

402561

PATENTE DE INVENCION

Casa 100-3503/I.

3700/RA/PH.

---



Int. Cl.: 607b // A61k

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA  
AMINOPIRIDACINA.

---

*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

---

Esta invención se relaciona con un procedimiento  
para la preparación de derivados de aminopiridacina.

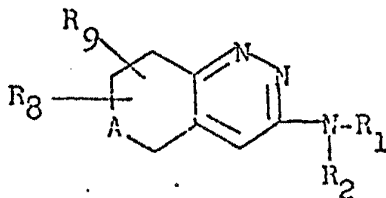
De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos  
compuestos de fórmula I,

402561

- 2 -



100-3503/L



I

en donde

$R_1$  es amino,

$R_2$  es hidrógeno o metilo,

A es un grupo  $-(CH_2)_n-$ ,

5 en donde n es 0 ó un número entero de 1 a 7, o

un grupo  $>N-CO-R_5$ ,

en donde

$R_5$  es alquilo o alquenido de 1 a 16 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, 1-adamantilo, o

10 un grupo  $-(CH_2)_m-R_6$ ,

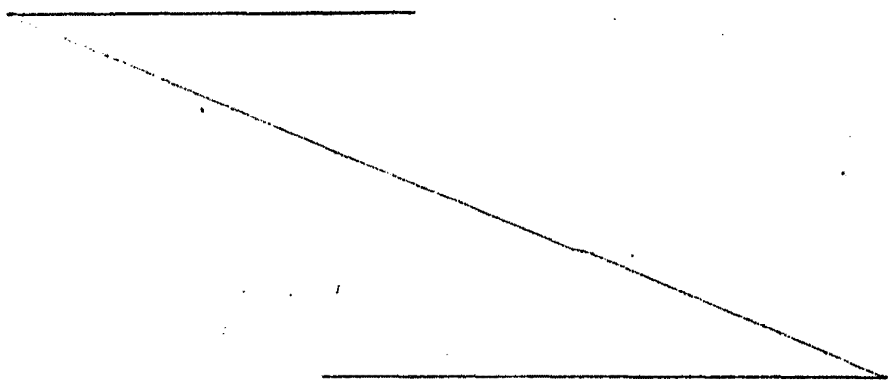
en donde

m es 0 ó un número entero de 1 a 4, y

$R_6$  es fenilo; fenilo monosustituido por flúor, cloro,

bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

15 alquilmercapto de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo;



402561

- 3 -



100-3503/I

fenilo sustituido por dos o tres sustituyentes del grupo cloro; alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; difenilmetilo, cuyos anillos fenilo pueden estar monosustituídos por flúor, cloro, bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; o naftilo,

5

o un grupo  $-OR_7$ ,

en donde

10

$R_7$  es alquilo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo, fenilalquilo o fenilalqueno que puede estar monosustituído en el anillo fenilo por cloro, alquilo, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde la cadena alquilénica o alqueniánica es de 1 a 4 átomos de carbono,

y cada una de

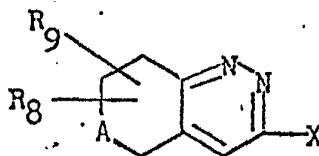
$R_8$  y  $R_9$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15

y sales de adición de ácido de los mismos.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo mediante procedimientos caracterizados porque

se reacciona un compuesto de fórmula IIa,

IIa

402561



- 4 -

100-3503/I

en donde  $R_8$ ,  $R_9$  y A tienen los significados arriba indicados, y

X es cloro, bromo, mercapto, o

un grupo  $-SR_{10}$ ,

5

en donde  $R_{10}$  es bencilo o alquilo de

1 a 4 átomos de carbono,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde  $R_2$  tiene el significado arriba indicado,

y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se convierte

10

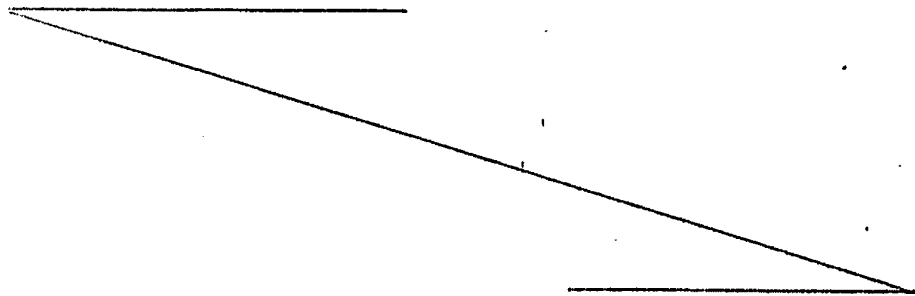
el compuesto resultante de fórmula I en dicha sal.

Cuando A significa una cadena alquilénica, ésta preferentemente es de 2 ó 3 átomos de carbono y especialmente es propileno.

Cuando  $R_8$  y  $R_9$  son radicales alquilo, éstos significan especialmente metilo o butilo terc.

15

Cuando  $R_5$  es alquilo o alquenilo, los radicales alquilo preferentemente contienen 1 a 7, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, y los radicales alquenilo preferentemente contienen 3 a 6, especialmente 3 átomos de carbono. Cuando  $R_5$  es cicloalquilo, éste preferentemente es de 4 a 6 átomos de carbono.



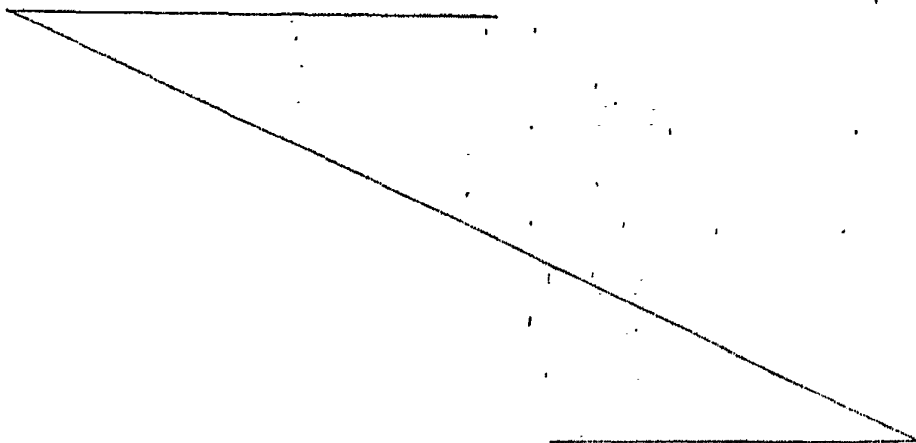


402561

Cuando  $R_5$  es fenilalquilo, la cadena alquilénica del mismo preferentemente contiene 1 a 3, especialmente 1 átomo de carbono. Sin embargo,  $R_5$  preferentemente es un radical  $-OR_7$ , o un radical fenilo o difenilo que puede estar sustituido y especialmente es un radical fenilo que puede estar sustituido. Cuando un grupo fenilo en el sustituyente  $R_5$  está sustituido por un radical alquilo o alcoxi, estos radicales preferentemente contienen 1 ó 2 átomos de carbono.

Cuando  $R_7$  es un radical alquilo o alqueno, éste preferentemente contiene 2 ó 3 átomos de carbono. Cuando  $R_7$  es fenilalquilo, la cadena alquilénica del mismo preferentemente contiene 1 a 3 átomos de carbono. Cuando un anillo fenílico en el sustituyente  $R_7$  está sustituido por un radical alquilo o alcoxi, estos radicales preferentemente contienen 1 ó 2 átomos de carbono.

La variante del procedimiento se efectúa preferentemente reaccionando un compuesto de fórmula  $IIa$ , ya sea con un exceso de un compuesto de fórmula III, p.ej. de 5 a 10 moléculas-gramo de un compuesto de fórmula III por cada molécula-gramo de un compuesto de fórmula  $IIa$ , o en presencia de otro agente básico capaz de ligar



402561

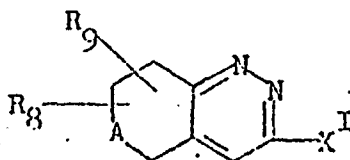
- 6 -



100-3503/I

un ácido que pueda resultar durante la reacción, p.ej. una amina terciaria, o un carbonato o hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, preferentemente polar, p.ej. un alcohol inferior tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éter cíclico o de cadena abierta tal como dioxano, éter dimetilico de dietileno-glicol o tetrahidrofurano. También puede usarse como disolvente un exceso de un compuesto de fórmula III.

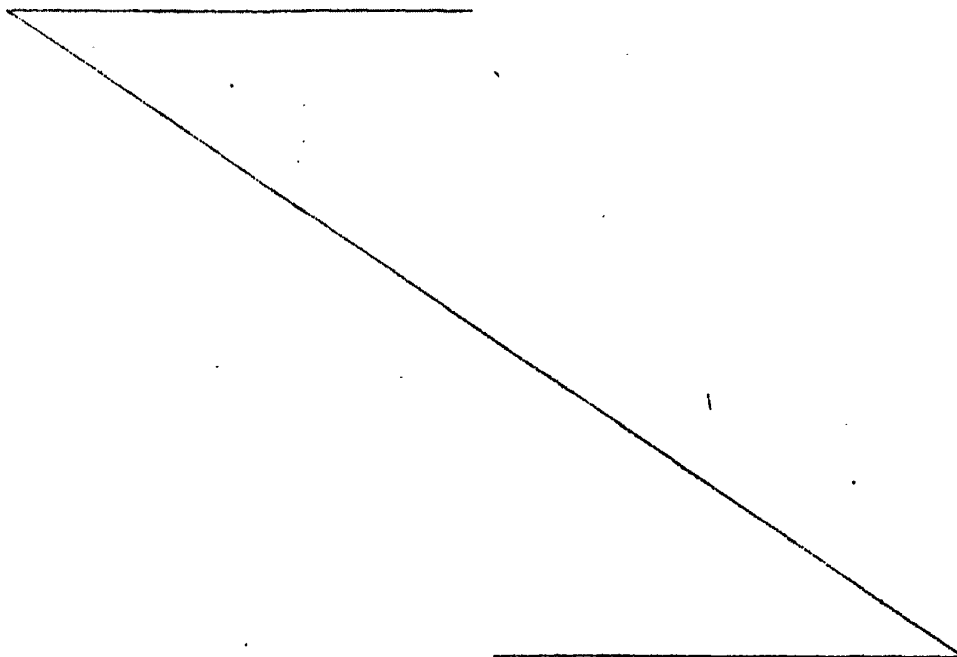
Cuando se usa un compuesto de fórmula IIb,



IIb

10

en donde  $R_8$ ,  $R_9$  y A tienen los significados arriba indicados, y  $X^I$  es cloro, bromo o mercapto,



402561

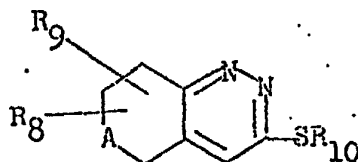
- 7 -



100-3503 / I

la reacción puede efectuarse, p.ej., calentando un compuesto de fórmula IIb en hidrato de hidracina o metilhidracina, facultativamente con la adición de uno de los disolventes y/o agentes de condensación básicos arriba indicados, a presión normal, a una temperatura de aprox. 20 a aprox. 150°C, preferentemente a una temperatura de 80 a 120°C, o a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, y bajo tales condiciones el tiempo de reacción es de 1 a 20 horas.

Cuando se usa un compuesto de fórmula IIc,



10 en donde  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  y A tienen los significados arriba indicados,

la reacción se efectúa preferentemente con un exceso de hidrato de hidracina o metilhidracina, facultativamente con la adición de uno de los disolventes y/o agentes de condensación básicos arriba indicados, en un autoclave, a una temperatura de 80 a 150°C.

15

402561<sup>8</sup> -

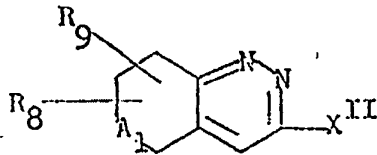
100-3503 / I



Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse de acuerdo con métodos conocidos; las bases libres pueden convertirse en sales de adición de ácido, y las sales de adición de ácido en bases libres en la forma convencional.

Los materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

i) Un compuesto de fórmula II<sub>d</sub>,



en donde  $A_1$  es un grupo  $-(CH_2)_n-$ ,

en donde  $n$  tiene el significado arriba indicado,

el grupo imino, o

un grupo  $>N-COOR_7^I$ ,

en donde

$R_7^I$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

fenilo o fenilalquilo que puede estar monosustituido en el anillo fenílico por cloro, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde la cadena alquilénica es de 1 a 4 átomos de carbono,

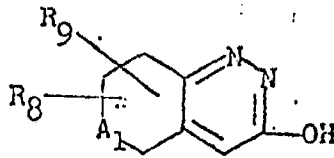
10

15

402561

$R_8$  y  $R_9$  tienen los significados arriba indicados,  
y  $X^{II}$  es cloro o bromo,

puede obtenerse calentando un compuesto de fórmula IIe,



IIe

en donde  $A_1$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados

arriba indicados,

con un agente de bromación o cloración adecuado, p.ej.

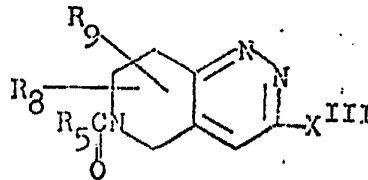
oxicloruro de fósforo, tricloruro o pentacloruro de fósforo,

u oxibromuro de fósforo, preferentemente hasta una temperatura

de aprox. 100°C o hasta la temperatura de ebullición de la

mezcla de la reacción.

ii) Un compuesto de fórmula IIIf,



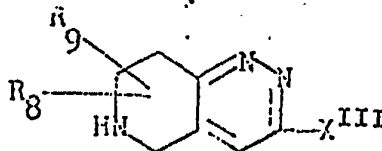
IIIf

en donde  $R_5$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados

arriba indicados, y

$X^{III}$  es cloro, bromo, hidroxilo o mercapto,

puede obtenerse reaccionando un compuesto de fórmula IIg,



IIg

402561

- 10 -

100-3503/I

en donde  $R_8$ ,  $R_9$  y  $X^{III}$  tienen los significados  
arriba indicados,

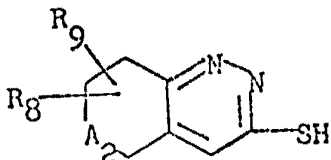
con un compuesto de fórmula V,



en donde  $R_5$  tiene el significado arriba indicado,

5 en un disolvente inerte, p.ej. un hidrocarburo clorado tal como  
cloroformo o cloruro de etileno, en presencia de un agente  
ligador de ácidos, p.ej. un carbonato de metal alcalino o una  
amina terciaria tal como trietilamina, y cuando  $X^{III}$  es hidroxilo  
o mercapto, el éster fenólico o tiofenólico resultante como  
10 producto lateral se saponifica bajo condiciones débilmente  
alcalinas o ácidas.

iii) Un compuesto de fórmula IIh,



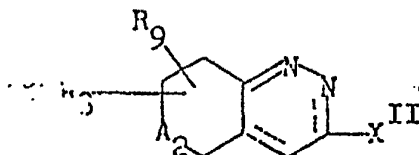
IIh

en donde  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados  
arriba indicados, y

15

$A_2$  significa A o imino,

puede obtenerse, p.ej., reaccionando un compuesto de fórmula III,



III

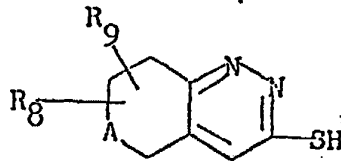
en donde  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $A_2$  y  $X^{II}$  tienen los significados  
arriba indicados,



con tiourea o, si se desea, con sulfuro de sodio. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico polar, p.ej. un alcohol inferior tal como etanol o dimetilformamida, a una temperatura de aprox. 30 a aprox. 100°C. Los tiempos de reacción adecuados son de aprox. media hora a 4 horas.

5

iv) Un compuesto de fórmula IIc puede obtenerse, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula IIj,



IIj

en donde  $R_8$ ,  $R_9$  y A tienen los significados arriba indicados,

10

con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde  $R_{10}$  y  $X^{II}$  tienen los significados arriba indicados,

en presencia de un agente ligador de ácidos, p.ej. un carbonato alcalinotérreo o un hidróxido o carbonato alcalino, p.ej.

15

carbonato de potasio. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico polar con buena capacidad de disolución para el compuesto de fórmula IIj, p.ej. en dimetilformamida.

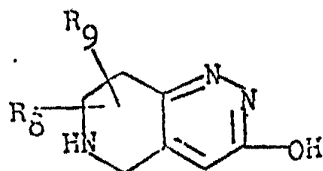
v) Un compuesto de fórmula IIk,

402561

- 12 -

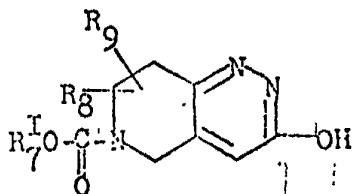


100-3503/I



IIk

en donde  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados arriba indicados, puede producirse, p.ej., disociando el grupo  $R_7^I\text{-CO-}$  en un compuesto de fórmula III,



III

en donde  $R_7^I$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados

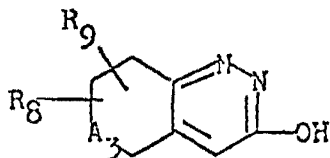
5

arriba indicados,

con un ácido, p.ej. mediante calentamiento durante varias horas en un medio ácido, p.ej. en ácido clorhídrico, o con un álcali, p.ej. mediante calentamiento con un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio, en un alcohol de punto de ebullición más alto, tal como n-butanol.

10

vi) Un compuesto de fórmula IIIm,



IIIm

en donde  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados arriba indicados,

y  $A_3$  es un grupo  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,

en donde  $n$  tiene el significado

arriba indicado, o

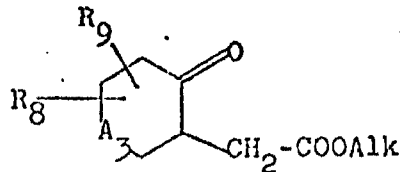
15

un grupo  $N-COOR_7^I$ ,

en donde  $R_7^I$  tiene el significado

arriba indicado,

puede obtenerse, p.ej., ciclizando un compuesto de fórmula VII,



VII

5 en donde  $A_3$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados

arriba indicados, y

Alk es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en un disolvente inerte, p.ej. un alcohol inferior tal como

etanol, en presencia de por lo menos una cantidad equivalente

10 de ácido acético glacial, con hidrato de hidracina o una sal de

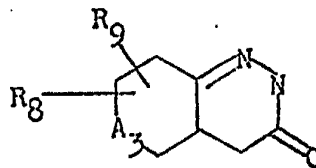
hidracina. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 70 a

110°C, preferentemente la temperatura de ebullición de la mezcla

de la reacción. La reacción puede efectuarse convenientemente

bajo una atmósfera de gas inerte.

15 El compuesto resultante de fórmula VIII,



VIII

en donde  $A_3$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados arriba indicados,

se oxida, preferentemente con bromo, usando un hidrocarburo halogenado

tal como cloroformo o cloruro de etileno como disolvente.

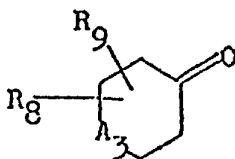


402561

- 14 -

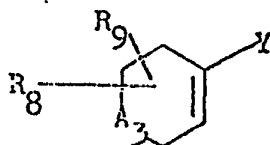
100-3503/I

Un compuesto de fórmula VII puede obtenerse reaccionando un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde  $A_3$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados arriba indicados, con una amina secundaria, preferentemente una amina cíclica tal como pirrolidina, morfolina o piperidina, preferentemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo aromático tal como benceno, si se desea con la adición de un catalizador, p.ej. ácido p-toluenosulfónico o un tamiz molecular, a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, para obtener una enamina de fórmula X,



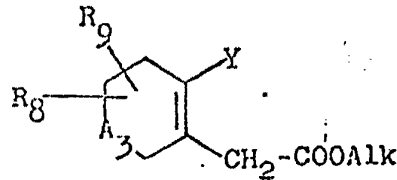
X

en donde  $A_3$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados arriba indicados, e Y es un grupo amino secundario, y añadiéndole a esta enamina, a temperatura ambiente, un éster alquílico del ácido bromoacético en presencia de un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo aromático tal como benceno, un haluro de hidrocarburo tal como cloroformo, o un éter, o dimetilformamida, calentando la mezcla de la reacción durante varias horas, preferentemente hasta el punto de ebullición, y

402561



disociando nuevamente el grupo enamina en el producto de reacción resultante de fórmula XI,



XI

en donde  $A_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e Y tienen los significados arriba indicados, y Alk es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 mediante calentamiento con agua, si se desea con la adición de una lejía diluída, solución de amoníaco o ácido mineral diluído.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

10 Los compuestos de fórmula I o sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Estos compuestos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

15 Así, los compuestos de fórmula I exhiben propiedades antihipertensivas, demostradas, p.ej., mediante ensayos en la rata de Grollmann hipertónica [método de acuerdo con A.Grollmann, Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 57, 104 (1944)]. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes antihipertensivos. Para el uso arriba indicado, las dosis que se usen variarán naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de aplicación y la condición que se va a tratar. La dosificación diaria indicada fluctúa entre

20

402561

- 16 -



100-3503/I

5 y 700 mg, aplicados convenientemente 2 a 4 veces por día en forma de dosis única, en la que la cantidad del compuesto de fórmula I fluctúa de 1,2 a 350 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

5 Los siguientes son compuestos particularmente interesantes:

6-benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina,  
éster silícico  
del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacina-  
carboxílico,

10 y 3-hidracino-5,6,7,8,9,10-  
hexahidrocicloocta[c]piridacina.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

15 Tales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las bases libres y se preparan fácilmente en la forma convencional. Tales formas de sal adecuadas incluyen las sales de ácido orgánico, tales como el fumarato, tartrato y bencenosulfonato, y las sales de ácido mineral, tales como el clorhidrato, bromhidrato y sulfato.

20 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Una forma farmacéutica adecuada es una cápsula.

25 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

402561



402561 - 17 -

100-3503/1

EJEMPLO 1: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidrocinnolina

Una mezcla de 20,2 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-  
cinnolina y 100 cc de hidrato de hidracina en 50 cc de etanol  
absoluto se calienta a una temperatura del baño de 110° durante  
5 17 horas y media con agitación. Después de enfriar la mezcla de  
la reacción, ésta se concentra casi completamente, después de lo  
cual cristaliza el compuesto del título como base libre al enfriar  
con hielo. P.F. 134-138° de dimetoxietano/éter.

5,5 g del compuesto del título se hierven en 150 cc de  
10 etanol absoluto con 7 g de ácido fumárico. Después de la filtración  
y enfriamiento de la mezcla de la reacción, cristaliza el fumarato  
de 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidrocinnolina, amarillo.  
P.F. 159-161° (descomp.).

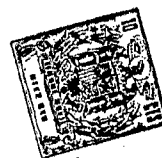
EJEMPLO 2: 3-Hidracino-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]  
15 piridacina

11,7 g de 3-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]  
piridacina y 60 cc de hidrato de hidracina se reaccionan de  
acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La solución  
de color naranja se concentra completamente, y el compuesto del  
20 título, bruto, cristalino resultante se lava con agua.  
P.F. 145-148° (descomp., de etanol absoluto).

EJEMPLO 3: 5,6,7,8,9,10-Hexahidro-3-(1-metilhidracino)cicloocta  
25 [c]piridacina

Una suspensión de 9,8 g de 3-cloro-5,6,7,8,9,10-  
hexahidrocicloocta[c]piridacina en 50 cc de metilhidracina

402561



se agita en un baño de aceite de 45° durante 24 horas. El material se disuelve completamente durante el calentamiento. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se evapora hasta sequedad, y el compuesto del título, bruto, cristalino se recrystaliza 2 veces de éter. El compuesto del título tiene un P.F. de 78-79° (descomp.).

EJEMPLO 4: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-metilcinnolina

Una suspensión de 9,1 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-metilcinnolina en 100 cc de hidrato de hidracina se agita vigorosamente en un baño de aceite de 110° durante 6 horas. El material inicial funde al ser calentado y forma un charco aceitoso. Después de enfriar con hielo, precipita la 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-metilcinnolina bruta. Esta se disuelve en cloroformo, la solución se seca con sulfato de sodio y se concentra en vacío. 9 g de la base bruta se disuelven con 5,8 g de ácido fumárico en 50 cc de metanol en un baño de maría. Después de enfriar con hielo, cristaliza el trisfumarato de bis(3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-metilcinnolina) con un P.F. de 156-158° (descomp.).

El material inicial puede producirse como sigue:

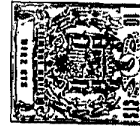
- a) Una mezcla de 112,1 g de 4-metilciclohexanona y 106,7 g de pirrolidina en 1,0 litro de benceno se calienta hasta ebullición al reflujo durante 2 horas, y el agua resultante es separada continuamente azeotrópicamente. La mezcla se concentra, y el 4-metil-1-pirrolidinilciclohexeno(1), bruto, obtenido como aceite amarillo, se usa en la etapa siguiente.

402561



- b) Una mezcla de 171,2 g de 4-metil-1-pirrolidinilciclohexeno(1) y 200,4 g de éster etílico del ácido bromoacético en 1,5 litros de benceno se calienta al reflujo con agitación durante 20 horas. Se le añaden 750 cc de agua a la mezcla, y ésta se calienta nuevamente hasta ebullición al reflujo durante tres horas, añadiéndose 250 cc de una solución acuosa de amoníaco al 10 % después de 1 hora. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El éster etílico del ácido 4-metilciclohexanon-2-acético, bruto, se usa como tal en la etapa siguiente.
- c) 200,1 g de éster etílico del ácido 4-metilciclohexanon-2-acético y 50 g de hidrato de hidracina se agitan al reflujo en 600 cc de etanol absoluto y 100 cc de ácido acético glacial en una corriente de nitrógeno durante 5 horas. La solución oscura se concentra completamente en vacío y a continuación se divide entre cloroformo y una solución acuosa de sosa cáustica al 10 %. Después de concentrar la fase orgánica en vacío, se obtiene 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-6-metil-3-cinnolinona bruta en forma de aceite, el que cristaliza al añadirsele 1,2 litros de éter. P.F. 116-118° de etilacetato.
- d) Una mezcla de 35,6 g de bromo en 75 cc de cloroformo se añade por gotas a una solución hirviente de 39 g de 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-6-metil-3-cinnolinona en 200 cc de cloroformo en el transcurso de 1 hora, y la mezcla se agita durante 1 hora más a la misma temperatura. El bromhidrato del producto de la

402561



- reacción, que resulta después de enfriar con hielo, se recoge en 150 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco, y después de un corto tiempo de acción, se separa la 5,6,7,8-tetrahidro-3-hidroxi-6-metilcinnolina insoluble mediante filtración.
- 5 P.F. 193-195° (descomp., de acetonitrilo).
- e) 27,5 g de 5,6,7,8-tetrahidro-3-hidroxi-6-metilcinnolina se suspenden en 120 cc de oxicloriguro de fósforo, y la suspensión se calienta hasta ebullición con agitación. La solución resultante se agita durante 1 hora al punto de ebullición y luego se concentra hasta un aceite en vacío. A este aceite se le añaden
- 10 150 cc de hielo/agua y 40 cc de solución concentrada de amoníaco, y la mezcla se extrae 2 veces con un total de 300 cc de cloroformo. La fase de cloroformo se concentra en vacío, y la 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-metilcinnolina se separa del
- 15 aceite semicristalino resultante mediante disolución con n-hexano mientras se calienta. P.F. 65-67° (descomp.).

EJEMPLO 5: 3-Hidracino-6,7,8,9-tetrahidro(5H)ciclohepta[c] piridacina

Una suspensión de 13,7 g de 3-cloro-6,7,8,9-tetra-

20 hidro(5H)ciclohepta[c]piridacina en 100 cc de hidrato de hidracina se agita en un baño de aceite de 90° durante 12 horas, añadiéndose 30 cc de dioxano después de 2 horas y media. La mezcla se concentra hasta un aceite rojo, éste se recoge en 300 cc de cloroformo, se separa una pequeña cantidad de una segunda capa, y la solución de

25 cloroformo se concentra en vacío. El residuo semicristalino se



402561

convierte inmediatamente en el dihidroclorhidrato cristalino del compuesto del título con ácido clorhídrico en isopropanol.

P.F. 225-228° (descomp., de etanol al 95 %).

El material inicial puede producirse como sigue:

- 5 a) 1-Pirrolidinilciclohepteno(1): Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), a partir de 112,2 g de cicloheptanona y 106,7 g de pirrolidina en 300 cc de benceno y 2 g de ácido p-toluenosulfónico. Tiempo de reacción 96 horas. El producto bruto aceitoso se usa para la reacción siguiente sin purificación.
- 10 b) Ester etílico del ácido cicloheptanon-2-acético: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b), a partir de 291,5 g de 1-pirrolidinilciclohepteno(1) bruto y 400,4 g de éster etílico del ácido bromoacético. Tiempo de reacción
- 15 24 horas. El producto bruto se purifica mediante destilación en vacío de bomba de agua. P.E. 143-159° a 14 mm de Hg.
- c) 2,3,4,4a,6,7,8,9-Octahidro(5H)ciclohepta[c]piridacina(3): Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c), a partir de 49,5 g de éster etílico del ácido cicloheptanon-
- 20 2-acético y 12,5 g de hidrato de hidracina. Tiempo de reacción 4 horas. La solución amarilla se concentra en vacío, y el producto bruto, aceitoso, resultante se cristaliza de 200 cc de éter. P.F. 108-109° de etanol al 95 %.
- d) 6,7,8,9-Tetrahidro(5H)-3-hidroxiciclohepta[c]piridacina: Producida
- 25 en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 d), a partir de



402561 - 22 -

100-3503/I

27,1 g de 2,3,4,4a,6,7,8,9-octahidro(5H)ciclohepta[c]piridacina(3) y 26,1 g de bromo. P.F. 200-203° (descomp., de etanol al 95 %).

e) 3-Cloro-6,7,8,9-tetrahidro(5H)ciclohepta[c]piridacina: Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e), a partir de 21,6 g de 6,7,8,9-tetrahidro(5H)-3-hidroxiciclohepta[c]piridacina y 120 cc de oxiclورو de fósforo. P.F. 74-75° (descomp., de n-hexano).

EJEMPLO 6: 6-Butil terc.-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidrocinnolina

Una suspensión de 13,8 g de 6-butil terc.-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidrocinnolina en 100 cc de hidrato de hidracina se agita en un baño de aceite de 100° durante 23 horas, añadiéndose 20 cc de tetrahidrofurano después de 1 hora. La mezcla se sigue elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 4, y el compuesto del título, aceitoso y bruto, resultante se disuelve en 40 cc de etanol absoluto, y a la solución se le añade ácido clorhídrico en etanol hasta que se obtiene una reacción ácida. El clorhidrato que cristaliza se tritura con 100 cc de amoníaco concentrado, el compuesto del título insoluble se separa mediante filtración y tiene un P.F. de 72-73° (descomp.).

El material inicial puede producirse como sigue:

a) 4-Butil terc.-1-pirrolidinil-ciclohexeno(1): Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), a partir de 154,2 g de 4-butil terc.-ciclohexanona y 106,5 g de pirrolidina. El compuesto bruto obtenido como aceite amarillo se usa para la reacción siguiente sin purificación.



402561

- 23 -

100-3503/1

- 5 b) Ester etílico del ácido 4-butil terc.-ciclohexanon-2-acético:  
Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b), a  
partir de 232 g de 4-butil terc.-1-pirrolidinilciclohexeno(1)  
bruto y 200,4 g de éster etílico del ácido bromoacético. El  
compuesto bruto se usa para la reacción siguiente sin purifi-  
cación.
- 10 c) 4-Butil terc.-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-cinnolinona: Produ-  
cida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c), a partir  
de 251,2 g de éster etílico del ácido 4-butil terc.-ciclo-  
hexanon-2-acético bruto y 50 g de hidrato de hidracina.  
P.F. 161-164° (descomp., de acetonitrilo).
- 15 d) 4-Butil terc.-5,6,7,8-tetrahidro-3-hidrocinnolina: Producida  
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 d), a partir de  
31,7 g de 4-butil terc.-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-  
cinnolinona y 24 g de bromo. Tiempo de reacción 90 minutos.  
P.F. 220-223° (descomp., de acetonitrilo).
- 20 e) 6-Butil terc.-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidrocinnolina: Producida  
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e), a partir de  
14,1 g de 4-butil terc.-5,6,7,8-tetrahidro-3-hidroxicinnolina  
y 125 cc de oxiclورو de fósforo. P.F. 96-97° (descomp.,  
de n-hexano).

EJEMPLO 7: 3-Hidracino-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-  
decahidrociclododeca[c]piridacina

25 9,9 . . . 3-cloro-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-decahidro-  
ciclododeca[c]piridacina y 200 cc de hidrato de hidracina se



402561

- 24 -

100-3503/1

calientan en un autoclave en un baño de aceite de 130° durante 16 horas y media. La solución de la reacción se enfría con hielo/sal común, y el producto bruto resultante se hierve durante un corto tiempo con 4 g de ácido fumárico en 150 cc de isopropanol.

5 El fumarato cristalino del compuesto del título se obtiene al enfriar. P.F. 173-174° (descomp., de etanol al 95 %).

El material inicial puede producirse como sigue:

- 10 a) 1-Pirrolidinilciclododeceno(1): Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), a partir de 364 g de ciclododecanona y 216 g de pirrolidina en 2,8 litros de benceno con la adición de 6 g de ácido p-toluenosulfónico. Tiempo de reacción 24 horas al punto de ebullición. La mezcla de la reacción se concentra hasta un aceite amarillo, y el material inicial inalterado se separa en un vacío de bomba de agua.
- 15 El producto bruto resultante se usa para la reacción siguiente sin purificación.
- 20 b) Ester etílico del ácido ciclododecanon-2-acético: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b), a partir de 162,3 g de 1-pirrolidinilciclododeceno(1) bruto y 139 g de éster etílico del ácido bromoacético. Tiempo de reacción 17 horas. El producto bruto se usa para la reacción siguiente sin purificación.
- 25 c) 2,3,4,4a,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-Tetradecahidrociclododeca[c]piridacina(5): Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c), a partir de 205 g de éster etílico del ácido



ciclo  
/dodecanon-2-acético bruto y 35 g de hidrato de hidracina. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se enfría con hielo, y el producto bruto resultante se usa como tal para la reacción siguiente.

- 5 d) 5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-Decahidro-3-hidrox ciclododeca [c] piridacina: Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 d), a partir de 60 g de 2,3,4,4a,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14-tetradecahidrociclododeca [c]piridacina(3) y 40,6 g de bromo. P.F. 188-189° (descomp., de isopropanol). El brom-  
10 hidrato tiene un P.F. de 195-198° de etanol/éter.
- e) 3-Cloro-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-decahidrociclododeca [c] piridacina: Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e), a partir de 26 g de 5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-  
15 decahidro-3-hidrox ciclododeca [c]piridacina y 100 cc de oxiclорuro de fósforo. P.F. 126-128° (descomp., de isopropanol).

EJEMPLO 8: 6-Benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido  
[4,3-c]piridacina

Una suspensión de 21,6 g de 6-benzoil-3-cloro-  
5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, en 80 cc de hidrato de  
20 hidracina se hierve al reflujo a una temperatura del baño de aceite de 110° durante 1 hora. Después de un tiempo de reacción de aprox. 15 minutos, el material se disuelve completamente. El compuesto del título bruto que resulta después de enfriar la mezcla, se lava con una pequeña cantidad de etanol absoluto y se disuelve  
25 en 60 cc de dimetilformamida. A la solución se le añaden 60 cc de



402561

etanol absoluto, después de lo cual cristaliza el compuesto del título. P.F. 220-223° (descomp.).

El material inicial puede producirse como sigue:

- 5 a) Ester etílico del ácido 1,2,3,6-Tetrahidro-4-pirrolidinilpiridin-1-carboxílico: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), a partir de 342,6 g de 1-carbetoxi-4-piperidona y 214,0 g de pirrolidina. El producto se purifica mediante destilación en alto vacío. P.E. 144-150° a 0,03 mm de Hg.
- 10 b) Ester etílico del ácido 1-carbetoxi-4-piperidon-3-acético: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b), a partir de 1460 g de éster etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-4-pirrolidinilpiridin-1-carboxílico y 1250 g de éster etílico del ácido bromoacético. El producto bruto se purifica
- 15 mediante destilación en vacío. P.E. 145-170° a 0,05 mm de Hg.
- c) Ester etílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacincarboxílico: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c), a partir de 514 g de éster etílico del ácido 1-carbetoxi-4-piperidon-3-acético y 100 g de
- 20 hidrato de hidracina. El producto bruto cristalino, obtenido después de concentrar la mezcla, se recrystaliza de 1 litro de etanol al 95 %. P.F. 163-166° (descomp.).
- d) 6-Carbetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona: Producida en forma análoga a la descrito en el Ejemplo 4 d),
- 25 a partir de 450,5 g de éster etílico del ácido



402561 - 27 -

100-3503/I

2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacin-  
carboxílico y 320 g de bromo. A la mezcla se le añade 1 kg de  
hielo/agua, la porción de cloroformo se separa, la fase acuosa  
ácida se extrae nuevamente con 500 cc de cloroformo. El producto  
5 bruto, semicristalino, obtenido después de concentrar la fase de  
cloroformo, se recrystaliza con 250 cc de etanol absoluto.  
P.F. 165-168° (descomp.).

e) Una solución de 223,2 g de 6-carboxi-5,6,7,8-tetrahidro-  
3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona en 1 litro de ácido clorhídrico  
10 concentrado se calienta hasta ebullición al reflujo durante  
22 horas con agitación. La mezcla se concentra en vacío, y el  
clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-3(2H)pirido[4,3-c]  
piridacinona, bruto y cristalino, resultante, que tiene un  
P.F. de 307-310° (descomp., de metanol), se suspende en  
15 0,75 litros de metanol, y a la suspensión se le añaden lenta-  
mente 0,4 litros de trietilamina. Después de agitar durante  
15 minutos y de enfriar la suspensión de color violeta, se  
obtiene la base bruta. 25 g de la base bruta se recrystalizan  
de 300 cc de metanol, se mezclan con 10 cc de amoníaco con-  
20 centrado y 40 cc de agua, con la adición de una pequeña canti-  
dad de carbón. La 5,6,7,8-tetrahidro-3(2H)pirido[4,3-c]  
piridacinona tiene un P.F. de 223-225° (descomp.).

f) 3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina: Producida  
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e), a partir de  
25 30,3 g de 5,6,7,8-tetrahidro-3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona

402561

- 28 -

100-3503 / I



y 250 cc de oxiclорuro de fósforo. La base inestable bruta se convierte en el maleato para la elaboración posterior. Esta se efectúa hirviendo 24,8 g de la base en 150 cc de metanol con 17,5 g de ácido maleico. Al enfriar la solución, se obtiene el maleato bruto, el que se recristaliza de metanol con la adición de una pequeña cantidad de carbón. El maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina tiene un P.F. de 162-164° (descomp.).

5

g) Una mezcla de 12,6 g de cloruro de benzoilo en 100 cc de cloruro de etileno se añade por gotas a una suspensión de 25,6 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina en 250 cc de cloruro de etileno y 21,8 g de trietilamina en el transcurso de 18 minutos a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas más, se le añaden 200 cc de agua, la fase orgánica se separa y se concentra hasta un aceite en vacío. Al añadirse a este aceite éter/dimetoxietano, se obtiene la 6-benzoil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina bruta. Después de recristalizar de etanol absoluto con la adición de una pequeña cantidad de carbón, el compuesto tiene un P.F. de 125-127° (descomp.).

10

15

20

EJEMPLO 9: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-toluoil) pirido[4,3-c]piridacina

13.0 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-toluoil) pirido[4,3-c]piridacina y 100 cc de hidrato de hidracina se

25



402561 - 29 -

100-3503/I

reaccionan en la forma descrita en el Ejemplo 4. Tiempo de reacción 2 horas. El trisfumarato de bis[3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-toluoi)pirido[4,3-c]piridacina] tiene un P.F. de 98-100° (descomp., de etanol al 95 %).

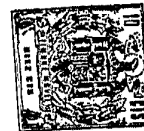
- 5 El material inicial puede producirse como sigue:  
3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-toluoi)piro[4,3-c]piridacina: Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de 28,5 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 16,9 g de cloruro de o-toluoi. Tiempo de reacción 24 horas. P.F. 123-126° (descomp., de etanol al 95 % / éter).

EJEMPLO 10: 6-Benzoi-5,6,7,8-tetrahidro-3-(1-metilhidracino)pirido[4,3-c]piridacina

- 13,7 g de 6-benzoi-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-  
15 pirido[4,3-c]piridacina en 40 cc de metilhidracina se agitan a una temperatura del baño de 50° durante 6 horas y media. El aceite resultante después de concentrar la solución de la reacción se disuelve en 200 cc de cloroformo, la solución se seca con sulfato de sodio y se concentra nuevamente hasta un aceite. Este se  
20 hierve durante un corto tiempo con 12,0 g de ácido gentísico en 100 cc de metanol en un baño de maría. Después de concentrar la solución hasta aprox. 2/3 de su volumen y de enfriar con hielo, precipita el bisgentisinato del compuesto del título.  
P.F. 166-168° (descomp., de etanol absoluto).

402561

- 30 -



100-3503/I

EJEMPLO 11: 6-(o-Clorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-  
tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

7,7 g de 3-cloro-6-(o-clorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-  
pirido[4,3-c]piridacina y 30 cc de hidrato de hidracina se agitan  
5 a una temperatura del baño de 80° durante 20 horas con la adición  
de 25 cc de isopropanol, y la mezcla se sigue elaborando en la  
forma descrita en el Ejemplo 4. La espuma de color amarillo claro,  
obtenida después de concentrar la fase de cloroformo, se disuelve en  
50 cc de etanol al 95 % y se hierve durante un corto tiempo en un  
10 baño de maría con 5,8 g de ácido fumárico. El trisfumarato de  
bis[6-(o-clorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]  
piridacina] tiene un P.F. de 144-146° (descomp., de etanol  
al 95 %).

La 3-cloro-6-(o-clorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido  
15 [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse  
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de  
28,5 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]  
piridacina y 16,9 g de cloruro de o-clorobenzoilo. P.F. 97-99°  
(descomp., de etanol al 95 %).

20 EJEMPLO 12: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(3-fenilpropionil)  
pirido[4,3-c]piridacina

8,5 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(3-fenil-  
propionil)pirido[4,3-c]piridacina y 80 cc de hidrato de hidracina  
se agitan a una temperatura del baño de 80° durante 4 horas.  
25 Después de enfriar la solución de la reacción con hielo, el

402561



- 31 -

100-3503/1

compuesto del título precipita y es recrystalizado de etanol al 95 %.

El compuesto del título tiene un P.F. de 162-165° (descomp.).

La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(3-fenilpropionil) pirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede  
5 obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de 28,6 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c] piridacina y 31,5 g de cloruro de 3-fenilpropionilo.

P.F. 134-137° de etanol al 95 %.

EJEMPLO 13: 6-(p-Butil terc.-benzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-  
10 tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

12,0 g de 6-(p-butil terc.-benzoil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 75 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 4 horas. La base cristalina, bruta, obtenida después de enfriar la mezcla con  
15 hielo, se disuelve junto con 7,2 g de ácido fumárico en 50 cc de metanol, con lo cual se obtiene el trisfumarato de bis[6-(p-butil terc.-benzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c] piridacina]. P.F. 115-118° (descomp.).

La 6-(p-butil terc.-benzoil)-3-cloro-5,6,7,8-tetra-  
20 hidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de 34,2 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c] piridacina y 25 g de cloruro de butil terc.-benzoilo.  
P.F. 157-160° (descomp., de etanol al 95 %).

402561



EJEMPLO 14: 6-(3,3-Difenilpropionil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

7,6 g de 3-cloro-6-(3,3-difenilpropionil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina en 40 cc de hidrato de hidracina y 40 cc de dioxano se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 12 horas. La mezcla se enfría con hielo, después de lo cual el compuesto del título precipita y es recristalizado de etanol/agua (proporción 6:1). El compuesto del título tiene un P.F. de 208-211° (descomp.).

La 3-cloro-6-(3,3-difenilpropionil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de 14,3 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 12,3 g de cloruro de ácido  $\beta,\beta$ -difenilpropiónico. Tiempo de reacción 24 horas. El producto bruto, aceitoso, se recoge en 100 cc de etanol absoluto, después de lo cual cristaliza. P.F. 175-178 ° (descomp., de metanol).

EJEMPLO 15: 6-(3,4-Diclorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

10,2 g de 3-cloro-6-(3,4-diclorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 60 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 80° durante 24 horas. A continuación se añaden 50 cc de isopropanol, y la mezcla se calienta durante 2 horas más. El compuesto del título, bruto, precipita al enfriar la mezcla en un baño de hielo/metanol. Este

402561

- 33 -



100-3503/I

se tritura con 50 cc. de una solución acuosa de sosa cáustica al 10 % y el material insoluble se separa mediante filtración y se recristaliza de etanol al 95 %. El compuesto del título tiene un P.F. de 202-206° (descomp.).

5                    La 3-cloro-6-(3,4-diclorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de 3,4-diclorobenzoil. P.F. 188-191°  
10 (descomp., de dimetilformamida).

EJEMPLO 16: 6-(2,6-Diclorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

10,3 g de 3-cloro-6-(2,6-diclorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 30 cc de hidrato de hidracina  
15 se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 24 horas con la adición de 40 cc de dioxano, y la mezcla se sigue elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 13. El fumarato de bis[6-(2,6-diclorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina] tiene un P.F. de 209-211° (descomp., de  
20 etanol absoluto).

La 3-cloro-6-(2,6-diclorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede producirse a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de 2,6-diclorobenzoil en forma  
25 análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g). El producto bruto,



402561

- 34 -

100-3503/1

aceitoso, se recoge en etanol absoluto, con lo cual se produce la cristalización. P.F. 181-184° (descomp., de acetonitrilo).

EJEMPLO 17: 6-(2,3-Dimetilbenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

5 10,3 g de 3-cloro-6-(2,3-dimetilbenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 50 cc de hidrato de hidracina en 80 cc de dioxano se calientan en un baño de aceite de 80°. Después de un tiempo de reacción de 60 horas, la mezcla se concentra en vacío, el residuo aceitoso se divide entre 250 cc de  
10 cloroformo y 150 cc de agua, y después de concentrar la fase de cloroformo, la base bruta, aceitosa, resultante se reacciona con ácido gentísico en la forma descrita en el Ejemplo 10. El gentisinato del compuesto del título tiene un P.F. de 176-179° (descomp.) después de recrystalizar de 150 cc de metanol y  
15 100 cc de agua.

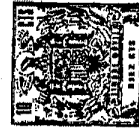
La 3-cloro-6-(2,3-dimetilbenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]  
20 piridacina y cloruro de 2,3-dimetilbenzoilo. Tiempo de reacción 64 horas. P.F. 189-192° (descomp., de etanol absoluto).

EJEMPLO 18: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(3,4,5-trimetoxibenzoil)pirido[4,3-c]piridacina

25 12,8 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(3,4,5-trimetoxibenzoil)pirido[4,3-c]piridacina y 40 cc de hidrato

402561

- 35 -



100-3503/I

de hidracina en 40 cc de dioxano se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 4 horas y media. El compuesto del título tiene un P.F. de 194-197° (descomp., de etanol absoluto/metanol 2:1).

5 La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(3,4,5-trimetoxibenzoil)pirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo. P.F. 165-168° (descomp., de etanol absoluto).

10 EJEMPLO 19: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-fenilbutiril)pirido[4,3-c]piridacina

11,8 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-fenilbutiril)pirido[4,3-c]piridacina y 60 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 50° durante 53 horas con la adición de 50 cc de dioxano. La mezcla se sigue elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 10. El gentisinato del compuesto del título tiene un P.F. de 203-205° (descomp., de metanol/agua 2:1).

20 La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-fenilbutiril)pirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de ácido fenilbutírico. P.F. 92-94° (descomp.).

402561

- 36 -

100-3503/I



EJEMPLO 20: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(p-toluoil)  
pirido[4,3-c]piridacina

12,0 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(p-toluoil)  
pirido[4,3-c]piridacina y 50 cc de hidrato de hidracina se agitan  
5 a una temperatura del baño de 100° durante 2 horas. El compuesto  
del título tiene un P.F. de 207-210° (descomp., de etanol al 95 %).

La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(p-toluoil)pirido  
[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede produ-  
cirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir  
10 de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina  
y cloruro de p-toluoilo. Tiempo de reacción 24 horas a temperatura  
ambiente. P.F. 152-153° (descomp., de etanol absoluto).

EJEMPLO 21: 6-(m-Clorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-  
tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

15 10,8 g de 3-cloro-6-(m-clorobenzoil)-5,6,7,8-tetra-  
hidropirido[4,3-c]piridacina y 50 cc de hidrato de hidracina se  
agitan a una temperatura del baño de 100° durante 4 horas con la  
adición de 25 cc de isopropanol, y la mezcla se sigue elaborando  
hasta una base bruta en la forma descrita en el Ejemplo 17, y esta  
20 base bruta se convierte en el fumarato en forma análoga a la  
descrita en el Ejemplo 4. El fumarato del compuesto del título  
tiene un P.F. de 178-180° (descomp., de etanol absoluto).

La 6-(m-clorobenzoil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-  
pirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, se  
25 obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a

402561



- 37 -

100-3503/1

partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c] piridacina y cloruro de m-clorobenzoilo. P.F. 194-197° (descomp., de metanol).

5 EJEMPLO 22: 6-(p-Bromobenzoil)-3-hidrácino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

10,2 g de 6-(p-bromobenzoil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 55 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 2 horas. El compuesto del título tiene un P.F. de 192-195° (descomp., de etanol absoluto/metanol 3:1).

15 La 6-(p-bromobenzoil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de p-bromobenzoilo. P.F. 164-167° (descomp., de etanol absoluto).

EJEMPLO 23: 3-Hidrácino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(p-metoxibenzoil)pirido[4,3-c]piridacina

20 10,5 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(p-metoxibenzoil)pirido[4,3-c]piridacina y 100 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 1 hora. El compuesto del título tiene un P.F. de 169-172° (descomp., de etanol al 95 %).

25 La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(p-metoxibenzoil)pirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse

230036

402561



en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de p-metoxibenzoilo. P.F. 163-164° de etanol al 95 %;

5 EJEMPLO 24: 6-(o-Fluorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

11,6 g de 3-cloro-6-(o-fluorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 80 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 3 horas y media. El compuesto del título tiene un P.F. de 210-213° (descomp., de etanol al 95 %/metanol 1:1).

10 La 3-cloro-6-(o-fluorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de o-fluorobenzoilo. P.F. 144-146° (descomp., de etanol al 95 %).

15 EJEMPLO 25: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-metilfenacetil)pirido[4,3-c]piridacina

20 10,0 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-metilfenacetil)pirido[4,3-c]piridacina y 35 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 30 minutos. El compuesto del título tiene un P.F. de 155-157° (descomp., de etanol absoluto).

25 La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-metilfenacetil)pirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede

402561

- 39 -

100-3503/I



obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de o-metilfenacetilo. P.F. 125-127° (descomp., de etanol al 95 %).

5 EJEMPLO 26: 6-(p-Etoxibenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

11,1 g de 6-(p-etoxibenzoil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 60 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 1 hora y 10 40 minutos. El compuesto del título tiene un P.F. de 171-173° (descomp., de etanol absoluto).

La 6-(p-etoxibenzoil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a 15 .. partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de p-etoxibenzoilo. P.F. 146-149° (descomp., de etanol al 95 %).

EJEMPLO 27: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-naftoil)pirido[4,3-c]piridacina

20 8 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-naftoil)pirido[4,3-c]piridacina y 60 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 2 horas. Después de aprox. 1 hora y 30 minutos, se observa una disolución y reprecipitación. Después de enfriar con hielo, el material sólido se separa 25 mediante filtración y se recristaliza de 200 cc de metanol.

402561



El compuesto del título tiene un P.F. de 204-207° (descomp.).

La 3-cloro-6-(2-naftoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de 2-naftoil. Tiempo de reacción 22 horas a temperatura ambiente. P.F. 167-170° (descomp., de etanol al 95 %).

EJEMPLO 28: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pivaloilpirido[4,3-c]piridacina

1.4 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pivaloilpirido[4,3-c]piridacina y 100 cc de hidrato de hidracina se hierven al reflujo a una temperatura del baño de 110° durante 1 hora y media con agitación. El compuesto del título, bruto, se recoge en 100 cc de cloroformo, se seca con sulfato de sodio, la solución de cloroformo se concentra nuevamente y se recristaliza de 20 cc de etanol absoluto. El compuesto del título tiene un P.F. de 158-160° (descomp.).

La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pivaloilpirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de ácido pivalico. Tiempo de reacción 24 horas a temperatura ambiente. P.F. 140-142° (descomp., de etanol).

EJEMPLO 29: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-miristinoilpirido[4,3-c]piridacina

25

402561



11,0 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-miristinoil-  
pirido[4,3-c]piridacina y 110 cc de hidrato de hidracina se agitan  
al reflujo a una temperatura del baño de 80° durante 26 horas con  
la adición de 10 cc de tetrahidrofurano, y la mezcla se sigue  
5 elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 28. La base bruta,  
cristalina, aún contiene un producto lateral, que puede ser  
separado mediante la producción del clorhidrato. Esta se efectúa  
disolviendo la base bruta en 100 cc de ácido clorhídrico en etanol.  
Después de un corto tiempo el clorhidrato del compuesto del título  
10 cristaliza. P.F. 210-213° (descomp., de etanol).

La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-miristinoilpirido  
[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, se produce en  
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de  
maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y  
15 cloruro de ácido mirístico. P.F. 86- 87° de etanol.

EJEMPLO 30: 6-Butiril-3-hidracino-5,6,7,8-  
tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

8,4 g de 6-butiril-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido  
[4,3-c]piridacina y 30 cc de hidrato de hidracina se agitan a una  
20 temperatura del baño de 100° durante 45 minutos, y la mezcla se sigue  
elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 4. El trisfumarafo de  
bis[6-butiril-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina]  
tiene un P.F. de 177-179° (descomp., de etanol al 95%/metanol 5:2).

La 6-butiril-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]  
25 piridacina, requerida como material inicial, puede producirse en

402561



100-3503/I

forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de ácido butírico. Tiempo de reacción 27 horas.

P.F. 130-133° de acetonitrilo.

5 EJEMPLO 31: 3-Hidracino-6-octanoil-5,6,7,8-tetrahidropirido  
[4,3-c]piridacina.

11,5 g de 3-cloro-6-octanoil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, disueltos en 50 cc de dioxano, y 30 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100°  
10 durante 16 horas, y la mezcla se sigue elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 17. El gentisinato del compuesto del título tiene un P.F. de 164-166° (descomp., de metanol).

EJEMPLO 32: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-n-propilvaleroil)pirido[4,3-c]piridacina

15 11,8 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-n-propilvaleroil)pirido[4,3-c]piridacina y 40 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 20 horas. La base bruta, que tiene un P.F. de 123-126° (descomp.), se disuelve en metanol, y se añade ácido fumárico hasta que la solución indica  
20 un pH de 4, y se hierve durante un corto tiempo. Después de enfriar con hielo cristaliza el trisfumarato de bis[3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-n-propilvaleroil)pirido[4,3-c]piridacina].  
P.F. 96-100° (descomp.).

La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-n-propilvaleroil)pirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, se produce  
25

402561

- 43 -



100-3503/I

en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de 2-n-propilvaleroilo. La fase orgánica se concentra, y el producto bruto se extrae del residuo sólido resultante con un extractor de Soxhlet, y se recristaliza de ciclohexano. P.F. 94-95°.

EJEMPLO 33: 3-Hidracino-6-hexahidrobenczoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

8,6 g de 3-cloro-6-hexahidrobenczoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 60 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 2 horas. La base bruta cristalina, obtenida al enfriar la solución de la reacción, se recristaliza de acetonitrilo con la adición de carbón vegetal, y se disuelve junto con 4 g de ácido gentsico en 80 cc de etanol absoluto con calentamiento. El gentisinato del compuesto del título cristaliza al enfriar la solución. P.F. 188-190° (descomp.).

La 3-cloro-6-hexahidrobenczoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico. P.F. 144-146° (descomp., de etanol absoluto).

EJEMPLO 34: 6-(1-Adamantonil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

8,1 g de 6-(1-adamantonil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 75 cc de hidrato de hidracina en

402561



- 44 -

100-3503/I

150 cc de dioxano se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 5 horas. La base bruta se convierte en el trisfumarato de bis[6-(1-adamantonil)-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina] con 2,8 g de ácido fumárico en una mezcla de disolventes de 50 cc de etanol absoluto y 25 cc de metanol. P.F. 140-142° (descomp.).

La 6-(1-adamantonil)-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de ácido 1-adamantanocarboxílico. P.F. 260-261° (descomp., de dimetilformamida).

EJEMPLO 35: 6-Ciclobutanocarbonil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

15 13.4 g de 3-cloro-6-ciclobutanocarbonil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 75 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 1 hora. El aceite obtenido después de concentrar la mezcla en vacío se divide entre agua y cloroformo/etanol 9:1, y la fase orgánica se sigue elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 10. El gentisinato del compuesto del título tiene un P.F. de 196-198° (descomp., de etanol al 95%/metanol 1:1).

La 3-cloro-6-ciclobutanocarbonil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de

402561



- 45 -

100-3503/I

maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico. P.F. 104-106° (descomp., de etanol absoluto).

5 EJEMPLO 36: Ester etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacinocarboxílico

113 g de éster etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacinocarboxílico y 470 cc de hidrato de hidracina se agitan al reflujo a una temperatura del baño de 110° durante 1 hora. El compuesto del título tiene un P.F. de 10  
145-147° (descomp., de etanol absoluto).

El éster etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacinocarboxílico, requerido como material inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e), a partir de 300 g de 6-carbetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-15  
3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona y 850 cc de oxiclورو de fósforo. El producto bruto se recristaliza de 700 cc de etanol absoluto. P.F. 102-105° (descomp.).

EJEMPLO 37: Ester etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-(1-metilhidracino)-6-pirido[4,3-c]piridacinocarboxílico

20 72,6 g de éster etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacinocarboxílico se calientan al reflujo en 300 cc de metilhidracina a una temperatura del baño de 110° durante 1 hora, con agitación, la mezcla se concentra, el residuo se divide entre cloroformo y agua, y después de concentrar la 25  
fase de cloroformo se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 121-123° (descomp., de dimetoxietano).

402561

- 46 -



100-3503/1

EJEMPLO 38: Ester metílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacinocarboxílico

16,5 g de éster metílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacinocarboxílico y 70 cc de hidrato de hidracina se calientan en un baño de maría durante 1 hora. El compuesto del título tiene un P.F. de 178-180° (descomp., de acetónitrilo).

El material inicial puede producirse como sigue:

- a) Una mezcla de 226,2 g de 1-metilpiperidona y 1 litro de benceno se añade por gotas a una mezcla calentada hasta 70° de 378 g de éster metílico del ácido clorofórmico y 2 litros de benceno en el transcurso de 100 minutos mientras se pasa una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. La mezcla se agita a continuación mientras se hierve al reflujo durante 4 horas y media. Después de enfriar la mezcla con hielo, se filtra con succión una pequeña cantidad de material cristalino precipitado, y se concentra el filtrado en vacío. El aceite resultante se destila en vacío de bomba de agua. La 1-carbometoxi-4-piperidona se obtiene como fracción principal a un P.E. de 128-137° a 13 mm de Hg.
- b) Ester metílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-4-pirrolidinil-piridin-1-carboxílico: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), a partir de 420 g de 1-carbometoxi-4-piperidona y 285 g de pirrolidina. El producto bruto se purifica mediante destilación en vacío. P.E. 200° a 0,01 mm de Hg.

402561

- 47 -



100-3503/I

- 5 c) Ester metílico del ácido 1-carbometoxi-4-piperidon-3-acético:  
Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b), a  
partir de 420,4 g de éster metílico del ácido 1,2,3,6-tetra-  
hidro-4-pirrolidinilpiridín-1-carboxílico y 306 g de éster  
metílico del ácido bromoacético. Tiempo de reacción 18 horas.  
El producto bruto se purifica mediante destilación en vacío.  
P.E. 220-240° a 0,2 mm de Hg.
- 10 d) Ester metílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-3-oxo-6-  
pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico: Producido en forma análoga  
a la descrita en el Ejemplo 4 c), a partir de 45,8 g de éster  
metílico del ácido 1-carbometoxi-4-piperidon-3-acético y 10 g de  
hidrato de hidracina en 400 cc de metanol absoluto y 20 cc de  
ácido acético glacial. P.F. 163-165° (descomp., de benceno).
- 15 e) 6-Carbometoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3(2H)pirido[4,3-c]piridacina:  
Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 d), a  
partir de 27,9 g de éster metílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-  
octahidro-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico y 21,1 g  
de bromo. Tiempo de reacción 3 horas. Después de enfriar, se  
le añaden a la mezcla 100 cc de hielo/agua, y el pH se ajusta a  
20 entre 3 y 4 mediante la adición de 38 cc de una solución acuosa  
de sosa cáustica al 10 %. La fase orgánica se separa y se con-  
centra en vacío hasta un producto bruto semicristalino. Después  
de recristalizar de metanol el compuesto tiene un P.F. de  
192-195° (descomp.).

402561



- 48 -

100-3503/1

f) Ester metílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido [4,3-c]piridacin-carboxílico: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e), a partir de 4,7 g de 6-carboxatoxi-5,6,7,8-tetrahidro-3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona y 20 cc de oxiclورو de fósforo. Purificación mediante extracción con ligroína. P.F. 92-94° (descomp.).

EJEMPLO 39: Ester bencílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico

19,2 g de éster bencílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, bruto y aceitoso, y 100 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 70° durante 7 horas y media, y la mezcla se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37, hasta obtenerse el compuesto del título, bruto, y este compuesto se recristaliza de acetonitrilo. P.F. 135-137° (descomp.).

El éster bencílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, requerido como material inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-c]piridacina y éster bencílico del ácido clorofórmico. El producto bruto aceitoso se usa como tal para la reacción siguiente.

EJEMPLO 40: Ester alílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico

23,4 g de éster alílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-

402561



- 49 -

100-3503/1

tetrahydro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, bruto y aceitoso, y  
150 cc de hidrato de hidracina se calientan a una temperatura del  
baño de 100° durante 4 horas, mientras se agita, con la adición de  
50 cc de dioxano. El aceite amarillo, obtenido después de concentrar  
5 la mezcla, se recoge en cloroformo y se separa del hidrato de  
hidracina precipitado. 20,6 g de la base bruta, obtenida después de  
concentrar la fase de cloroformo, se disuelven con 15,4 g de ácido  
gentísico en 150 cc de etanol absoluto mientras esté caliente. El  
gentisinato bruto del compuesto del título cristaliza después de  
10 enfriar la solución, y después de recrystalizar de metanol tiene  
un P.F. de 171-173° (descomp.).

El éster alílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahydro-  
6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, requerido como material  
inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el  
15 Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahydro-  
pirido[4,3-c]piridacina y éster alílico del ácido clorofórmico.  
El producto bruto aceitoso se usa para la reacción siguiente sin  
purificación.

20 EJEMPLO 41: Ester etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahydro-  
6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico

Una mezcla de 1,7 g de éster etílico del ácido  
3-bencilmercapto-5,6,7,8-tetrahydro-6-pirido[4,3-c]piridacin-  
carboxílico, 1,3 g de hidrato de hidracina y 10 cc de etanol al 95 %  
se calienta a una temperatura del baño de 150° en un autoclave  
25 durante 16 horas. El aceite bruto, obtenido al concentrar la solución

402561



- 50 -

100-3503/1

de la reacción en vacío, se divide entre 70 cc de cloroformo y 25 cc de una solución acuosa de sosa cáustica al 10 %. La fase orgánica se concentra y el aceite resultante se cromatografía sobre 40 g de gel de sílice. El compuesto del título se eluye con cloroformo/  
5 metanol 95:5. P.F. 145-147° (descomp.).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- a) Una solución de 12,1 g de éster etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacín-carboxílico y 4,2 g de tiourea en 200 cc de etanol absoluto se calienta al reflujo  
10 en un baño de aceite de 110° durante 2 horas con agitación. La solución de la reacción oscura se concentra completamente en vacío, y el éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-mercaptopo-6-pirido[4,3-c]piridacín-carboxílico, bruto y semicristalino, resultante se cristaliza de 200 cc de etanol al 95%.  
15 P.F. 181-183° (descomp., de etanol al 95%).
- b) Una mezcla de 13,2 g de bromuro de bencilo en 75 cc de dimetilformamida se añade por gotas en el transcurso de 2 horas a una suspensión calentada hasta 50° de 18,5 g de éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-mercaptopo-6-pirido[4,3-c]piridacín-  
20 carboxílico y 12,8 g de carbonato de potasio en 200 cc de dimetilformamida. La mezcla se agita a continuación a la misma temperatura durante 20 horas y luego se concentra completamente en vacío. El residuo se divide entre 200 cc de cloroformo y 50 cc de agua, la fase orgánica se separa y se concentra hasta  
25 un aceite oscuro en vacío. Este se cromatografía sobre una

402561



- 51 -

100-3503 / 1

columna de óxido de aluminio, y se eluye con una mezcla de benceno/éter de petróleo 2:1. El éster etílico del ácido 3-bencilmercapto-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, bruto y aceitoso, obtenido después de concentrar el producto de la elución, cristaliza de 75 cc de éter después de la adición de 25 cc de éter de petróleo. P.F. 67-68° (descomp.).

EJEMPLO 42: Ester etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico

3,8 g de éster etílico del ácido 3-etilmercapto-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico y 3,6 g de hidrato de hidracina se reaccionan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. El producto bruto, aceitoso se cristaliza de etanol/éter. El compuesto del título tiene un P.F. de 144-146° (descomp., de etanol al 95%).

El éster etílico del ácido 3-etilmercapto-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, requerido como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 41 b), a partir de éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-mercapto-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico y bromuro de etilo. P.F. 54-56° de ligroína.

EJEMPLO 43: Ester etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-(1-metilhidracino)-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico

4,8 g de éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-mercaptopirido[4,3-c]piridacin-carboxílico y 20 cc de metilhidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 1 hora.

402561



100-3503/1

- 52 -

El compuesto del título tiene un P.F. de 121-123° (descomp., de dimetoxietano).

EJEMPLO 44: 6-Benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido  
[4,3-c]piridacina

5 Una solución de 2,7 g de 6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-  
3-mercaptopirido[4,3-c]piridacina en 30 cc de hidrato de hidracina  
se agita a una temperatura del baño de 110° durante 15 minutos.  
Después de 5 minutos resulta ya un precipitado de color beige. Una  
vez finalizado el desprendimiento de gas, se enfría la mezcla con  
10 hielo y el compuesto del título precipitado se separa mediante  
filtración. El compuesto del título tiene un P.F. de 220-223°  
(descomp., de etanol absoluto).

La 6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-3-mercaptopirido[4,3-c]  
piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en  
15 forma análoga a la descrita en el Ejemplo 41 a), a partir de 27,4 g  
de 6-benzoil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y  
8,4 g de tiourea. Después de enfriar la mezcla de la reacción con  
hielo, precipita el compuesto. P.F. 225-228° (descomp., de  
ácido acético glacial).

20 EJEMPLO 45: 6-Benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido  
[4,3-c]piridacina

Una mezcla de 3,3 g de 3-etilmercapto-6-benzoil-  
5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 15 cc de hidrato de  
hidracina en 15 cc de etanol absoluto se calienta en un autoclave  
25 a una temperatura del baño de 150° durante 14 horas. Resulta una

402561



- 53 -

100-3503/I

5 presión máxima de 13 atmósferas. El aceite obtenido después de concentrar la mezcla de la reacción en vacío, se divide entre cloroformo y agua, y la fase orgánica se concentra hasta un residuo semicristalino. Después de recrystalizar de dimetilformamida, se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 220-223° (descomp.).

10 La 3-etilmercapto-6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 41 b), a partir de 34,8 g de 6-benzoil-3-mercapto-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c] piridacina y 16,8 g de bromuro de etilo. Tiempo de reacción 19 horas. La elaboración posterior se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 41 b), eluyente: benceno. P.F. 132-135° (descomp., de isopropanol/éter).

15 EJEMPLO 46: 6-Benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidropirido  
[4,3-c]piridacina

20 Una solución de 4,0 g de 3-bencilmercapto-6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 1,5 g de hidrato de hidracina en 10 cc de etanol al 95% se calienta en un autoclave a una temperatura del baño de 150° durante 16 horas. El aceite obtenido después de concentrar la mezcla de la reacción en vacío, se divide entre cloroformo y una pequeña cantidad de agua, y la fase orgánica se concentra hasta un aceite rojo. El compuesto del título se obtiene mediante cristalización de dimetilformamida. P.F. 220-223° (descomp.).

25 El fumarato del compuesto del título, con un P.F. de 188-190° (descomp.), se obtiene reaccionando el compuesto del título

402561

- 54 -



100-3503/1

con la cantidad calculada de ácido fumárico en una pequeña cantidad de etanol al 95 %.

La 3-bencilmercapto-6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 41 b), a partir de 6-benzoil-3-mercapto-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina y bromuro de bencilo. Purificación mediante cromatografía sobre óxido de aluminio, eluyente: benceno. P.F. 114-116° (descomp., de éter).

10 EJEMPLO 47: 6-Benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-3-(1-metilhidracino) pirido [4,3-c]piridacina

Una solución de 3,4 g de 6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-3-mercaptopirido [4,3-c]piridacina en 40 cc de metilhidracina se agita a una temperatura del baño de 110° durante 1 hora y media. El aceite obtenido después de concentrar la mezcla en vacío se recoge en etanol absoluto, y se añade la cantidad calculada de ácido gentísico. Después de reposar durante algún tiempo se obtiene el bisgentisinato cristalino del compuesto del título. P.F. 166-168° (descomp.).

20 EJEMPLO 48: 6-Benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-3-(1-metilhidracino) pirido [4,3-c]piridacina

2,9 g de 6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-3-metilmercaptopirido [4,3-c]piridacina y 1,5 g de metilhidracina se calientan en 20 cc de etanol al 95 %, en un autoclave a una temperatura del baño de 150° durante 18 horas, y a continuación

402561



- 55 -

100-3503/1

la mezcla se sigue elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 47. El bisgentisinato del compuesto del título tiene un P.F. de 166-168° (descomp.):

5 La 6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-3-metilmercaptopirido [4,3-c]piridacina, usada como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 41 b), a partir de 34,8 g de 6-benzoil-5,6,7,8-tetrahidro-3-mercaptopirido [4,3-c]piridacina y 21,9 g de yoduro de metilo. La elaboración posterior se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 41 b), eluyente:

10 cloroformo. P.F. 143-145° (descomp., de etanol al 95 %).

EJEMPLO 49: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-((Z)-2-metil-2-butenoil)pirido [4,3-c]piridacina

Una suspensión de 12,6 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-((Z)-2-metil-2-butenoil)pirido [4,3-c]piridacina en 50 cc de hidrato de hidracina se agita a una temperatura del baño de 15 100° durante 30 minutos, y a continuación la mezcla se sigue elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 4. El trisfumarato de bis[3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-((Z)-2-metil-2-butenoil)pirido [4,3-c]piridacina] tiene un P.F. de 159-160° (descomp., de etanol absoluto).

20

La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-((Z)-2-metil-2-butenoil)pirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina y cloruro de (Z)-2-metil-2-butenoil. P.F. 95-96°

25



(descomp., de ciclohexano).

EJEMPLO 50: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-pentenoil)  
pirido[4,3-c]piridacina

12,3 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-pentenoil)  
5 pirido[4,3-c]piridacina se agitan en 40 cc de hidrato de hidracina  
a una temperatura del baño de 90° durante 3 horas. La mezcla se  
enfria con hielo, se añaden 100 cc de cloroformo, y el exceso de  
hidracina se separa. Al concentrar la fase de cloroformo, se obtiene  
el compuesto del título bruto en forma de aceite. Este se convierte  
10 en el trisfumarato de bis[3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-  
(4-pentenoil)pirido[4,3-c]piridacina] mediante ebullición con  
4 g de ácido fumárico en 50 cc de etanol absoluto. P.F. 132-134°  
(descomp., de etanol absoluto).

La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-pentenoil)pirido  
15 [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse  
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de  
maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y  
cloruro de 4-pentenoilo. P.F. 90-92° (descomp., de tetracloruro  
de carbono).

20 EJEMPLO 51: 5,6,7,8-Tetrahidro-3-(1-metilhidracino)-6-  
(4-pentenoil)pirido[4,3-c]piridacina

12,3 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-pentenoil)  
pirido[4,3-c]piridacina y 50 cc de metilhidracina se agitan a una  
temperatura del baño de 90° durante 30 minutos. El compuesto del  
25 título bruto se obtiene en forma cristalina al enfriar la mezcla

402561



con hielo. El compuesto del título tiene un P.F. de 128-130°  
(descomp., de isopropanol).

EJEMPLO 52: Ester fenílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico

5 Una solución de 20,3 g de éster fenílico del ácido  
3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico,  
bruto y aceitoso, en 100 cc de hidrato de hidracina se agita en un  
baño de aceite de 100° durante 1 hora y media. La solución de la  
reacción se concentra en vacío y el residuo se divide entre 225 cc  
10 de cloroformo y 25 cc de agua. El compuesto del título bruto se  
obtiene en forma de residuo semicristalino al concentrar la fase  
orgánica en vacío.

El éster fenílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-  
6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, requerido como material  
15 inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el  
Ejemplo 8 g), a partir de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-  
pirido[4,3-c]piridacina y éster fenílico del ácido clorofórmico.  
El producto bruto aceitoso se usa como tal para la reacción  
siguiente.

20 EJEMPLO 53: Ester etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico

14,3 g de éster etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-  
tetrahidro-8-metil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, se agitan  
en 50 cc de hidrato de hidracina a una temperatura del baño de  
25 100° durante 2 horas y media, la mezcla se sigue elaborando en la

402561



forma descrita en el Ejemplo 17 hasta obtenerse la base bruta, y esta base se reacciona con ácido fumárico tal como se describe en el Ejemplo 4. El alcoholato de trisfumarato de bis(éster etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-6-pirido[4,3-c] piridacín-carboxílico tiene un P.F. de 171-174° (descomp., de etanol al 95 %).

El material inicial puede producirse como sigue:

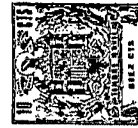
- a) Una mezcla de 25,4 g de 1,3-dimetil-4-piperidona y 250 cc de benceno absoluto se añade por gotas a una mezcla de 65,2 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 250 cc de benceno absoluto, a temperatura ambiente, en el transcurso de 30 minutos y con agitación, y la mezcla de la reacción se calienta luego hasta ebullición al reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría con hielo, una pequeña cantidad de material precipitado se filtra con succión, y el filtrado se extrae 3 veces, cada vez con 200 cc de solución acuosa de cloruro de sodio al 20 %. La fase orgánica se concentra en vacío, y la 1-carbetoxi-3-metil-4-piperidona resultante se purifica mediante destilación. P.E. 71-75° a 0,08 mm de Hg.
- b) Ester etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-3-metil-4-pirrolidinilpiridin-1-carboxílico: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), a partir de 92,2 g de 1-carbetoxi-3-metil-4-piperidona y 53,5 g de pirrolidina. El producto bruto aceitoso se usa como tal para la reacción siguiente.

402561



- 5 c) Ester etílico del ácido 1-carbetoxi-3-metil-4-piperidón-5-acético: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b), a partir de 125 g de éster etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-3-metil-4-pirrolidinilpiridin-1-carboxílico  
bruto y 83,5 g de éster etílico del ácido bromoacético. El  
producto bruto se purifica mediante destilación.  
P.E. 144-149° a 0,2 mm de Hg.
- 10 d) Ester etílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-8-metil-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c), a partir de 27,1 g de éster etílico del ácido 1-carbetoxi-3-metil-4-piperidón-5-acético y 5 g de hidrato de hidraclina. P.F. 101-103° (descomp., de éter).
- 15 e) 6-Carbetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona: Producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 d), a partir de 15,5 g de éster etílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-8-metil-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico y 10,4 g de bromo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añaden a la mezcla 100 g de  
20 hielo/agua, la fase orgánica se separa y se concentra en vacío hasta un producto bruto aceitoso, el que cristaliza después de la adición de éter. P.F. 125-127° (descomp., de éter).
- 25 f) Ester etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico: Producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e), a partir de 11,9 g

402561



- 60 -

100-3503/1

de 6-carbetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-3(2H)pirido[4,3-c] piridacinona y 50 cc de oxiclورو de fósforo. El producto bruto aceitoso se usa como tal para la reacción siguiente.

5 EJEMPLO 54: Ester etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-(1-metil-hidracino)-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico.

Una solución de 4,8 g de éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-mercapto-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico en 20 cc de metilhidracina se agita a una temperatura del baño de 100° durante 1 hora. La solución de la reacción se enfría con hielo, y el producto de la reacción precipitado se separa mediante filtra-  
10 ción. El compuesto del título tiene un P.F. de 121-123° (descomp., de dimetoxietano).

EJEMPLO 55: 3-Hidracino-6-(p-fenilbenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina

15 9,0 g de 3-cloro-6-(p-fenilbenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridacina y 55 cc de hidrato de hidracina se agitan a una temperatura del baño de 100° durante 5 horas y media. Después de enfriar la mezcla con hielo, el compuesto del título precipita y es recristalizado de 200 cc de dimetilformamida.  
20 P.F. 241-244° (descomp.).

La 3-cloro-6-(p-fenilbenzoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-c]piridacina, requerida como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 g), a partir de 28,6 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]  
25 piridacina y 21,7 g de cloruro de p-fenilbenzoilo. P.F. 159-162°

402561



- 61 -

100-3503 / I

(descomp., de etanol al 95 %).

EJEMPLO 56: 3-Hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-metilmercapto-  
benzoil)pirido[4,3-c]piridacina

23,1 g de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-metilmercapto-  
5 benzoil)pirido[4,3-c]piridacina se agitan en 100 cc de hidrato de  
hidracina a una temperatura del baño de 100° durante 2 horas, y la  
mezcla de la reacción se sigue elaborando en la forma descrita en el  
Ejemplo 17. El gentisinato del compuesto del título tiene un P.F.  
de 172-175°.

10 La 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(o-metilmercapto-  
benzoil)pirido[4,3-c]piridacina, requerida como material inicial,  
puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 g),  
a partir de 28,6 g de maleato de 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido  
[4,3-c]piridacina y 19,6 g de cloruro de o-metilmercaptobenzoilo.  
15 P.F. 120-123° (descomp., de isopropanol/metanol).

EJEMPLO 57: 3-Hidracino-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta  
[c]piridacina

Una solución de 10,1 g de 3-mercapto-5,6,7,8,9,10-  
20 hexahidrocicloocta[c]piridacina en 75 cc de hidrato de hidracina  
y 50 cc de dioxano se calienta a una temperatura del baño de 110°  
durante 24 horas con agitación. Al enfriar la mezcla de la reacción,  
precipita el compuesto del título y éste se purifica mediante  
lavado con un poco de agua y recristalización de etanol al 95 %.



El compuesto del título tiene un P.F. de 145-148° (descomp., de etanol absoluto).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

5. 59,1 g de 3-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta/c/piridacina y 25,2 g de tiourea se calientan al reflujo en 250 cc de etanol absoluto durante 20 horas con agitación. A continuación la mezcla de la reacción se concentra y se reparte entre cloroformo y agua. Después de concentrar la fase de cloroformo, se obtiene 3-mercapto-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta/c/piridacina bruta, la que se recristaliza de 250 cc de etanol absoluto con la adición de carbón. P.F. 167-170° (descomp.).

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patentes presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 6951/71 de 11 de mayo de 1971, 6952/71 de 11 de mayo de 1.971, 7679/71 de 26 de mayo de 1.971, 7683/71 de 26 de mayo de 1.971, 7848/71 de 28 de mayo de 1.971, 7849/71 de 28 de mayo de 1.971, 15120/71 de 15 de octubre de 1.971 y 15121/71 de 15 de octubre de 1.971; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA AMINOPIRI-

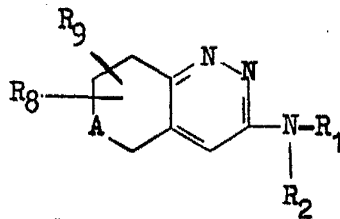
402561

- 63 -



DACINA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la aminopiridacina, de fórmula

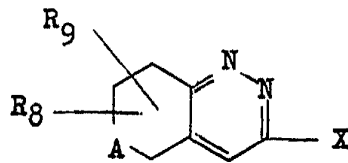


I

- 5 en donde  $R_1$  es amino,  $R_2$  es hidrógeno o metilo, A es un grupo  $-(CH_2)_n$ , en donde n es 0 ó un número entero de 1 a 7, o un grupo  $>N-CO-R_5$ , en donde  $R_5$  es alquilo o alquenido de 1 a 16 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, 1-adamantilo, o un grupo  $-(CH_2)_m-R_6$ , en donde m es 0 ó un
10. número entero de 1 a 4, y  $R_6$  es fenilo monosustituido por flúor, cloro, bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilmercapto de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo; fenilo sustituido por dos o tres sustituyentes del grupo cloro, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; difenil-
- 15 metilo, cuyos anillos fenilo pueden estar monosustituidos por fluor, cloro, bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; o naftilo, o un grupo  $-OR_7$ , en donde  $R_7$  es alquilo o alquenido de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo, fenilalquilo o fenilalquenido que puede estar monosustituido
- 20 en el anillo fenilo por cloro, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde la cadena alquilénica o alqueni-  
lénica es de 1 a 4 átomos de carbono, y cada una de  $R_8$  y  $R_9$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula IIa,

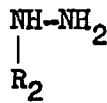
402561

- 64 -



IIa

5 en donde  $R_8$ ,  $R_9$  y A tienen los significados arriba indicados, y X es cloro, bromo, mercapto, o un grupo  $-SR_{10}$ , en donde  $R_{10}$  es bencilo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula III,



III

en donde  $R_2$  tiene el significado arriba indicado.

10 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la aminopiridacina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 64 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 SET. 1974

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
p. p. Firmador: L. Gueto Fernández