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora. Después de desaparecer por completo el compuesto (3) (controlado por HPLC), se añadió ácido clorhídrico concentrado (14,7 ml, 146 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 10 horas. La solución de reacción se enfrió, se filtró y se lavó sucesivamente con isopropanol, agua destilada e isopropanol y se secó, para obtener el compuesto (5) indicado en el título (9,4 g) en forma de cristales blancos. Rendimiento total: 93,1% Pureza (HPLC): 98,6%
- 35

**Ejemplo 2: Preparación de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico [utilizando hidróxido de tetrabutilamonio e hidróxido de sodio]**

- 40 El compuesto (3) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 a partir de 3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo (compuesto (1): 10,0 g, 35,7 mmol) en tolueno (70 ml). A la solución del compuesto (3) en tolueno separada se añadió agua destilada (10 ml) y después se añadió una disolución acuosa de hidróxido de tetrabutilamonio al 40% (2,32 g, 3,57 mmol) e hidróxido de sodio 10N (3,93 ml, 39,3 mmol), para someter la solución de reacción a ciclación. Después de 1,3 horas, se añadió ácido clorhídrico concentrado (16,7 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 8 horas para su hidrólisis. La solución de reacción se enfrió y el sólido resultante se filtró, se lavó según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 y se secó, para obtener el compuesto (5) indicado en el título (9,3 g) en forma de cristales blancos. Rendimiento total: 92,1% Pureza (HPLC): 99,9%
- 45

**Ejemplo 3: Preparación de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico**

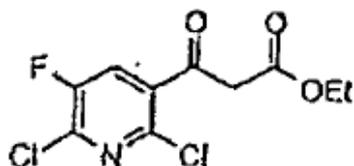
5 A una solución agitada de 3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo (compuesto (1): 85,0 g, 303 mmol) en tolueno (808 kg) se añadieron  $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$  (40,8 kg) y ácido acético (4,56 kg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Después se añadió ciclopropilamina (22,53 kg) a la mezcla de reacción y ésta se agitó a una temperatura de 25°C a 35°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y después con agua. Después de separación de fases, la capa acuosa se desechó y a la capa orgánica separada se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (4,88 kg) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (53 kg). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Entonces se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 35% (142 kg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo.

10 Aproximadamente 8 horas después, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (aproximadamente 50 kg), entonces se separó la capa acuosa. La solución de reacción se lavó con agua y el compuesto sólido presente en la capa orgánica separada se filtró y se lavó sucesivamente con isopropanol, agua e isopropanol. El sólido resultante se secó bajo vacío para obtener el compuesto indicado en el título (77 kg) en forma de cristales blancos. Rendimiento total: 90%. Pureza (HPLC): 99,9%.

## REIVINDICACIONES

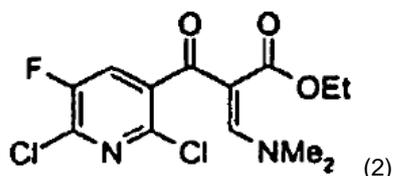
1. Proceso para preparar un derivado de ácido 1,8-naftiridin-3-carboxílico que comprende:

el primer paso a), el compuesto de fórmula (1)



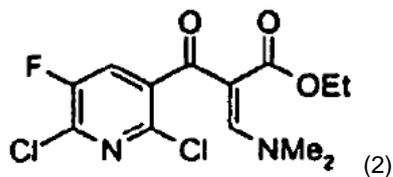
(1)

5 se somete a reacción con dimetilformamida dialquilacetil de fórmula  $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OR})_2$  (donde R representa un alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica de 1 a 9 átomos de carbono o bencilo), en un disolvente, en presencia de un catalizador ácido, para preparar el compuesto de la siguiente fórmula (2)



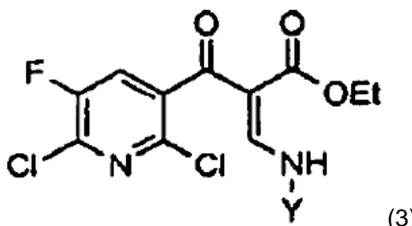
(2)

en el segundo paso b), el compuesto resultante de la fórmula (2)



(2)

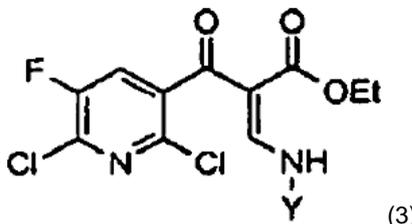
10 se somete a reacción con una amina de fórmula  $\text{YNH}_2$ , oscilando la temperatura de reacción entre  $0^\circ\text{C}$  y  $50^\circ\text{C}$ , para preparar el compuesto de la siguiente fórmula (3)



(3)

donde Y representa ciclopropilo,

15 en el tercer paso c), el compuesto resultante de fórmula (3)



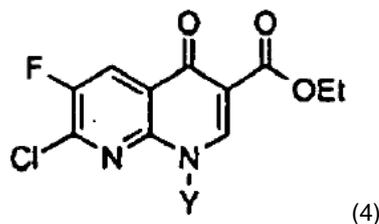
(3)

donde Y tiene el significado arriba definido,

se somete a ciclación en presencia de una sal de amonio cuaternario de fórmula  $\text{R}'_4\text{NX}$  (donde R representa un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono o bencilo); y

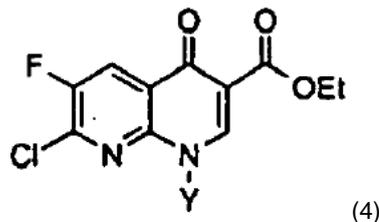
20 (i) cuando X es halógeno o  $\text{HSO}_4^-$ , una base, o  
(ii) cuando X es hidroxilo, una base opcional

para preparar un éster de ácido 1,8-naftiridin-3-carboxílico de la siguiente fórmula (4)



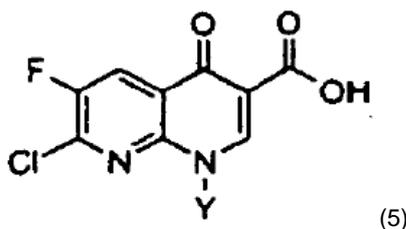
donde Y tiene el significado arriba definido, y

en el cuarto paso d), el compuesto resultante de la fórmula (4)



5 donde Y tiene el significado arriba definido,

se hidroliza en presencia de un ácido, para preparar el derivado de ácido 1,8-naftiridin-3-carboxílico de la siguiente fórmula (5)



donde Y tiene el significado arriba definido,

10 caracterizado porque los pasos de proceso arriba indicados se realizan en una operación en un solo recipiente utilizando un único disolvente y sin aislamiento de productos intermedios.

2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa metilo.

3. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente utilizado es tolueno.

15 4. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el dimetilformamida dialquilacetal de fórmula  $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OR})_2$  se emplea en una cantidad de entre 1,05 y 1,15 equivalentes mol por mol de compuesto de fórmula (1).

5. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el paso a), como catalizador se emplea ácido acético, en una cantidad entre 0,2 y 0,3 equivalentes mol por mol de compuesto de fórmula (1).

20 6. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la amina de fórmula  $\text{YNH}_2$  se emplea en una cantidad entre 1,1 y 1,2 equivalentes mol por mol de compuesto de fórmula (1).

7. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque, después del paso b), la solución de reacción se lava con una disolución acuosa de ácido cítrico.

8. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el paso c), como base se utiliza una disolución acuosa de hidróxido de tetrabutilamonio.

25 9. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el paso d), la solución de reacción se calienta bajo reflujo utilizando ácido clorhídrico acuoso concentrado.

10. Proceso para preparar un antibiótico basado fluoroquinolona a partir de un compuesto de fórmula (5), caracterizado porque el proceso incluye la preparación del compuesto de fórmula (5) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.