

Nella guerra del 1551 sorta pel ducato di Parma, il generale francese Brissac occupa Acqui; n'è però scacciato dal Fighiera nel 1554; e la duchessa di Mantova due anni dopo vi fissò perciò la sua residenza, e quella del Senato ducale. Ed è in questo tempo che la città rinnova i propri Statuti, che poi saranno pubblicati solo nel 1618.

Dal 1625 sino alla pace di Vestfalia del 1648, passa ora in potere dei Francesi, ora degli Spagnuoli; e questi ultimi vi atterrarono il castello, che poscia viene riedificato dal duca Carlo nel 1663. Negli anni 1630 e 1631 venne la città spopolata dalla peste.

Nella guerra per la successione di Spagna, spodestato il duca di Mantova, Acqui passa nel 1708 con tutto il rimanente del Monferrato al duca di Savoia Vittorio Amedeo II, in esecuzione del trattato del 1703 confermato dal trattato di Utrecht.

Scoppiata verso il 1734 la guerra per la successione d'Austria, essendosi Carlo Emanuele III alleato a questa contro Francia e Spagna, Acqui è occupata dalle milizie delle due nazioni.

L'Infante di Spagna, lasciata la Riviera ligure nel mese di giugno del 1745, penetra per la valle della Bormida nel Monferrato, e fa tosto occupare la città dal tenente generale Chevert con 5000 fanti e 2000 cavalli; ma il castello, difeso dal vecchio capitano Valfrè con circa 200 uomini, non si arrende se non dopo valorosa resistenza.

Il giorno dopo entrano in Acqui col rimanente dell'esercito Don Filippo, il maresciallo Millebois, e il comandante in capo dell'esercito spagnuolo Bonaventura De Gages.

Ma il 12 marzo del 1746 i francesi, fatti consapevoli dei prosperi successi del generale Lentrum su Asti ed Alessandria, abbandonano la città e però v'entra la sera stessa il piemontese Solaro.

Il 27 aprile seguente, dopo la battaglia di Tidone, i Galli-spani ritornano ad occupare la città per uscirne il 17 maggio,