

402772



- 1 -

P.-50.958

B. 219 69
Case DN 3567 A
PBW (SDG)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de STERLING DRUG INC.

entidad norteamericana

establecida en 90 Park Avenue, Nueva York. N.Y.,

Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 1-R₁-1,4-DIHI-
DRO-3-(COOR)-4-OXO-5(6 6)-R'-7-PY-QUINOLINA"
(Clase Internacional C07d)

P-50958

402772



Esta invención se relaciona con los ácidos 1-alkil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílicos y ésteres, y con su preparación.

Los compuestos de la invención son 1-R₁-1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-PY-quinolinas, en donde R₁ es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior, R es hidrógeno, alquilo inferior ó CH₂OAc en donde Ac es alcanóilo inferior o benzóilo, R' es hidrógeno, halo, alquilo inferior o alcoxi inferior y PY es Q-1-(O)_n-4(3 ó 2) piridilo, Q-1-Q'-4(3 ó 2)-piperidilo ó 1-(alquilo inferior)-1,2-dihidro-2-oxo-4-piridilo en donde n es cero o uno, Q representa un hidrógeno o de uno a cuatro substituyentes en los átomos de carbono disponibles en el piridilo ó piperidilo que no sea vecinal al átomo de carbono de 7-quinolina seleccionada de aquellos proporcionados para la Fórmula I que se da a continuación (es decir R₂, R₃, R₅ y R₆) y Q' es hidrógeno o alquilo inferior. Los compuestos de la invención tienen propiedades antibacte-

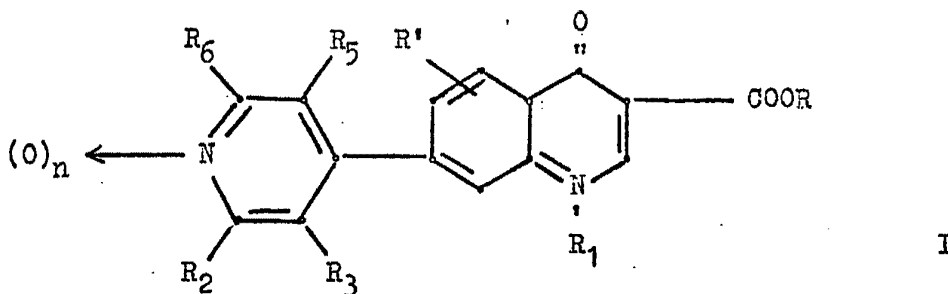
402772



- 2 -

rianas, tal y como se determina mediante los procedimientos normales de evaluación antibacteriana y por lo tanto son útiles como agentes antibacterianos.

Los compuestos preferidos de la invención son los ácidos 1,4-dihidro-1-(alquilo inferior)-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolin-carboxílicos y ésteres de la Fórmula I



en donde R_1 es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior, R es hidrógeno, alquilo inferior ó CH_2OAc en donde Ac es alcanóilo inferior o benzóilo, R' es hidrógeno o un substituyente de halo, alquilo inferior o alcoxi inferior, n es cero ó 1, y R_2 , R_3 , R_5 y R_6 cada uno se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, hidroximetilo, aminometilo, alcanoilaminometilo inferior, amino, formilo, ciano, carbamilo, carboxi y carbalcoxi inferior.

Cada uno de los términos "alquilo inferior", "alcoxi inferior" y "alcanóilo inferior" tal y como se usan en la presente y a través de la especificación y las cláusulas, v.gr.,

402772



- 3 -

tal y como se usan en la definición de R_2 , R_3 , R_5 ó R_6 de la Fórmula I, o en el caso de "alquilo inferior" en la definición de R , R_1 ó R' significa radicales de alquilo, alcoxi o alcanilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, que pueden colocarse como cadenas rectas o ramificadas, entre las cuales quedan, para fines de ilustración, pero sin limitar la generalidad de las anteriores: metilo, etilo, n-propilo, 2-butilo, isobutilo y n-hexilo para alquilo inferior; metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, isobutoxi, n-amoxi y n-hexoxi para alcoxi inferior; y formilo, acetilo, propionilo (n-propanoilo), isobutirilo (2-metil-n-propanoilo) y caproilo (n-hexanoilo) para alcanilo inferior.

El término "carbalcoxi inferior", tal y como se usa en lo que antecede, y a través de la especificación y de las cláusulas, v.gr., como se usa en la definición de R_2 , R_3 , R_5 ó R_6 de la Fórmula I, significa radicales de carboxi en donde la posición de alcoxi puede ser de cadena recta o ramificada y tiene de uno a seis átomos de carbono, tal y como se ha ilustrado mediante carbometoxi, carbetoxi, carbisopropoxi, carbo-n-propoxi, carbo-n-butoxi y carbo-n-hexoxi.

Cada uno de los términos "hidroxialquilo inferior" y "haloalquilo inferior", tal y como se usa en lo que antecede y a través de la especificación y de las cláusulas v.gr., tal y como se usa en la definición de R_1 de la Fórmula I, significa radicales de hidroxialquilo o de haloalquilo que

402772



- 4 -

tienen de dos a seis átomos de carbono que pueden colocarse como cadenas rectas o ramificadas y por lo menos dos átomos de carbono, de los cuales el hidroxilo o halo separados y el átomo de nitrógeno del anillo del anillo de quinolina, entre cuyos radicales están para los fines de ilustración pero no para limitar la generalidad de los anteriormente citados: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 5-hidroxiaminilo y 6-hidroxihexilo para hidroxialquilo inferior; y 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 3-yodopropilo, 2-cloropropilo, 4-fluobutilo, 5-yodoamilo y 6-clorohexilo parahaloalquilo inferior.

El término "halo" tal y como se usa en lo que antecede, y a través de la especificación y las cláusulas (v.gr., tal y como se usa en la definición de Q , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 ó R' de la Fórmula I o en la definición de R_1 como haloalquilo inferior, significa cloro, bromo, yodo o flúor.

Un procedimiento para producir una 1- R_1 -1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(ó 6)- R' -7-PY-quinolina, en donde R_1 es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es hidrógeno, halo, alquilo inferior o alcoxi inferior, PY es Q -1-(O) $_n$ -4(3 ó 2)-piridilo en donde n es 0 ó 1 y Q es de uno a cuatro sustituyentes que se seleccionan de aquellos proporcionados para la Fórmula II que se da a continuación, es decir designados como R_2 , R_3 , R_5 y R_6 , comprende hacer reaccionar la 1,4-dihidro-3-

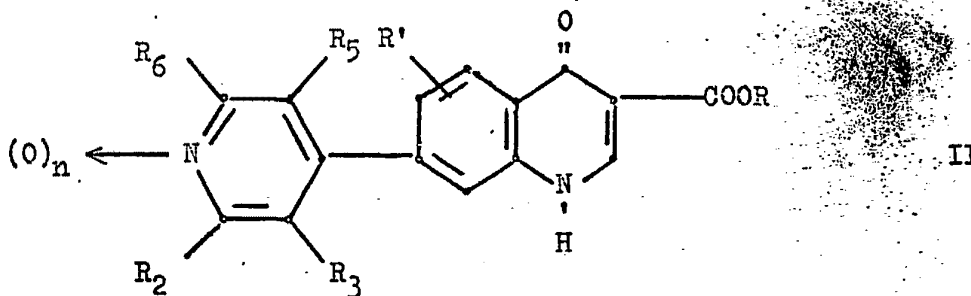
402772



- 5 -

(COOR)-4-oxo-5(6 6)-R'-7-PY-quinolina correspondiente con un agente de alquilación de alquilo inferior para proporcionar el sustituyente 1, R₁.

La preparación de los compuestos preferidos ilustrados mediante la Fórmula I anterior, comprende hacer reaccionar la 1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-7-(4-piridil)quinolina correspondiente que se ilustra mediante la fórmula II



en donde R, R', R₂, R₃, R₅, R₆ y n tienen los significados anteriormente dados para la Fórmula I (excepto que R se restringe a hidrógeno o alquilo inferior y R₂, R₃, R₅ y R₆ no incluyen aminometilo o amino), con un agente de alquilación de alquilo inferior, de preferencia un éster de alquilo inferior de un ácido fuerte, es decir, un ácido que se disocia prácticamente de manera completa en una solución acuosa.

La preparación de los compuestos de la invención en donde R₁ es hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior se lleva a cabo ya sea directamente usando un agente de alquilación substituído mediante hidroxilo o halo, o por etapas, se

POOR
QUALITY

402772



- 6 -

ilustra de la siguiente manera. Una preparación por etapas conveniente de los compuestos de 1-(hidroxialquilo) comprende hacer reaccionar la 1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(6)-R'-7-PY-quinolina con un agente de viniloxialquilación, v.gr., el haluro de viniloxialquilo, a fin de preparar el compuesto de 1-(viniloxialquilo) correspondiente, que luego se trata con un agente capaz de disociar los éteres de vinilo, por ejemplo, un agente ácido acuoso, v.gr., el ácido acético acuoso, para formar el compuesto de 1-(hidroxialquilo) correspondiente. De manera semejante, el compuesto de 1-(haloalquilo) puede prepararse halogenando el compuesto de 1-(hidroxialquilo) correspondiente, usando, por ejemplo, un haluro de acilo, v.gr., cloruro de tionilo.

Los compuestos de la invención en donde R es CH_2OAc , se preparan haciendo reaccionar el ácido 1-R₁-1,4-dihidro-4-oxo-5(6)-R'-7-PY-3-quinolincarboxílico correspondiente, en donde Ac, R, R' y PY son como se ha definido en lo que antecede, con un alcanato inferior de halometilo o benzoato de halometilo, en presencia de un aceptador de ácidos, v.gr., bicarbonato alcalino.

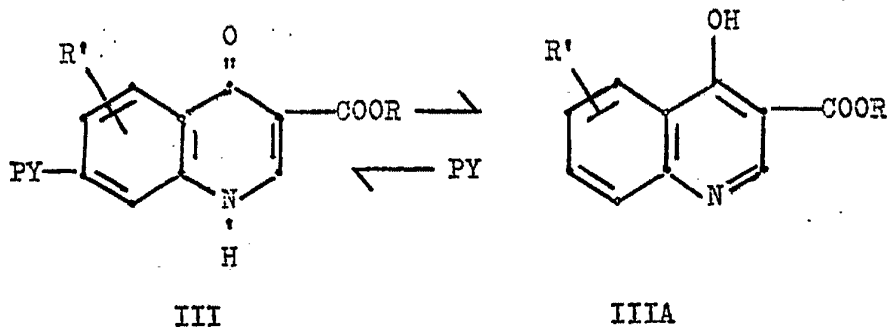
Los compuestos intermedios, es decir, la 1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(6)-R'-7-PY-quinolina, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es hidrógeno, halo, alquilo inferior, o alcoxi inferior, PY es Q-1-(o)_n-4(3 ó 2)-piridilo en donde n es 0 ó 1 y q es como se ha definido para la Fórmula

402772



- 7 -

I, pero excluyendo el aminometilo o el amino, están presentes en formas tautoméricas, es decir, tal y como se ilustra mediante la Fórmula II, por el ejemplo las 1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-7-PY-quinolinas de la fórmula III y/o las 3-(COOR)-4-hidroxi-7-PY-quinolinas de la Fórmula IIIA, que se ilustran de la siguiente manera:



en donde PY es 1-(O)_n-2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-4-piridilo, tal como se muestra anteriormente en la Fórmula II, en donde R, R', R₂, R₃, R₅, R₆ y n tienen los significados proporcionados para la Fórmula I. Las medidas de los espectros infrarrojos, en una mezcla de bromuro de potasio o en una suspensión de cloroformo o en una suspensión de aceite mineral, indican la existencia predominante como una estructura III y se ha preferido usar los nombres basados en la estructura III, aún cuando se comprenderá que quedan abarcadas cualesquiera o ambas de las estructuras.

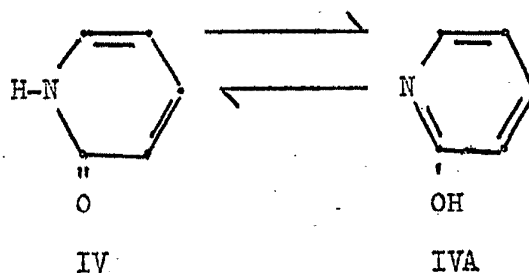
De manera semejante, los compuestos 7- $\sqrt{2}$ (ó 6)-hidroxi-4(3 ó 2)-piridilo de la invención son tautoméricos con

402772



- 8 -

los compuestos de 7-[1,2(ó 1,6)-dihidro-2(ó 6)-oxo-4(3 ó 2) piridilo] correspondientes; sin embargo, como una selección conveniente, estos compuestos se denominan en la presente como 2-hidroxipiridilo en vez de compuestos de 1,2-dihidro-2-oxopiridilo, aún cuando los últimos se supone que son la estructura predominantemente existente. Por lo tanto, tal y como se ilustra a continuación, la estructura IVA de 2-hidroxi-4-piridilo (substituyente 7), se usa de preferencia para denominar estos compuestos en vez de la estructura IV de 1,2-dihidro-2-oxo-4-piridilo, aún cuando se comprenderá que una o ambas estructuras quedan abarcadas para estos compuestos.



La preparación de las 1-R₁-1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-PY-quinolinas en donde R₁ es alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es hidrógeno, halo, alquilo inferior o alcoxi inferior, y PY es Q-1-Q'-4(3 ó 2)-piperidilo en donde Q es de uno a cuatro substituyentes que se seleccionan de aquellos que se proporcionan en lo que antecede para la Fórmula I, es decir, tales como R₂, R₃, R₅ y R₆, y Q' es hidrógeno o alquilo inferior, se preparan haciendo reaccionar los compuestos de 7-[3(3 ó 2)-piridilo] ó 7-[1-

402772

2



- 9 -

(alquilo inferior)-4-(3 ó 2)-piridinio correspondiente con hidrógeno bajo condiciones de hidrogenación catalíticas, usando el catalizador apropiado, por ejemplo óxido de platino.

La preparación de las 1-(R₁-1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(ó 6)-R'-7- \int 1-(alquilo inferior)-1,2-dihidro-2-oxo-4-piridil/quinolinas, en donde R₁ es alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y R' es hidrógeno, halo, alquilo inferior o alcoxi inferior, se preparan haciendo reaccionar los compuestos de 7- \int 1-(alquilo inferior)-3-piridinio/ correspondientes, con un agente de oxidación leve, v.gr., un ferricianuro alcalino.

Quedan también dentro del alcance de las invención, las sales catiónicas del ácido 3-carboxílico de los ácidos 1,4-dihidro-(alquilo inferior)-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-PY-3-quinolin-carboxílicos anteriormente descritos de la Fórmula I, en donde R es hidrógeno. Los tipos de sales preferidos son aquellos que tienen cationes que no aumentan la toxicidad del compuesto como un conjunto para los organismos animales. Estos tipos consisten de sales de metal alcalino, v.gr., las sales de sodio o de potasio; las sales de metal alcalinotérreo inferiores, v.gr., sales de magnesio o de calcio; y las sales de amonio o de amina orgánica, v.gr., sales de dietanolamina o de N-metil-glucamina. Aún cuando se prefieren las sales que son aceptables en la medicina, otras y todas las sales catiónicas, quedan dentro del alcance de esta invención. Todas

402772

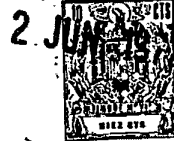


- 10 -

las citadas sales, incluyendo aquellas que tienen cationes tóxicos, son útiles para caracterizar los ácidos libres y como intermedios en la purificación de los ácidos libres. Las sales se preparan a partir de los ácidos mediante la reacción con una base catiónica.

Estos compuestos en donde n es cero, tal y como se ha ilustrado mediante los compuestos de la Fórmula I, son útiles tanto en la forma de base libre como en la forma de las sales de adición de ácido; y ambas formas quedan dentro del alcance de la invención. Las sales de adición de ácido simplemente son una forma más conveniente para usarse; y en la práctica, el uso de la forma de sal inherentemente corresponde al uso de la forma de la base. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácido incluyen de preferencia aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, sales que son aceptables en la medicina, es decir, sales cuyos aniones son relativamente inofensivos para el organismo animal en dosis medicinales de las sales, a fin de que las propiedades antibacterianas benéficas inherentes de la base libre no se deterioren mediante los efectos secundarios atribuibles a los aniones. Al llevar a la práctica esta invención, se encuentra conveniente formar las sales de hidrocioruro. Sin embargo, otras sales aceptables en la medicina apropiadas dentro del alcance de la invención son aquellas derivadas de los ácidos minerales, tales como ácido bromhídrico, ácido yod-

402772



- 11 -

hídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico y ácido sulfúrico; y los ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido quínico y semejantes, proporcionando el hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, tartrato, lactato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y quinato, respectivamente.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos usados, se preparan ya sea disolviendo la base libre en una solución acuosa o una solución de alcohol acuosa que contiene el ácido apropiado y aislando la sal, evaporando la solución o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un solvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse mediante concentración de la solución.

Aún cuando las sales aceptables en la medicina de los compuestos básicos son las preferidas, todas las sales de adición de ácido quedan dentro del alcance de esta invención. Todas las sales de adición de ácido son útiles como fuente de una forma de base libre, aún cuando la sal específica per se se desee únicamente para objetos de purificación o identificación o cuando se usa como un intermedio para preparar una sal aceptable en la medicina, mediante procedimientos de intercambio de iones.

402772

2



- 12 -

Las sales de amonio cuaternario de las 1,4-dihidro-1-(alquilo inferior)-3-(COOR)-4-oxo-5(6)-R'-7-PY-quinolinas anteriormente citadas, tal y como se ha ilustrado mediante el compuesto de la Fórmula I, son útiles para identificación adicional de los compuestos y, son asimismo útiles como intermedios. Por ejemplo, las sales de 7-[1-(alquilo inferior)-piridinio] de la Fórmula I en donde n es cero, se usan en la preparación de los análogos de 7-[1-(alquilo inferior)-piperidilo] ó 7-[1,2-dihidro-1-(alquilo inferior)-2-oxo-4-piridilo] correspondientes y la sal de 7-[1-alcoxi inferior)-piridinio] de la Fórmula I en donde n es 1, se usan en la preparación de los compuestos de 7-[2-cianopiridilo] correspondientes de la Fórmula I, en donde n es cero. Las sales de amonio cuaternario se obtienen haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de la Fórmula I, o el piridil-N-óxido del mismo con un éster de alquilo inferior, alqueno inferior o bencilo de los ácidos inorgánicos o los ácidos sulfónicos orgánicos incluyendo tales compuestos como cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de propilo, bromuro de isobutilo, cloruro de alilo, bromuro de alilo, sulfato de metilo, bencensulfonato de metilo, p-toluensulfonato de metilo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo y semejantes. Las sales de amonio cuaternario se preparan mezclando la base libre o el N-óxido de la misma y los ésteres de alquilo inferior, alqueno inferior o bencilo en

402772



- 13 -

un solvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción por ejemplo etanol, metanol, éter, acetonitrilo y semejantes. Puede usarse calentamiento para facilitar la reacción aún cuando la formación de la sal usualmente se efectúa fácilmente, a temperatura ambiente. La sal de amonio cuaternario se separa directamente o puede obtenerse mediante concentración de la solución.

El procedimiento para preparar los compuestos de la invención por lo general se lleva a cabo haciendo reaccionar la 1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-PY-quinolina intermedia, tal y como se define en lo que antecede, y como se ilustra mediante los compuestos de la Fórmula II, de preferencia con un éster de alquilo inferior, de un ácido inorgánico fuerte, o un ácido sulfónico orgánico, teniendo el éster la Fórmula R_1-An , en donde An es un anión de un ácido orgánico fuerte o un ácido sulfónico orgánico, v.gr., cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato, bencensulfonato y paratoluen-sulfonato, y R_1 tiene el significado anteriormente dado para la Fórmula I. El cloruro, bromuro o yoduro se prefiere debido a la disponibilidad rápida de los haluros de alquilo inferior requeridos; y la reacción se lleva a cabo de preferencia en presencia de un aceptador de ácidos. El aceptador de ácidos es una substancia básica de preferencia forma sub-productos libremente solubles en agua, que se separan fácilmente del producto de la reacción incluyendo por ejemplo hi-

402772



- 14 -

dróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, alcóxidos de sodio, alcóxidos de potasio, amida de sodio y semejantes. El objeto del aceptador de ácidos es absorber el haluro de hidrógeno (ó HAn) que se separa durante la reacción. La reacción puede llevarse a cabo ya sea en presencia o ausencia de un solvente apropiado, pero de preferencia en un solvente tal como alcohol inferior, acetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o una mezcla de solventes, v.gr., una mezcla de agua y un alcohol inferior. La reacción por lo general se lleva a cabo a una temperatura entre más o menos la temperatura ambiente (aproximadamente 25° C.) y 150° C., calentándose de preferencia en un baño de vapor en una mezcla agitada de dimetilformamida y carbonato de potasio anhidro.

Cuando R es alquilo inferior, es decir, cuando el intermedio es una 1,4-dihidro-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-PY-3-quinolincarboxilato de alquilo inferior, la reacción se lleva a cabo convenientemente, calentando el éster de quinolina con un éster de alquilo inferior de un ácido fuerte, de preferencia un haluro de alquilo inferior, en un solvente no acuoso, v.gr., dimetilformamida, en presencia de carbonato de potasio anhidro para rendir el 1,4-dihidro-1-(alquilo inferior)-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-PY-3-quinolincarboxilato de alquilo inferior correspondiente. Si el producto final se desea en forma de ácido, el éster de alquilo inferior se hidroliza fácilmente, calentándose

402772

- 15 -



con una solución acuosa de hidróxido de potasio o de sodio, a fin de obtener el ácido 1,4-dihidro-1-(alquilo inferior)-4-oxo-5(6 6)-R'-7-PY-3-quinolincarboxílico. Alternativamente, pero con rendimientos más bajos, el ácido 1,4-dihidro-4-oxo-*5(6 6)-R'-y-PY-3-quinolincarboxílico puede 1-alquilarse directamente, tal y como se ha descrito en lo que antecede, usando de preferencia un alcohol inferior acuoso, v.gr., etanol como el solvente, y un aceptador de ácido, v.gr., carbonato de potasio.

Los procedimientos anteriormente citados, pueden llevarse a cabo usando como el agente de alquilación en vez del éster de alquilo inferior, R₁-AN, el éster de hidroxialquilo inferior o de haloalquilo inferior correspondiente, a fin de obtener los compuestos de 1-R₁ correspondientes en donde R₁ es hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior. Alternativamente, los compuestos de 1-(hidroxialquilo inferior) y 1-(haloalquilo inferior) se preparan por etapas, tal y como se ha descrito en lo que antecede y como se ilustra a continuación en la exposición ejemplaria específica.

Los ácidos 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-quinolincarboxílicos intermedios y los ésteres de alquilo inferior de la Fórmula II se preparan mediante procedimientos generalmente conocidos, por ejemplo, haciendo primero reaccionar la 4-(3-amino-5-)R'-fenil-2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-piridina, en donde R', R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen tal como en la Fórmula I,

402772



- 16 -

pero no el amino o el aminometilo, con el etoximetilenmalonato de di-(alquilo inferior) para formar el 3-(2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-4-piridil)-5-R'-anilinetilenmalonato correspondiente, que luego se cicliza calentándose en un solvente apropiado, v.gr., Dowtherm A (mezcla eutéctica de difenilo y éter de difenilo) ó aceite mineral, para formar el 1,4-dihidro-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-(2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-4-piridil)-3-quinolincarboxilato de alquilo inferior, que puede hidrolizarse fácilmente en el ácido correspondiente, mediante hidrólisis acídica o alcalina. Las 4-(3-amino-5-R'-fenil)-2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-piridinas se conocen generalmente o se preparan mediante varios métodos que se ilustran a continuación en los ejemplos. Los compuestos 7- $\left[\begin{array}{c} \text{3(ó 2)-piridil} \\ \text{correspondientes} \end{array} \right]$ pueden prepararse de manera semejante.

Los N-óxidos de estos compuestos, v.gr., aquellos de la Fórmula I, es decir, los compuestos en donde n es uno, se preparan fácilmente haciendo reaccionar los compuestos correspondientes en donde n es cero con un agente oxidante capaz de convertir las piridinas en N-óxidos de piridina, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o un perácido tal como ácido perbenzóico, ácido 3-cloroperbenzóico, ácido peracético, ácido trifluoperacético, ácido perfórmico, ácido perftálico u otros agentes oxidantes semejantes.

Alternativamente, los productos finales de la invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimien-

402772

2



- 17 -

tos utilizando otras 1-(alquilo inferior)-3-(COOR)-1,4-dihidro-4-oxo-5(6 6)-R'-7-PY-quinolinas en donde R es hidrógeno o alquilo inferior. De esta manera, los compuestos de la Fórmula I son también útiles en la preparación de otros compuestos de la Fórmula I que tienen un significado diferente para uno o más de R₂, R₃, R₅ y R₆. Por ejemplo, estos procedimientos se ilustran de la siguiente manera en los términos de las conversiones efectuadas en el sustituyente de 4-(4-piridilo) de la siguiente manera: haciendo reaccionar un n-óxido de 7-(4-piridilo) con dimetilsulfato para formar el 7-(1-metoxi-4-piridinio)metosulfato que se hace reaccionar con un cianuro alcalino, v.gr., NaCN para formar el compuesto de 7-(2-ciano-4-piridilo) correspondiente; hidrolizando el 7-(2-ciano-4-piridilo) con álcali acuoso para formar el 7-(2-carboxi-4-piridilo); alcanoilando reductivamente el 7-((2-ciano-4-piridilo) para producir el 7- $\sqrt{2}$ -(alcanoilaminometilo inferior)-4-piridilo que puede hidrolizarse para formar el 7-(2-aminometil-4-piridilo); haciendo reaccionar el N-óxido de 7-(2,6-dimetil-4-piridilo) con un anhídrido del ácido alcanóico inferior, para formar el 7-(2-alcanoiloximetilo inferior)-6-metil-4-piridilo) que puede hidrolizarse en el 7-(2-hidroximetil-6-metil-4-piridilo); haciendo reaccionar el N-óxido de 7-(2-hidroximetil-6-metil-4-piridilo) con un anhídrido del ácido alcanóico inferior para rendir el 7- $\sqrt{2,6}$ -bis-(alcanoiloxi inferior-metil)-4-piridilo, que puede hidrolizarse en el 7-



[2,6-bis(hidroxi-metil)-4-piridilo]; haciendo reaccionar el 7-ciano(2-4-piridilo) con ácido polifosfórico para proporcionar el 7-(2-carbamil-4-piridilo); haciendo reaccionar el 7-(2-carbamil-4-piridilo) con plomo hasta tetraacetato y trietilamina para proporcionar el 7-(2-amino-4-piridilo); haciendo reaccionar el N-óxido de 7-(4-piridilo) es decir, igual que el 7-(1-óxido-4-piridilo) con un anhídrido del ácido alcanóico inferior para formar el 7-[2-(alcanoiloxi inferior)-4-piridilo] que se hidroliza con un ácido mineral acuoso, v.gr., ácido clorhídrico para rendir el 7-(2-hidroxi-4-piridilo); haciendo reaccionar el 7-(2-hidroxi-4-piridilo) con un agente de alquilación inferior, v.gr., diazoalcano inferior o alcóxido inferior alcalino para producir el 7-[2-(alcoxi inferior)-4-piridilo]; halogenando el 7-(2-hidroxi-4-piridilo) para producir el 7-(2-halo-4-piridilo).

Las estructuras moleculares de los productos finales y los intermedios de la invención se establecen mediante su modo de síntesis y se confirman mediante la coincidencia de los valores calculados y encontrados para el análisis elemental para los ejemplos representativos y mediante análisis espectrales, infrarrojo, ultravioleta, y de resonancia magnética nuclear.

Los ácidos 1,4-dihidro-1-R₁-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-piridil-3-quinolincarboxílicos y los ésteres de alquilo inferior de la invención, v.gr., los compuestos de la Fórmula I, cuando

402772



- 19 -

se prueban de acuerdo con los procedimientos de evaluación bacteriológicos in vitro normales, poseen actividad antibacteriana, por ejemplo, contra organismos tales como Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Proteus vulgaris, a concentraciones dentro de la escala de aproximadamente 0.01 a 250 microgramos por mililitro. Asimismo, los compuestos de esta invención cuando se prueban de acuerdo con los procedimientos de evaluación bacteriológicos in vivo normales, en los ratones, se encontró que tenían una actividad significativa contra las bacterias, v.gr., Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae, cuando se administraron oral y/o subcutáneamente, a niveles de dosis dentro de la escala de aproximadamente 3 a 200 miligramos por kilogramo por día durante de 7 a 13 días.

Los siguientes ejemplos ilustrarán adicionalmente la invención sin que la misma quede limitada a ellos.

1A. Acido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico - A una suspensión agitada que contiene 5.1 gramos de hidruro de sodio al 57 por ciento que se dispersa en aceite mineral y 150 mililitros de dimetilformamida se añadieron en porciones 32.6 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo [tautomérico con 4-hidroxi-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo]

402772

2



- 20 -

seguido por la adición de 18.7 gramos de yoduro de etilo. La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de vapor durante 3 horas con agitación y luego se concentró al vacío para remover el solvente. El residuo semisólido se agitó bien con una mezcla de cloroformo y agua y se filtró una cantidad pequeña del sólido de color pardo amorfo. Las capas se separaron y la capa de cloroformo se evaporó al vacío para remover el cloroformo. Al residuo aceitoso que contenía 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo se añadió un exceso de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 por ciento y etanol y la solución se calentó en un baño de vapor durante cuarenta y cinco minutos, para hidrolizar el éster de etilo en el ácido carboxílicos correspondiente. La solución alcalina se diluyó con agua hasta un volumen de aproximadamente 500 mililitros y se añadió carbón decolorante y la mezcla se filtró. El filtrado se neutralizó con ácido acético después de lo cual el ácido carboxílico se separó como un sólido. El sólido se recogió y se secó en un evaporador rotatorio. El sólido se hirvió con etanol, la solución se enfrió y el sólido resultante se recogió. El sólido se recrystalizó de dimetilformamida (aproximadamente 150 mililitros), usando carbón decolorante. El filtrado se enfrió, se diluyó con aproximadamente la mitad de su volumen de etanol y el producto cristalino separado se recogió, se recrystalizó de nuevo de dimetilformamida y se secó al vacío

402772



- 21 -

para rendir 4.3 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 272° a 273° C. La recristalización adicional de este compuesto de dimetilformamida elevó su temperatura de fusión hasta 290° C.

El intermedio anteriormente citado, el ácido 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico se preparó en tres pasos a partir de 4-(3-nitrofenil)piridina de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación en los ejemplos 1B, 1C y 1D.

1B. 4-(3-aminofenil)piridina - Una mezcla que contiene 250 mililitros de etanol, 50 mililitros de agua, 13 mililitros de ácido acético y 30.6 gramos de polvo de hierro, se sometió a reflujo con agitación. El calor se removió y a la mezcla se añadieron en porciones con agitación, 35.0 gramos de 4-(3-nitrofenil)piridina a un régimen que ocasiona que se someta a reflujo la mezcla de reacción. Después de haberse completado la adición del reactivo, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante tres horas adicionales. A la mezcla se añadieron luego lentamente 15 gramos de carbonato de sodio sólido, seguido por tierra de infusorios. La mezcla resultante se agitó durante quince minutos y se filtró mientras que estaba todavía caliente, lavando la torta del filtrado con etanol caliente. El filtrado y las lavadas combinadas se con-

POOR
QUALITY

44478

402772

2 JUN 1972



- 22 -

centraron al vacío. El sólido restante se lavó con agua, se recogió y se recristalizó de metanol y acetonitrilo para rendir 25.0 gramos de 4-(3-aminofenil)piridina de temperatura de fusión de 162° a 164° C.

10. 3-(4-piridil)anilimonetilenmalonato de dietilo

- Una mezcla que contiene 25.0 gramos de 4-(3-aminofenil)piridina y 31.8 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo, se calentó a temperatura de 135° C., y se mantuvo a esa temperatura durante cinco minutos. Se despidió el etanol y el material restante era 3-(4-piridil)anilinetilenmalonato de dietilo que se usó directamente en la siguiente preparación (Ejemplo 1D). En otra prueba de esta preparación (Ejemplo 10), una mezcla que contenía 112 gramos de 4-(3-aminofenil)piridina y 148 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo se calentó durante 8 minutos a temperatura de 130° C., se enfrió hasta temperatura de aproximadamente 110° C., y se añadieron 100 mililitros de alcohol de isopropilo. La solución resultante se trató con ciclohexano hasta que estaba casi turbia, se trató con carbón decolorante, se filtró y se enfrió. El sólido que se separó se recogió para rendir 205 gramos de 3-(4-piridil)anilinetilenmalonato de dietilo de temperatura de fusión de 86° a 88° C.

1D. 7,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-quinolinocarbo-

402772

2



- 23 -

xilato de etilo - Dos porciones de 250 mililitros de Dowtherm A (mezcla eutéctica de difenilo y éter de difenilo) se calentaron hasta la ebullición. A cada una se añadieron 25 gramos de 3-(4-piridil)anilinetilenmalonato de dietilo y la ebullición se continuó durante doce minutos y luego la mezcla de reacción se dejó enfriar. A cada mezcla de reacción enfriada que contenía cristales, se añadió un volumen equivalente de n-hexano, y el material cristalino se recogió, se combinó y se lavó bien con éter, para rendir 32.6 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo a temperatura de fusión de 242° a 245° C., con descomposición.

2. 1-Etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - A 100 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo que se formó en una suspensión acuosa en un litro de dimetilformamida, se añadieron 165 gramos de carbonato de potasio anhidro. La mezcla se calentó a temperatura de 60° C., y después de agitarse a esa temperatura durante quince minutos, se añadieron 52.5 gramos de sulfato de dietilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura de 60° C., durante una hora. La dimetilformamida se removió al vacío a temperatura de 60° a 65° C., y el residuo se agitó durante diez a quince minutos con agua fría y el sólido se recogió. El sólido se absorbió con una mezcla de agua y cloroformo. La capa de cloroformo se separó y el cloroformo

402772

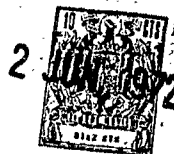
- 24 -



se evaporó al vacío. El aceite resultante se disolvió en aproximadamente 1 litro de alcohol de isopropilo, la solución caliente se trató con carbón decolorante y se filtró y el filtrado se enfrió. El precipitado cristalino resultante se recogió para proporcionar 49 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo. Una pequeña muestra del producto fundió a temperatura de 169° a 170.5° C., después de recristalización de alcohol de isopropilo y de secado a temperatura ambiente.

Una muestra del éster anteriormente citado se convirtió fácilmente en el ácido carboxílico correspondiente mediante hidrólisis alcalina de la siguiente manera: Una mezcla que contiene 41 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo y 400 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de potasio se agitó vigorosamente en un baño de vapor durante una hora. A la mezcla de reacción caliente se añadió carbón decolorante, la mezcla se filtró y el filtrado se acidificó cuidadosamente con ácido acético glacial hasta un pH de 6 y luego se dejó enfriar. El sólido de color amarillo resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a temperatura de 60° C., para rendir 33 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 284° a 286° C.,

402772



- 25 -

3. Acido 1,4-dihidro-4-oxo-1-n-propil-6-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 29.4 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 300 mililitros de dimetilformamida y 41.4 gramos de carbonato de potasio anhidro se calentó con agitación en un baño de vapor durante quince minutos, se enfrió a temperatura de 60° C., se trató con 13.5 gramos de bromuro de n-propilo y la mezcla resultante se mantuvo a temperatura de 60° a 65° C., durante tres horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se absorbió en 300 mililitros de cloroformo. A la solución de cloroformo se añadieron 200 mililitros de agua; la mezcla se agitó bien y se filtró para remover una cantidad pequeña del sólido y las capas se separaron luego. La capa de cloroformo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para remover el cloroformo. El material aceitoso que contenía el 1,4-dihidro-4-oxo-1-n-propil-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, se trató como en el Ejemplo 1A, usando un exceso de una solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de sodio y etanol y la mezcla resultante se calentó en un baño de vapor durante 45 minutos, para hidrolizar el éster de etilo en el ácido carboxílico correspondiente. La solución alcalina se diluyó con agua tal como en el Ejemplo 1A, se añadió carbón decolorante y la mezcla se filtró. El filtrado se neutralizó con ácido acético, después de lo cual, el ácido carboxí-

14476

402772



- 26 -

lico se precipitó. El precipitado se recristalizó dos veces de dimetilformamida, se lavó y sucesivamente con dimetilformamida fría, acetonitrilo y éter y luego se secó al vacío a temperatura de 100° C., para rendir 11.1 gramos de ácido 1,4-gramos de ácido 1,4-dihidro-4-oxo-1-n-propil-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 295° a 297° C., con descomposición.

4. Acido 1,4-dihidro-metil-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 7.8 gramos de temperatura de fusión de 329° a 330° C., con descomposición, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, usando 25.0 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 250 mililitros de dimetilformamida, 34.2 gramos de carbonato de potasio anhidro, 10.75 gramos de sulfato de dimetilo y recristalización de dimetilformamida.

5A. Acido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxílico - A una mezcla vigorosamente agitada, calentada en un baño de agua, a temperatura de 60° C., que contenía 25.5 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 250 mililitros de dimetilformamida y 36.0 gramos de carbonato de potasio anhidro se añadieron 13.4 gramos de sulfato de dietilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura de 60° C., durante treinta minutos y luego

402772



- 27 -

se concentró al vacío para remover la dimetilformamida. El residuo sólido restante se absorbió en cloroformo caliente, la mezcla se filtró para remover el material insoluble y el último se lavó con cloroformo. El filtrado y las lavadas de cloroformo combinadas se lavaron con agua y el cloroformo se removi6 al vacío. El residuo que contenía el 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo se absorbió en 75 mililitros de etanol caliente y a la solución se añadieron 25 mililitros de una solución acuosa al 35 por ciento de hidróxido de sodio y 25 mililitros de agua. La solución se calentó en un baño de vapor durante una hora y el etanol luego se dejó evaporar. La solución restante se diluyó con un volumen igual de agua y la solución se acidificó con ácido acético. El sólido resultante se recogió, se lavó sucesivamente con agua y etanol y se cristalizó dos veces de dimetilformamida, usando cada vez carbón decolorante para rendir 9.0 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 268° a 269° C., con descomposición.

El intermedio anteriormente citado, el 1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo se preparó en dos pasos a partir de 3-(3-aminofenil)piridina de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación en los Ejemplos 5B y 5C.

5B. 3-(3-piridil)amilinometilenmalonato de dietilo

402772



- 28 -

Una mezcla que contiene 17.3 gramos de 3-(3-amino-fenil)piridina y 22.6 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo se calentó a temperatura de 135° y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente cinco minutos, después de lo cual se despidió el etanol. Al enfriarse se cristalizó el 3-(3-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo. Una pequeña porción de este intermedio se recristalizó de acetato de ciclohexanisopropilo usando carbón decolorante para proporcionar el producto purificado que funde a temperatura de 84° a 86° C. El resto del material se usó directamente en la siguiente preparación (Ejemplo 5C) sin purificación adicional.

5C. 1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - El 3-((3-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo que se preparó en el Ejemplo 5B, se mezcló con 350 mililitros de Dowtherm A; la mezcla se calentó hasta la ebullición, se hirvió durante doce minutos y se dejó enfriar después de lo cual se cristalizó el sólido. La mezcla se diluyó con un volumen igual de éter. El sólido se recogió y se lavó con éter, para rendir 25.5 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 253° a 256° C.

6A. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene

402772



- 29 -

7.9 gramos de 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 70 mililitros de dimetilformamida y 3.38 gramos de carbonato de potasio anhidro, se agitó en un baño de vapor durante treinta minutos; se añadieron 10 mililitros de yoduro de etilo y la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante tres y media horas con agitación y luego se dejó reposar durante la noche, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para remover el solvente y el exceso de yoduro de etilo. El residuo restante se absorbió en etanol caliente y la solución caliente se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para remover el cloroformo. Al residuo semisólido se añadieron 75 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de sodio. La solución alcalina se calentó en un baño de vapor durante dos horas, y se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se neutralizó con ácido acético, el precipitado resultante se recogió, se secó al aire y se recristalizó una vez de acetonitrilo usando carbón decolorante y una vez de dimetilformamida usando carbón decolorante para rendir 1.9 gramos del ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, de temperatura de fusión de 282° a 284° C., con descomposición.

El intermedio anteriormente citado, el 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, se preparó en dos pasos, tal y como se describe a con-

402772



- 30 -

tinuación en los Ejemplos 6B y 6C, a partir de 4-(3-aminofenil)-2,6-dimetilpiridina.

6B. 3-(2,6-dimetil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo - Una mezcla que contiene 5.5 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,6-dimetilpiridina y 6.05 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo se calentó a temperatura de 135° C., y se mantuvo a esa temperatura durante cinco minutos y luego se dejó enfriar para rendir 10.2 gramos de 3-(2,6-dimetil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo, que se usó directamente en la siguiente preparación, (Ejemplo 6C).

6C. 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - A 100 mililitros de una mezcla eutéctica de difenilo y éter de difenilo (Dowtherm A) se añadieron 10.2 gramos de 3-(2,6-dimetil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo; la mezcla se hirvió durante veintidós minutos y luego se dejó enfriar. A la mezcla enfriada que contenía cristales se añadió un volumen equivalente de nhexano del sólido cristalino se recogió y se lavó bien con éter para rendir 7.9 gramos de 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de > 320° C., con descomposición.

7A. 7- \int 3,5-bis-(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piri-

402772



- 31 -

dil7-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo
- A una mezcla agitada que contiene 12.54 gramos de 7- $\sqrt{3,5}$ -bis-(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil7-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 125 mililitros de dimetilformamida y 11.51 gramos de carbonato de potasio anhidro calentado a temperatura de 60° C., en un baño de agua, se añadieron por gotas a través de un período de aproximadamente 5 minutos, 4.63 gramos de sulfato de dietilo. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura de 60° C., con agitación durante una hora, se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío a temperatura de 60° C. El residuo se absorbió en cloroformo y se filtró y la solución de cloroformo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se trató con carbón decolorante y se filtró y el filtrado se evaporó para rendir un aceite que se cristalizó. Después de que una recrystalización de acetato de isopropilo no removi6 una cierta cantidad del material de partida sin reaccionar, el sólido cristalino se mezcló con 11.51 gramos de carbonato de potasio anhidro, 125 mililitros de dimetilformamida y 1 gramo de sulfato de dietilo y la mezcla se calentó con agitación a temperatura de 60° C., durante 60 minutos y se trató de nuevo, tal y como se describe en lo que antecede. Después de un intento insatisfactorio de purificación mediante recrystalización del sólido cristalino resultante de acetato de isopropilo, se recrystalizó de acetato de etilo para rendir 8.57 gramos

402772



402772

- 32 -

de 7-3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 179° a 181° C.

La preparación del intermedio anteriormente citado, el 7-(3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo se preparó en dos pasos a partir de 4-(3-aminofenil)-3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetilpiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 7B y 7C.

7B. 3-3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil/anilinometilenmalonato de dietilo - Una mezcla que contiene 21.3 gramos de 4-(3-aminofenil)-3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetilpiridina y 13.42 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo se calentó a temperatura de 105° C., después de lo cual siguió una reacción exotérmica que elevó la temperatura hasta 125° C. La mezcla de reacción luego se calentó a temperatura de 125° C., durante varios minutos y se dejó enfriar. Se obtuvieron de esta manera como un aceite, 32.4 gramos de 3-3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil/anilinometilenmalonato de dietilo, que se usó directamente en la siguiente preparación (Ejemplo 7C).

7C. 7-3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo -

402772



- 33 -

A 400 mililitros de Dowtherm A en ebullición se añadieron con agitación 32.4 gramos de 3-[3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil]anilinometilenmalonato de dietilo y la mezcla resultante se hirvió con agitación durante 25 minutos y luego se dejó enfriar. Se añadió un volumen equivalente de n-hexano y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. El sólido resultante se recogió, se lavó sucesivamente con n-heptano y éter, se secó, se recristalizó una vez de acetonitrilo y luego se recristalizó de acetona para rendir 7.0 gramos de 7-[3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-piridil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolilcarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 235° a 239° C. Se obtuvo también una segunda cosecha de 2.68 gramos de este compuesto, de temperatura de fusión de 250° a 235° C.

8A. 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo. - Una mezcla que contiene 19.5 gramos de 1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 200 mililitros de dimetilformamida y 26.3 gramos de carbonato de potasio anhidro, se calentó a temperatura de 50° C., en un baño de agua con agitación y a la mezcla calentada, mantenida a temperatura de 60° C., se añadieron, a través de un período de aproximadamente 5 minutos, 10.74 gramos de sulfato de dietilo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante dos y media horas y luego se evaporó al vacío. El residuo se absorbió en una mezcla de clo

POOR
QUALITY

402772



- 34 -

roformo y agua; la capa de cloroformo se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se trató con carbón decolorante y se filtró; el filtrado se evaporó para remover el cloroformo. El semisólido residual se solidificó triturándose con éter. El sólido se purificó mediante recristalización de acetonitrilo, una segunda recristalización de cetona de metil isobutilo y luego disolviéndose en dicloruro de metileno, tratándose con carbón decolorante y filtrándose repitiendo el tratamiento con carbón y evaporando luego el filtrado de color amarillo resultante para rendir 5.46 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 185° a 188° C.

El intermedio anteriormente citado, el 1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo se preparó en siete pasos a partir de 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 8C-8I.

El procedimiento anteriormente citado del Ejemplo 8A se convirtió fácilmente en el ácido 3-quinolincarboxílico correspondiente, tal y como se ha descrito en el Ejemplo 8B.

8B. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 7.99 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 100 mililitros de agua y 30 mililitros de ácido clorhídrico concentrado se calentó a re-

402772



- 35 -

flujo con agitación y se agitó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se filtró después de lo cual comenzaron a separarse agujas. La mezcla se separó al vacío hasta un pequeño volumen y el sólido se recogió. El sólido se recristalizó de metanol (aproximadamente 1500 mililitros) añadiendo éter al filtrado caliente hasta que estaba ligeramente turbio permitiendo luego que la solución se enfriara. El producto cristalino se recogió para rendir 6.26 gramos de ácido 1-etil-4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico como su hidrocioruro de temperatura de fusión de 302° a 303° C., con descomposición.

8C. N-óxido de 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina - A una mezcla agitada que contenía 34.0 gramos de 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina y 149 mililitros de ácido acético se añadieron 45 mililitros de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento y la mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de vapor durante 3 horas y luego se dejó enfriar después de lo cual se separó el producto cristalino. La mezcla se diluyó con agua, el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para rendir 38.3 gramos del N-óxido de 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina de temperatura de fusión de 235° a 238° C.

8D. 6-metil-4-(3-nitrofenil)piridin-2-metanol -

402772



- 36 -

Una porción de 157 mililitros de anhídrido acético se calentó a reflujo, el calor se removió y al anhídrido caliente se añadieron lentamente con agitación 38.3 gramos de N-óxido de 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos, y luego se dejó enfriar. Se añadió etanol para descomponer el exceso del anhídrido acético y el material se evaporó al vacío. El aceite restante que contenía 2-acetoximetil-6-metil-4-(3-nitrofenil)piridina se sometió a reflujo durante 1 hora con 160 mililitros de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se absorbió en agua y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El tratamiento de carbón se repitió otras dos veces. El filtrado se hizo básico con hidróxido de amonio concentrado. El filtrado de color amarillo se recogió, se lavó con agua y se recristalizó de 1:1-metanol:agua (aproximadamente tres litros) usando carbón decolorante, se lavó con agua y se secó para rendir 21.0 gramos de 6-metil-4-(3-nitrofenil)piridin-2-metanol, de temperatura de fusión de 152° a 155° C.

8E. 6-metil-4-(3-nitrofenil)piridin-2-aldehído -

Una mezcla que contiene 21.0 gramos de 6-metil-4(3-nitrofenil)piridin-2-metanol, 520 mililitros de cloroformo y 41.7 gramos de dióxido de magnesio activado se sometió a reflujo con agitación, estando dotado de un separador de agua continuo que

402772



- 37 -

estaba fijado en el recipiente de reacción. Después de 6 horas de reflujo, se había recogido la cantidad teórica del agua. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba todavía caliente y la torta del filtro se lavó con 400 mililitros de cloroformo caliente. El filtrado y las lavadas combinadas se trataron con carbón decolorante y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para rendir un sólido que luego se recristalizó de acetona (aproximadamente 2 litros) usando carbón decolorante para rendir 15.9 gramos de 6-metil-4-(3-nitrofenil)piridin-2-aldehído, de temperatura de fusión de 193° a 195° C.

8F. 2-metil-4-(3-nitrofenil)piridina - Una mezcla agitada que contiene 18.9 gramos de 6-metil-4-(3-nitrofenil)piridin-2-aldehído, 150 mililitros de Dowtherm A y 1.89 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento se lavó con nitrógeno y se calentó, después de lo cual se efectuó una evolución rápida del gas, a temperatura de 150° C. La mezcla se calentó luego con agitación hasta temperatura de 190° C., y se mantuvo a esa temperatura durante 20 minutos hasta que cesó la evolución del gas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, luego se diluyó con benceno y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con ácido clorhídrico de concentración 3N, el extracto ácido se extrajo con benceno y el extracto de benceno se descartó. La solución ácida se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se hizo básico con una

402772



- 38 -

solución concentrada de hidróxido de amonio y el sólido blanco que se separó se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se trató con carbón decolorante, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío y el residuo sólido se secó en un horno de vacío para rendir 4.30 gramos de 2-metil-4-(3-nitrofenil)piridina.

8G. 4-(3-aminofenil)-2-metilpiridina - Una mezcla que contiene 15.7 gramos de 2-metil-4-(3-nitrofenil)piridina 600 mililitros de dimetilformamida y 0.59 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento se hidrógeno a presión, habiéndose consumido la cantidad teórica de hidrógeno en aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo cristalino se absorbió en metanol; la solución de metanol se trató con carbón decolorante y se filtró; y el filtrado se evaporó para rendir 13.0 gramos de 4-(3-aminofenil)-2-metilpiridina de punto de fusión de 105° a 11° C.

8H. 3-(2-metil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo - Una mezcla que contiene 14.9 gramos de 4-(3-aminofenil)-2-metilpiridina y 17.7 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo, se calentó a temperatura de aproximadamente 100° C. después de lo cual siguió una reacción exotérmica y la fuente de calor se removió. Cuando la temperatura disminuyó de nuevo

402772



- 39 -

hasta 100° C., la mezcla de reacción se calentó y la temperatura se mantuvo entre 115° y 125° C., durante aproximadamente 5 minutos. Al enfriarse se obtuvo un aceite, el 3-(2-metil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo, que se usó directamente en el Ejemplo 8I.

8I. 1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - A 300 mililitros de Dowtherm A en ebullición, se añadió el producto del Ejemplo 8H y se continuó la ebullición durante 12 minutos. La mezcla de reacción luego se enfrió, se diluyó con un volumen equivalente de n-hexano y el precipitado se recogió y se lavó bien con éter para rendir 21.8 gramos de 1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo.

9. N-óxido del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 8.3 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico, 100 mililitros de anhídrido acético y peróxido de hidrógeno al 30 por ciento, se calentó en un baño de vapor durante 3 horas y se concentró al vacío. El sólido restante se hirvió con 100 mililitros de dimetilformamida y se dejó reposar hasta que se enfrió. El sólido se recogió y se lavó sucesivamente con dimetilformamida y acetonitrilo para rendir 7.0 gramos del N-óxido del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-

402772



- 40 -

oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 301° a 302° C. Este producto se combinó con una porción de 3.1 gramos del mismo producto preparado de la misma manera, y se purificó adicionalmente de la siguiente manera: los 10.1 gramos del producto se disolvieron en 60 mililitros de ácido fórmico caliente y la solución caliente se filtró a través de un embudo de vidrio calcinado. El filtrado se diluyó hasta 200 mililitros con acetonitrilo, después de lo cual el producto se separó como agujas cristalinas color blanco que se recogieron y se secaron en un horno de vacío a temperatura de 80° C., para rendir 3.5 gramos del N-óxido del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 307° a 309° C., con descomposición.

10. N-óxido de 1-etil-1,4-dihidroxi-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 18.0 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 12.2 gramos del ácido 3-cloroperbenzónico al 85 por ciento y 250 mililitros de dicloruro de metileno se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido restante se hirvió con una mezcla de 25 mililitros de dimetilformamida en 100 mililitros de metanol durante 5 minutos y luego se dejó reposar durante la noche. El sólido cristalino se recogió y luego se agitó con una solución caliente que contenía bicarbona-

402772



- 41 -

to de sodio. El sólido de color blanco se recogió, se lavó con agua, se secó al aire y luego se secó al vacío para rendir 11.5 gramos de N-óxido de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 216° a 218° C.

11. 7-(2-ciano-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 9.2 gramos de N-óxido de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 6.3 gramos de sulfato de dimetilo y 25 mililitros de acetonitrilo, se calentó a reflujo con agitación. Se añadieron otros dos gramos de sulfato de dimetilo y el reflujo se continuó durante otros 35 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido se recogió, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío. El sólido, el metosulfato de 4-(3-carbetoxi-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinolil)-N-metoxipiridinio, se suspendió en 75 mililitros de agua y a esta suspensión agitada se añadieron 9.75 gramos de cianuro de potasio en 50 mililitros de agua. Al dejarse reposar se separó un sólido blanco, el 7-(2-ciano-1,2-dihidro-1-metoxi-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, que se recogió y se lavó con agua. El sólido se formó en una suspensión acuosa con etanol y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se hisvió con 300 mililitros de acetonitrilo y se enfrió. El sólido que se separó, se recristalizó de dimetil -

402772



- 42 -

formamida y acetonitrilo para despedir 7.0 gramos de 7-(2-ciano-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 253° a 256° C. La recristalización de nuevo de los mismos solvente se elevó la temperatura de fusión hasta 258° a 261° C.

12. Acido 7-(2-carboxi-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 7.0 gramos de 7-(2-ciano-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 20 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 por ciento y 30 mililitros de agua, se calentó en un baño de vapor con agitación durante 30 minutos y luego se sometió a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se filtró. El filtrado se acidificó con ácido acético y el sólido separado se recogió, se lavó con agua y se secó al aire. El sólido se hirvió con 50 mililitros de ácido acético, la mezcla se enfrió y el sólido se recogió. El sólido se recristalizó de dimetilformamida, para rendir 5.3 gramos del producto deseado que contenía cierta cantidad del material de partida sin reaccionar. Este sólido se disolvió en 50 mililitros de una solución acuosa al 5 por ciento de hidróxido de sodio y la solución resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y se filtró. Al filtrado se añadió ácido clorhídrico diluido; el sólido separado se recogió y se lavó con agua. El sólido húmedo se disolvió en aproximadamente 75 mililitros de dimetil

402772



- 43 -

formamida; la solución se calentó para hervir el agua y se filtró y al filtrado se añadió un volumen igual de etanol. El sólido separado se recogió cuando se encontró que contenía dimetilformamida, se disolvió en hidróxido de amonio diluido. La solución básica se filtró y al filtrado se añadió ácido clorhídrico diluido. El sólido blanco separado se recogió y se secó al vacío para rendir 4.0 gramos del ácido 7-(2-carboxi-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-carboxílico, de temperatura de fusión de 246° a 247° C., con descomposición.

13. N-óxido de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 23.8 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 300 mililitros de dicloruro de metileno y 15.2 gramos de ácido 3-cloroperbenzóico al 85 por ciento, se agitó a temperatura ambiente, para proporcionar una solución cristalina que se dejó reposar durante 5 horas. El solvente luego se dejó evaporar durante el fin de semana. El sólido restante se lavó con éter, se recrystalizó de una pequeña cantidad de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con acetonitrilo y éter y se disolvió en cloroformo caliente. La solución de cloroformo caliente se trató con carbón decolorante, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el sólido restante se recrystalizó de dimetilformamida, para rendir 7.8 gramos de N-óxido de 1-

402772



- 44 -

etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolin-carboxilato de etilo de temperatura de fusión de 225° a 230° C.

14. N-óxido del del ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 7.3 gramos de N-óxido de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 50 mililitros de agua y 10 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, se sometió a reflujo con agitación durante 30 minutos. Después de aproximadamente 10 minutos de reflujo, se separó un sólido cristalino. La mezcla de reacción caliente se enfrió, el sólido se recogió y se lavó con agua. El sólido se trató con 1600 mililitros de metanol en ebullición y la solución caliente se filtró. El filtrado se concentró hasta un volumen de 800 mililitros, el cual se enfrió. El sólido separado se recogió, se recristalizó de dimetilformamida y se secó a temperatura de 100° C., para rendir 3.8 gramos del N-óxido de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 295° a 296° C., con descomposición.

15. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroximetil-6-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una porción de 30 mililitros de anhídrido acético se sometió a reflujo, el calor se removió y se añadieron en porciones con agitación

402772



- 45 -

10.0 gramos de N-óxido de 1-etil-4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo luego durante 30 minutos, se enfrió y luego se concentró al vacío. Al residuo se añadieron 20 mililitros de metanol y luego se removió al vacío. Al residuo que contenía el 7-(2-acetoximetil-6-metil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo se añadieron 50 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N, la solución se sometió a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo gomoso se solidificó mediante trituración con etanol caliente. El sólido se removió en agua, la solución acuosa se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se añadió con una solución acuosa de acetato de sodio. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua, se secó al aire y se disolvió en 400 mililitros de etanol en ebullición. La solución de etanol caliente se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 250 mililitros y luego se enfrió. El precipitado resultante se recogió y se recristalizó sucesivamente de acetonitrilo (aproximadamente 300 mililitros) usando carbón decolorante, metanol (aproximadamente 500 mililitros) y luego acetonitrilo para rendir 0.8 gramos del ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroximetil-6-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, de temperatura de fusión de 250° a 251° C., con descomposición.

402772

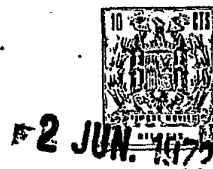


- 46 -

16. 7-(2-acetamidometil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 3.47 gramos de 7-(2-ciano-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 100 mililitros de anhídrido acético, 2 gramos de acetato de sodio anhidro y aproximadamente una cuarta parte de una cucharada de níquel de Raney se trató bajo presión con hidrógeno en un agitador Parr, durante ocho horas a temperatura de 50° C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo sólido se lavó con agua y se extrajo con dimetilformamida caliente. El extracto de dimetilformamida se concentró al vacío para rendir un sólido. El sólido se recristalizó de etanol y se secó al vacío para rendir 2.2 gramos de 7-(2-acetamidometil-4-piridil)-1-metil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 197° a 199° C.

17A. Acido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxílico - en cantidad de 14.0 gramos, de temperatura de fusión de 239° a 241° C., se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, usando 40.4 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 55 gramos de carbonato de potasio anhidro, 400 mililitros de dimetilformamida y 21.2 gramos de sulfato de dietilo para rendir primero el 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piri-

402772



- 47 -

dil)-3-quinolincarboxilato de etilo que luego se hidrolizó con 50 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de sodio y la mezcla se acidificó con ácido acético tal como en el Ejemplo 3 para rendir el ácido 3-quinolincarboxílico correspondiente que se recristalizó primero de alcohol de isopropilo, luego de aproximadamente 800 mililitros de acetonitrilo y finalmente de dimetilformamida (50 mililitros), y acetonitrilo (200 mililitros) y se secó a temperatura de 100° C., al vacío.

El 1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo intermedio anteriormente citado se preparó en dos pasos a partir de 2-(3-aminofenil)piridina de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación en los Ejemplos 17B y 17C. El ácido 1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxílico correspondiente, se preparó mediante hidrólisis del éster de etilo correspondiente tal como en el Ejemplo 17D se describe.

17B. 3-(2-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo se preparó tal como en el Ejemplo 1C, usando 38.1 gramos de 2-(3-aminofenil)piridina y 48.5 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo.

17C. 1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 41.3 gramos, se preparó

402772



- 48 -

siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, usando el 3-(2-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo que se preparó en el Ejemplo 17B, y 700 mililitros de Dowtherm A.

17D. Acido 1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 10.3 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, y 100 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de potasio se agitó en un baño de vapor durante 30 minutos más o menos y se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se acidificó con ácido acético, y el sólido separado se recogió, se lavó sucesivamente con agua y etanol, y luego se recristalizó varias veces de dimetilformamida y se secó en un horno de vacío a temperatura de 100° C., para rendir 5.4 gramos del ácido 1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-piridil)-3-quinolincarboxílico de punto de fusión de 273° a 274° C. con descomposición.

18. Metocloruro del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 16.2 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo y 250 mililitros de acetonitrilo se sometió a reflujo con agitación para efectuar la disolución y a la solución caliente se añadieron con agitación 20 mililitros de yoduro de metilo. La mezcla se sometió a reflujo

402772



- 49. -

con agitación durante 30 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo sólido se absorbió en agua caliente (aproximadamente 300 mililitros) y se hizo pasar a través de una columna (dos veces 30 centímetros) de una resina de intercambio de iones que suministraba iones de cloruro (IRA-400) y eluyendo la columna con metanol. El filtrado del metanol se concentró al vacío y el solvente restante se trató con 125 mililitros de etanol absoluto y 125 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante cuatro horas y luego se concentró al vacío. El residuo sólido se recristalizó con agua usando carbón decolorante, se secó al vacío y se hirvió con 100 mililitros de dimetilformamida para remover algo del color amarillo. Después de secarse al vacío, el sólido cristalino restante, se obtuvieron 13. e gramos del metocloruro del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico de temperatura de fusión de 282° a 284° C. Alternativamente este compuesto puede denominarse el cloruro de 4-(3-carboxi-1-metil-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinolil)-1-metilpiridinio.

19. Metoduro de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo. Una mezcla que contiene 9.66 gramos de etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo y 150 mililitros de acetonitrilo se sometió a reflujo con agitación y a la solución cristalina

402772



- 50 -

resultante se añadieron 10 mililitros de yoduro de metilo. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo con agitación durante una hora y se enfrió. El sólido separado se recogió, se recristalizó de agua (aproximadamente 60 mililitros), se lavó sucesivamente con etanol y éter y se secó al vacío para rendir 13.3 gramos de metyoduro de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 270° a 272° C., con descomposición llamado alternativamente el yoduro de 4-(3-carbetoxi-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinolil)-1-metilpiridinio.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 pero usando en vez del yoduro de metilo una cantidad equivalente molar correspondiente de cada uno de yoduro de etilo, bromuro de alilo o cloruro de bencilo, se obtienen el yoduro de 4-(3-carbetoxi-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinolil)-1-etilpiridinio, bromuro de -1-alilpiridinio o cloruro de -1-bencilpiridinio, correspondientes.

20A. 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 4.64 gramos de metyoduro de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 200 miligramos de óxido de platino y 90 mililitros de dimetilformamida, se trató bajo condiciones de hidrogenación catalítica a temperatura de 70° C., durante 5 horas, usando una presión de hidrógeno

402772



- 51 -

inicial de 43.485 kilogramos por centímetro cuadrado. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para remover el solvente. El residuo se absorbió en aproximadamente 50 mililitros de agua y la solución acuosa se hizo básica con hidróxido de amonio. El aceite separado se extrajo con dicloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el dicloruro de metileno se dejó evaporar. El aceite restante que se cristalizó al rasparse con una varilla de vidrio se recrystalizó una vez de acetato de etilo y una vez de acetonitrilo, para rendir 1.0 gramo de 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 179° a 181° C.

La preparación anteriormente citada se repitió usando 12.9 gramos de metyoduro de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 500 miligramos de óxido de platino y 300 mililitros de dimetilformamida, para rendir 3.2 gramos del 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo de punto de fusión de 182° a 183° C.

20B. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 4.2 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo y 50 mililitros de ácido

402772



- 52 -

clorhídrico de concentración 6N, se sometió a reflujo durante una hora y luego se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido restante se trituró con alcohol de isopropilo, se recogió y luego se recristalizó de etanol al 95 por ciento para rendir 2.5 gramos del ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-3-quinolincaroxilato, como su hidrocioruro, de temperatura de fusión de 290° a 292° C., con descomposición.

21. Acido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piperidil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 16.1 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 125 mililitros de etanol absoluto, 3 mililitros de ácido acético y 150 miligramos de óxido de platino se trató bajo condiciones de hidrogenación catalítica a temperatura de 65° C., durante 5 horas usando una presión inicial de 35.150 kilogramos por centímetro cuadrado. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador; el filtrado se concentró hasta un volumen de 50 mililitros y al mismo se añadió una mezcla que contiene 20 mililitros de ácido clorhídrico concentrado y 75 mililitros de agua, después de lo cual se separó un sólido. La mezcla se sometió a reflujo con agitación durante tres horas y la mezcla de reacción se enfrió. El sólido que se separó se filtró y el filtrado se concentró para remover el solvente. El material gomoso restante se

402772



- 53 -

hirvió con alcohol de isopropilo para rendir un sólido que se recristalizó de metanol para rendir 5.2 gramos del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piperidil)-3-quinolincarboxílico, de temperatura de fusión de 303° a 306° C.

22A. 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietyl)-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - A una solución caliente que contiene 26.2 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-1-(2-viniloxietil)-3-quinolincarboxilato de etilo en 50 mililitros de ácido acético se añadieron 5 mililitros de agua y la solución de reacción se calentó en un baño de vapor durante una hora. La solución de reacción se concentró al vacío para remover los líquidos; el sólido restante se suspendió en agua y el sólido se recogió. El sólido se recristalizó de dimetilformamida y se secó para rendir 18.0 gramos de 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietyl)-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 154° a 156° C.

El intermedio anteriormente citado, el 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-1-(2-viniloxietil)-3-quinolincarboxilato de etilo se preparó tal y como se describe en el Ejemplo 22B.

22B. 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-1-(2-viniloxietil)-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 37 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 28.0 gramos de carbonato de potasio anhidro

402772



- 54 -

y 250 mililitros de dimetilformamida, se agitó en un baño de vapor durante una hora. La mezcla agitada se añadió con 13.8 gramos de cloruro de 2-viniloxietilo y la mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de vapor con agitación durante seis y media horas y se filtró mientras estaba todavía caliente. El filtrado se enfrió y el sólido que se separó se recogió, se recristalizó dos veces de dimetilformamida, se lavó con etanol y se secó al vacío a temperatura de 80° C. para rendir 26.2 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-1-(2-viniloxietil)-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 190° a 192° C.

23. Acido 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietyl)-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 4.2 gramos de 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietyl)-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 15 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de potasio y 15 mililitros de agua, se calentó en un baño de vapor durante dos horas y se filtró. Al filtrado se añadió una cantidad suficiente de ácido clorhídrico para producir un pH de aproximadamente 6.2, la mezcla se digirió en un baño de vapor y el sólido se recogió y el sólido se lavó sucesivamente con agua, etanol, se secó, se recristalizó de un pequeño volumen de dimetilformamida y se secó para rendir 2.63 gramos del ácido 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietyl)-4-oxo-7-(4-piridil)-3-

402772



- 55 -

quinolincarboxílico, de punto de fusión de 285° a 287° C.

24. 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - A una suspensión rápidamente agitada de 15.0 gramos de 1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo en 800 mililitros de cloroformo se añadieron 17 mililitros de cloruro de tionilo. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas con agitación y durante este período el alquitrán formado inicialmente desapareció y se separó un sólido. Este sólido se recogió, se lavó con cloroformo y se secó para obtener 17.0 gramos de 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo como su sal clorhídrica. Esta se suspendió en agua y la mezcla semejante a un gel resultante se neutralizó aproximadamente usando KOH al 10 por ciento. La mezcla se calentó en un baño de vapor y se ajustó el pH hasta un valor de aproximadamente 7 a 7.5 y luego se filtró mientras que estaba todavía caliente. La torta del filtro (húmeda) se recristalizó dos veces de etanol para proporcionar, después de secarse, 11.4 gramos de 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo como un sólido cremoso de una temperatura de fusión no definida.

25. Acido 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-

402772



- 56 -

piridil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 11.2 gramos de 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 200 mililitros de agua y 100 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N, se calentó en un baño de vapor durante noventa minutos. El sólido que se recogió mediante filtración de la mezcla de reacción caliente, se lavó bien primero con agua y luego con metanol y se secó al vacío a temperatura de 70° C., para rendir 11.1 gramos del ácido 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-carboxílicoquinolin, como su hidrocioruro, de temperatura de fusión de $> 300^{\circ}$ C.

26.A. El 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1-étil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, usando una cantidad equivalente molar correspondiente de 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo en vez del 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo.

El intermedio anteriormente citado, el 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo se preparó en seis pasos a partir de 3-nitrobenzoil acetónitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 26B a 26F.

402772



- 57 -

26B. 2-hidroxi-6-metil-4-(3-nitrofenil)piridina

A una mezcla que contiene 76.0 gramos de 3-nitrobenzoilacetoneitrilo y 125 mililitros de acetona se añadieron aproximadamente 50 gramos de ácido polifosfórico y la mezcla se agitó hasta que se agitó completamente, y se mezcló. Luego se añadieron 1200 gramos de ácido polifosfórico adicionales y la mezcla de reacción resultante, se calentó con agitación a temperatura de aproximadamente 70° C., durante aproximadamente 10 minutos y se calentó en un baño de vapor durante una hora. A la mezcla de reacción caliente, se añadió cuidadosamente por gotas, 35 mililitros adicionales de acetona y la mezcla de reacción se calentó con agitación permitiendo que la temperatura de reacción se elevara lentamente hasta aproximadamente 140° C., a través de un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 90° C., y se añadió cuidadosamente con agitación a 7 litros de una mezcla de hielo y agua. La mezcla resultante se agitó hasta que se hidrolizó el exceso del ácido polifosfórico y el sólido precipitado se recogió filtrando la mezcla a través de dos embudos de vidrio calcinado grandes. El sólido combinado se sometió a reflujo con una cantidad suficiente de dimetilformamida para rendir un volumen total de aproximadamente 2200 mililitros para disolver todo el sólido durante aproximadamente una hora, concentrando de esta manera el volumen de la solución hasta aproximadamente 100 mililitros. La solución re-

402772



- 58 -

sultante se enfrió y luego se congeló en un refrigerador. El sólido que se separó se formó en una suspensión acuosa con agua caliente y el agua se filtró y se descartó. El sólido de nuevo se preparó como una solución acuosa con agua caliente, la mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo a temperatura de 25° C., para rendir 34 gramos de 2-hidroxi-6-metil-4-(3-nitrofenil)piridina de temperatura de fusión de 285.5° a 288° C.

26.C. 4-(3-aminofenil)-2-hidroxi-6-metilpiridina

Una mezcla que contiene 28.75 gramos de 2-hidroxi-6-metil-4-(3-nitrofenilpiridina), 300 mililitros de dimetilformamida, y 2.25 gramos de un catalizador de paladio sobre carbono al 10 por ciento se trató bajo condiciones de hidrogenación catalítica usando una presión inicial de hidrógeno de 2.812 kilogramos por centímetro cuadrado. Después de completarse la reducción, la mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador que se lavó sucesivamente con dimetilformamida y luego con metanol. Las lavadas y el concentrado combinados se concentraron al vacío para remover los solventes. El residuo se disolvió en 100 mililitros de metanol caliente, la solución caliente se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 100 mililitros y se enfrió. El precipitado sólido resultante se recogió, se lavó con una pequeña cantidad de metanol y se secó al aire para rendir 17.0

402772



- 59 -

gramos de 4-(3-aminofenil)-2-hidroxi-6-metilpiridina, de temperatura de fusión de 229.5° a 232° C.

26D. 3-(2-hidroxi-6-metil-4-piridil)-anilinometilenmalonato - de dietilo - Una mezcla que contiene 20.0 gramos de 4-(3-aminofenil)-2-hidroxi-6-metilpiridina y 21.75 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo se mezcló completamente y luego se calentó a temperatura de aproximadamente 120° a 130° C., durante aproximadamente una hora hasta que todo el etanol formado mediante la reacción se había despedido. La mezcla de reacción se enfrió y el residuo restante se disolvió en 325 mililitros de acetonitrilo caliente. La solución caliente se concentró hasta un volumen de aproximadamente 110 mililitros, se enfrió y se almacenó en un refrigerador. El precipitado cristalino resultante se recogió, se lavó con una pequeña cantidad de éter y se secó al aire para rendir 33.2 gramos de 3-(2-hidroxi-6-metil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo de temperatura de fusión de 171° a 73° C.

26E. 1,4-dihidro-7-(2-hidroxi-6-metil-4-piridil)4-oxo-quinolincarboxilato de etilo - en una cantidad de 21.6 gramos, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, usando 25 gramos de 3-(2-hidroxi-6-metil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo y 200 mililitros de Dowtherm A.

402772

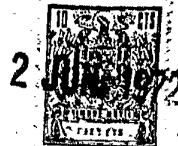


- 60 -

26F. 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1,4-dihidro-oxo-3-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 1.62 gramos de 1,4-dihidro-7-(2-hidroxi-6-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 20 mililitros de oxiclорuro de fósforo y 1 mililitro de dimetilformamida se calentó en un baño de vapor durante una hora y luego se calentó al vacío para remover el exceso del oxiclорuro de fósforo y el solvente. El residuo se disolvió en 200 mililitros de cloroformo. La solución de cloroformo se lavó sucesivamente con 100 mililitros de agua helada y 100 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de bicarbonato de sodio, y luego se calentó al vacío para remover el cloroformo. El residuo sólido se disolvió en 124 mililitros de acetronitrilo caliente y la solución caliente se filtró. El filtrado se concentró hasta un volumen de 30 mililitros calentándose en una plancha caliente y se enfrió. El sólido blanco precipitado se recogió, se lavó con una cantidad mínima de acetronitrilo y se secó al aire para rendir 1.12 gramos de 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 172.5° a 175° C.

27. Acido 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla de 1 gramo de 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo y un exceso (aproximadamente

402772



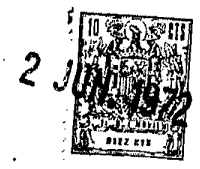
- 61 -

cuatro veces) de una solución acuosa al 0.5 por ciento de hidróxido de sodio se calienta en un baño de vapor durante aproximadamente quince minutos. La solución resultante se deja enfriar a temperatura de aproximadamente 70° C. y luego se neutraliza parcialmente (hasta un pH de aproximadamente 9) con ácido acético. La solución caliente se trata con carbón decolorante y se filtra. El filtrado se calienta a temperatura de aproximadamente 55° C. y se añade por gotas con agitación ácido acético hasta que se logra un pH de 6, dejando* que la temperatura de esta solución aumente gradualmente hasta aproximadamente 65° a 70° C. La mezcla se deja enfriar. El precipitado cristalino se recoge y se seca para rendir el producto, el ácido 7-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

28. Acido 7-(2-aminometil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-quinolinecarboxílico, en la forma de su sal de hidrocioruro se obtuvo sometiendo a reflujo 1.89 gramos de 7-(2-acetilaminometil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo con 60 MILILITROS DE /ACIDO clorhídrico acuoso de concentración 3N durante veinticuatro horas, filtrando la mezcla de reacción y evaporando el filtrado al vacío para remover el exceso del ácido clorhídrico junto con el etanol y el -ácido acético, cada uno de ellos formado durante la reacción. El producto se recrystalizó disolviéndose en una cantidad mínima de agua caliente y añá-

14476

402772



diendo etanol caliente a la solución caliente, obteniéndose 800 miligramos, de temperatura de fusión de 241° a 244° C.

29. 7-(2-carbamil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 1.0 gramo de 7-(2-ciano-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo y 10 mililitros de ácido polifosfórico se calentó durante dos y media horas a temperatura de 95° a 100° C. La solución de reacción se enfrió a temperatura de aproximadamente 50° C. y se vació en 40 mililitros de agua fría con agitación. El precipitado sólido se recogió, se lavó sucesivamente con una solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y agua, se secó al aire, se recristalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con acetonitrilo y éter y se secó para rendir 610 miligramos de 7-(2-carbamil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, temperatura de fusión de 244° a 245° C.

30. Acido 7-(2-amino-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico - A 0.05 moles de 7-(2-carbamil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo en 200 mililitros de dimetilformamida se añadieron 0.05 moles de tetraacetato de plomo seguidos por 15 mililitros de trietilamina, después de lo cual sigue una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se deja reposar durante aproximadamente treinta minutos; los solventes se destilan al vacío; y el residuo se tratao con ácido clorhídrico frío de concentración 3N. El dicloruro de plomo precipitado se filtra. El

402772



- 63 -

filtrado se hierve durante una hoara y luego se concentra al vacio para remover el ácido clorhídrico y para rendir el ácido 7-(2-amino-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en la forma de su sal de hidrocioruro.

31. 7-(2-acetoxi-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo- Una mezcla que contiene 0.9 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-óxido-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo y 10 mililitros de anhídrido acético se sometió a reflujo durante dos horas y los solventes se removieron al vacio. Al residuo se añadieron 3 mililitros de etanol y el etanol se destiló al vacio. El sólido restante se disolvió en 10 mililitros de acetato de isopropilo caliente y la solución se enfrió. El sólido separado se recogió y se secó para rendir aproximadamente 200 miligramos de 7-(2-acetoxi-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo.

32. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contenía 13.3 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(1-óxido-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo en 100 mililitros de anhídrido acético se sometió a reflujo con agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacio y el producto aceitoso después se trató con 25 mililitros de etanol. La solución resultante se calentó al vacio para remover el etanol y para dejar al 7-(2-acetoxi-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo que

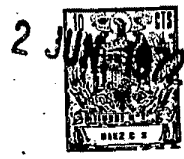
14-4-76



402772

se sometió a reflujo durante tres horas con un exceso de ácido clorhídrico acuoso diluido. El sólido separado se recogió, se lavó sucesivamente con agua y etanol y se recristalizó dos veces de dimetilformamida usando carbón decolorante y dos veces de ácido acético usando carbón decolorante para rendir 4.6 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, de temperatura de fusión de 305° a 306° C., con descomposición. La temperatura de fusión de este producto se elevó hasta de 308° a 309° C., con descomposición, mediante purificación adicional de la siguiente manera. Se absorbió una muestra en una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio; la solución se trató con carbón decolorante y se filtró; y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El sólido precipitado se recogió, se lavó bien con agua destilada y el sólido se sometió a azeotropía con xileno para remover el agua. El sólido se recogió, se lavó sucesivamente con acetonitrilo y éter, se secó al vacío a temperatura de 100° C. y se recristalizó de dimetilformamida.

33. 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metoxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de metilo. - A 10 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, suspendidos en 200 mililitros de cloroformo, se añade un exceso de diazometano disuelto en éter. La suspensión se agita durante veinticuatro horas; la solución casi cristalina resultante se filtra y el filtrado se evapora para



402772

remover los solvente y para rendir el producto, el 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metoxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de metilo.

34. 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 50 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 900 mililitros de dimetilformamida y 60 gramos de carbonato de potasio anhidro se agitó en un baño de vapor durante treinta minutos. A esta solución agitada, calentada en un baño de vapor se añadió por gotas, a través de un período de 60 a 90 minutos, una solución que contenía 51 gramos de tosilato de etilo en 150 mililitros de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó con agitación durante otras dos horas y luego se filtró. El filtrado se calentó al vacío para remover la dimetilformamida y el residuo se absorbió en cloroformo. La solución de cloroformo se lavó con agua y luego se evaporó al vacío para remover el cloroformo. El residuo se cristalizó de alcohol de isopropilo para rendir 33.4 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 169° a 172° C.

35. 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de sodio - A una mezcla que contiene 15.02 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico y 300 mililitros de metanol se añadió una solución de 2.75 gramos de metóxido de sodio en 50 mili-



litros de metanol. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con aproximadamente 2 mililitros de agua y se enfrió. El precipitado cristalino se recogió, se lavó con metanol absoluto y se secó a 70° C. para rendir 9.5 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de sodio, de temperatura de fusión de 260° a 261° C.

36. Metansulfonato del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico - A 2.94 gramos del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico en 50 mililitros de metanol se añadieron 6.96 gramos de ácido metanosulfónico; la mezcla resultante se calentó a reflujo y luego se trató con 50 mililitros de agua para lograr una solución. La solución caliente se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente y la sal cristalina precipitada se recogió, se lavó bien con etanol absoluto y se secó para rendir el metansulfonato del ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico.

37. 7-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 600 miligramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo y 5.0 mililitros de oxícloruro de fósforo se sometió a reflujo con agitación durante aproximadamente ocho horas; la mayoría del exceso del oxícloruro se destiló al vacío; y al residuo se añade hielo triturado. A la mezcla fría se añade gradualmente una solución de hidróxido de amonio hasta que la mezcla sea básica. La mez-

402772



- 67 -

cla fría se dejó reposar durante aproximadamente noventa minutos; el pH se ajustó hasta aproximadamente 8 y el sólido se recogió. El sólido se disolvió en cloroformo. La capa de cloroformo se separó de una pequeña cantidad de la capa acuosa, se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se concentró al vacío para remover el cloroformo. El residuo se cristalizó de acetonitrilo usando carbón decolorante y se secó al vacío a 40° C. para rendir el 7-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo.

38. Acido 1-etil-7-(2-formil-6-metil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contenía 5 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroximetil-6-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, 200 mililitros de cloroformo y 15 gramos de dióxido de manganeso activado se somete a reflujo con agitación teniendo un separador de agua continuo fijado en el recipiente de reacción. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante aproximadamente seis horas después de lo cual se recoge la cantidad teórica de agua. La mezcla de reacción se filtra luego mientras que está caliente y la torta del filtro se lava con cloroformo caliente. El filtrado y las lavadas combinados se tratan con carbón decolorante, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora al vacío para rendir el producto, el -ácido 1-etil-7-(2-formil-6-metil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

39. Acido 1-etil-7-(2,6-dietyl-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, se prepara siguiendo

POOR
QUALITY

402772



el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A usando una cantidad equivalente molar correspondiente de 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo en vez del 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo. El 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo intermedio se prepara siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 6B y 6C comenzando con una cantidad equivalente molar de 4-(3-aminofenil)-2,6-dietilpiridina en vez de 4-(3-aminofenil)2,6-dimetilpiridina.

40. 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-1-óxido-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 17.38 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 12.4 gramos de ácido 3-cloroperbenzónico al 85 por ciento y 125 mililitros de cloroformo se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después de la adición de otro gramo de ácido 3-cloroperbenzónico, la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor con agitación durante una hora. El cloroformo se destiló al vacío para rendir un residuo aceitoso espeso que se solidificó al dejarse reposar. El sólido se disolvió en 500 mililitros de tetrahidrofurano; la mezcla (que contenía varios gramos de un sólido insoluble) se trató con carbón decolorante y se filtró; y el solvente se destiló al vacío. El aceite residual se solidificó cuando se trituroó con éter.

402772



- 69 -

El sólido se cristalizó de acetonitrilo, se extrajo con 300 mililitros de tetrahidrofurano caliente, se recristalizó dos veces con acetonitrilo y luego una vez de cetona de metil-isobutilo (aproximadamente 600 mililitros) para rendir, como cristales de color amarillo pálido, 4.0 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-1-óxido-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 197° a 200° C.

41. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-hidroximetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico se prepara siguiendo EL Procedimiento descrito en el Ejemplo 15 usando una cantidad equivalente molar correspondiente de 1,4-dihidro-7-(2-metil-1-óxido-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo en vez del compuesto de 7-(2,6-dimetil-1-óxido-4-piridilo) correspondiente. El 7-(2-acetoximetil-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo se obtiene primero como en el Ejemplo 15 y este compuesto de 7-(2-acetoximetil-4-piridilo) luego se hidriza mediante reflujo usando el ácido clorhídrico de concentración 3N como en el Ejemplo 15 para rendir el compuesto de 7-(2-hidroximetil-4-piridilo) citado.

42. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metoxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en la forma de su hidrocioruro, se prepara hidrolizando el 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metoxi-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de metilo con ácido clorhídrico acuoso de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8P.



43. Acido 7-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en la forma de su hidrocioruro, se obtiene hidrolizando el 7-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo con ácido clorhídrico acuoso, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3B.

44A. 1,4-dihidro-1-metil-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 14.5 gramos de temperatura de fusión de 215° a 217°C. se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, usando 16.1 gramos de 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 156 mililitros de dimetilformamida, 16 gramos de carbonato de potasio anhidro, 3.4 mililitros de yoduro de metilo, un período de calentamiento de una hora en un baño de vapor y cristalización de alcohol de isopropilo y éter.

44B. Acido 1,4-Dihidro-1-metil-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 11.8 gramos, de temperatura de fusión de >315°C., se preparó siguiendo el procedimiento de hidrólisis alcalina en el Ejemplo 2 usando 14 gramos de 1,4-dihidro-1-metil-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 5 gramos de hidróxido de sodio, 200 mililitros de agua y un período de calentamiento de

402772



- 71 -

una hora en un baño de vapor. Una muestra de este ácido se convirtió en su hidrocioruro tal como en el Ejemplo 8B y se recristalizó de ácido clorhídrico de concentración 6N, temperatura de fusión $> 335^{\circ}\text{C}$.

45A. 1-etil-7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 14 gramos de temperatura de fusión de 135° a 137°C ., se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8A usando 16.8 gramos de 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 16.8 gramos de carbonato de potasio anhidro, 250 mililitros de dimetilformamida, 5.5. mililitros de yoduro de etilo, un período de calentamiento de treinta minutos en un baño de vapor y trituración del producto con éter.

45B. Acido 1-etil-7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 14 gramos de 1-etil-7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo y 50 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de potasio de concentración 6N se calentó en un baño de vapor durante aproximadamente una hora después de lo cual todo el sólido se había disuelto, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, El filtrado se acidificó y el sólido color canela resultante se recogió,

4478

402772



- 72 -

se lavó con agua y se secó para rendir 11.5 gramos del ácido 1-etil-7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinilincarboxílico, de temperatura de fusión de 210° a 212°C.

El 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo intermedio que se usó en el Ejemplo 45A se preparó en siete pasos a partir de 3-nitrobenzaldehído tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 45C a 45I.

45C. 2,6-dietil-1,4-dihidro-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato de dietilo - Una solución que contiene 135 gramos de acetato de etil propionilo, 70.5 gramos de 3-nitrobenzaldehído, 260 mililitros de etanol y 45 mililitros de hidróxido de amonio concentrado se calentó a reflujo durante seis horas y luego se concentró al vacío en un baño de vapor. El material aceitoso resultante se cristalizó de éter para rendir 85 gramos de 2,6-dietil-1,4-dihidro-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato de dietilo de temperatura de fusión de 126° a 128°C.

El 1,4-dihidro-2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato de dimetilo, 82 gramos de temperatura de fusión de 158° a 160°C. se preparó como anteriormente pero usando 106 gramos de acetato de metil propionilo, 60 gramos de 3-nitrobenzaldehído, 34 mililitros de hidróxido de amonio concentrado, 240 mililitros de metanol y un período de reflujo de cinco horas.

402772

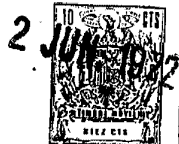


- 73 -

45D. 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo - Una mezcla que contiene 60 gramos de 2,6-dietil-1,4-dihidro-4-(3,nitrofenil)-3,5-piridin dicarboxilato de dietilo y 600 mililitros de ácido nítrico de concentración 4N se calentó con agitación a un baño de vapor durante una hora, se neutralizó cuidadosamente con carbonato de potasio sólido y se enfrió en un baño de hielo. Un sólido color amarillo que se separó se recogió y comenzó a fundirse después de lo cual se trató con una mezcla de agua y cloroformo y la mezcla se agitó bien. La capa de cloroformo se separó y se evaporó al vacío para remover el cloroformo y para rendir 59.6 gramos de un aceite color amarillo. El aceite se disolvió en éter y se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno en éter y se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. El producto cristalino resultante se recogió, se lavó con éter y se secó al vacío a temperatura de 60°C. para rendir 40 gramos de 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)/3,5-piridin-dicarboxilato de dietilo como su hidrócloruro, de temperatura de fusión de 111° a 114°C.

El 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato de dimetilo, en cantidad de 108 gramos como un aceite de color amarillo se preparó siguiendo el procedimiento anterior pero usando 120 gramos de 1,4-dihidro-2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato de dimetilo y 1200 mililitros de ácido nítrico acuoso de concentración 4N.

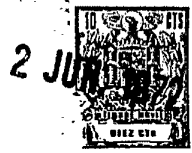
402772



- 74 -

45E. Acido 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxílico - Una mezcla que contiene 50 gramos de hidrocioruro de 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato de dietilo, 200 mililitros de etanol, 60 mililitros de una solución acuosa al 35 por ciento de hidróxido de sodio y 100 mililitros de agua se sometió a reflujo con agitación en un baño de vapor durante 5 horas. El etanol se removió al vacío y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se acidificó y el sólido resultante se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío. para rendir 30.5 gramos del ácido 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxílico, de temperatura de fusión de $> 230^{\circ}\text{C}$.

La mezcla que contiene 108 gramos de 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato de dietilo, 60 gramos de hidróxido de sodio, 200 mililitros de etanol y 500 mililitros de agua se sometió a reflujo con agitación durante cuatro horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El etanol se destiló al vacío y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para rendir 71 gramos de ácido 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxílico que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de descarboxilación.



402772

- 75 -

45F. 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)piridina - A

1000 mililitros de Dowtherm A (mezcla eutéctica de difenilo y éter de difenilo) a temperatura de 180°C. se añadieron con agitación 42 gramos de ácido 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxílico a través de un período de dos minutos y luego a través de un período de quince minutos la mezcla de reacción se llevó a una temperatura de reflujo de >250°C. La agitación se continuó al reflujo durante quince minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se extrejo con ácido clorhídrico de concentración 6N. El extracto ácido se hizo básico con hidróxido de amonio y el producto aceitoso se extrajo con éter. El extracto de éter se trató con cloruro de hidrógeno etanólico; el precipitado se recogió y se secó para rendir 16 gramos de hidrocioruro de 2,6-dietil-4(3-nitrofenil)piridina de temperatura de fusión de 222° a 225°C.

En otra prueba de la preparación anterior usando 75 gramos del ácido 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxílico y 1500 mililitros de Dowtherm A, la mezcla de reacción filtrada se extrejo con cuatro porciones de 300 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N, los extractos ácidos se combinaron y se hicieron básicos con hidróxido de amonio. El producto aceitoso resultante se absorbió en éter y la solución de éter se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y evaporó para remover el éter, rindiendo



402772

- 76 -

de esta manera 27 gramos de 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)piridina como un aceite.

45G. 4-(3-Aminofenil)-2,6-dietilpiridina - Una mezcla que contiene 36 gramos de 2,6-dietil-4-(3-nitrofenil)piridina, 0.5 gramos de óxido de platino y 225 mililitros de ácido acético se agitó con hidrógeno bajo presión durante aproximadamente noventa minutos después de cuyo período de tiempo se había absorbido aproximadamente el 85 por ciento de la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para rendir un aceite que se cristalizó con cloruro de hidrógeno metanólico para rendir 35.6 gramos de dihidrocloruro de 4-(3-aminofenil)-2,6-dietilpiridina, de temperatura de fusión de $>300^{\circ}\text{C}$.

45H. 3-(2,6-dietil-4-piridil)anilino-metilenmalonato de dietilo - Una mezcla que contiene 27.5 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,6-dietilpiridina y 29.5 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo se calentó a temperatura de 135° a 140°C . durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en una mezcla de éter y n-hexano. La solución se filtró a través de una almohadilla de tierra de infusorios y el filtrado se evaporó a sequedad para rendir un aceite de color pardo que se solidificó rindiendo de esta manera 38 gramos de 3-(2,6-dietil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo, de

402772



- 77 -

temperatura de fusión de 65° a 67°C.

45I. 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - A 350 mililitros de Dowtherm A en ebullición se añadieron con agitación 38 gramos de 3-(2,6-dietil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo; esta ebullición se continuó con agitación durante doce minutos y luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido que se separó se recogió se cristalizó de dimetilformamida para rendir 30 gramos de 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolencarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de >300°C.

46A. 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo - Una mezcla que contiene 18 gramos de 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 18 gramos de carbonato de sodio anhidrido y 100 mililitros de dimetilformamida se agitó en un baño de vapor durante 30 minutos. Luego se añadieron 3.4 mililitros de yoduro de metilo y la mezcla se calentó en un baño de vapor con agitación durante otros treinta minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se absorbió con una mezcla de agua y cloroformo. La capa de cloroformo se separó y se evaporó al vacío para remover el cloroformo. El residuo se cristalizó de éter para rendir 16.5 gra-

4476



402772

mos de 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de 215° a 217°C.

46B. Acido 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 11.5 gramos de temperatura de fusión de 250° a 252°C. se preparó mediante hidrólisis alcalina, como en el Ejemplo 3 usando 16 gramos de 7-(2,6-dietil-4-piridil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 5 gramos de hidróxido de sodio, 200 mililitros de agua y purificación formando en una suspensión acuosa el producto con metanol caliente. Su hidrocioruro, en cantidad de 10.1 gramos de temperatura de fusión de >300°C. con descomposición, se preparó disolviendo el producto en 150 mililitros de ácido clorhídrico acuoso de concentración 6N en ebullición diluyendo la solución con metanol caliente, dejando enfriar la solución caliente hasta temperatura ambiente recogiendo el sólido cristalino lavándolo con metanol y secándolo al vacío a temperatura de 80°C.

47A. 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-1-n-propil-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 14 gramos de temperatura de fusión de 135° a 136°C. se preparó como en el Ejemplo 3 usando 16.9 gramos de 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolencarboxilato de etilo, 16

402772² JI



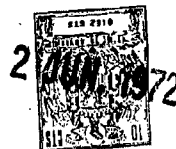
- 79 -

gramos de carbonato de potasio anhidro, 150 mililitros de dimetilformamida, 9 gramos de yoduro de n-propilo, un período de calentamiento de una hora en un baño de vapor y cristalización de éter.

47B. Acido 7-(2,6-dimetil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-1-n-propil-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 10.5 gramos de temperatura de fusión de 233° a 235°C., se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando 14 gramos de 7-(2,6-dimetil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-1-n-propil-3-quinolincarboxilato de etilo, 5 gramos de hidróxido de sodio, 200 mililitros de agua y un período de calentamiento de noventa minutos en un baño de vapor. Se purificó mediante conversión en su hidrocioruro con ácido clorhídrico de concentración 6N lavando la sal con metanol reconvirtiendo el hidrocioruro en la forma de base libre tratando una solución de hidróxido de sodio del mismo con ácido acético, recogiendo el producto, lavándolo con agua y secándose al vacío a temperatura de 80°C.

48A. Acido 1-etil-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 8.1 gramos, temperatura de fusión de >250°C. con descomposición, se preparó como en el Ejemplo 2 usando 14 gramos de 1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 4.2

402772



- 80 -

gramos de yoduro de etilo, 15 gramos de carbonato de potasio anhidro, 200 mililitros de dimetilformamida para rendir primero su éster de etilo que luego se hidrolizó con 100 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de sodio como en el Ejemplo 2.

El intermedio, el 1,4-dihidro-5-metil-4-oxo--7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo se preparó en dos pasos a partir de 4-(3-amino-5-metilfenil)piridina tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 48B y 48C.

48B. 5-(4-piridil)-m-toluidinometilenmalonato de dietilo - Una mezcla que contiene 28 gramos de 4-(3-amino-5-metilfenil)piridina y 30 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo se calentó en un baño de aceite a temperatura de 120° a 140°C. durante dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El aceite de color pardo se cristalizó de n-hexano y éter para rendir 37 gramos de 5-(4-piridil)-m-toluidinometilenmalonato de dietilo, de temperatura de fusión de 95° a 97°C.

La 4-(3-amino-5-metilfenil)piridina anteriormente citada puede prepararse de acuerdo con el procedimiento conocido de dos pasos de Haworth y otros (Diario de la Sociedad Química, 1940 página 349) para preparar la 4-(3-aminofenil)piridina pero usando cantidades equivalentes molares correspondientes de cloruro de 3-nitro-5-metilfenildiazonio y piridina para

402772² JU



- 81 -

obtener la 4-(5-metil-3-nitrofenil)-piridina y luego reduciendo este compuesto de nitro con cloruro estanoso y ácido clorhídrico concentrado para rendir la 4-(3-amino-5-metilfenil)piridina.

48C. 1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo - Una solución que contiene 18 gramos de 5-(4-piridil)-m-toluidinometilenmalonato de dietilo y 150 mililitros de Dowtherm A se hierve durante quince minutos y luego se enfría a temperatura ambiente. El sólido de color canela que se separó se recoge, se lava con alcohol de propilo y se cristaliza de dimetilformamida para rendir 12.5 gramos de 1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, de temperatura de fusión de $>280^{\circ}\text{C}$. con descomposición.

49A. 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,5-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 14.6 gramos, de temperatura de fusión de 157° a 158°C ., se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A usando 36.2 gramos de 1,4-dihidro-7-(2,5-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 28 gramos de carbonato de potasio anhidro, 8.8 mililitros de yoduro de etilo, 400 mililitros de dimetilformamida y recristalización de acetato de etilo.

402772



- 82 -

49B. Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,5-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 22.0 gramos como su hidrocioruro, de temperatura de fusión de 300°C. se preparó mediante hidrólisis acídica como en el Ejemplo 8B usando 24.5 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,5-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 100 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N, un período de calentamiento de cinco y media horas en un baño de vapor y recristalización de agua usando carbón decolorante.

El intermedio anteriormente citado, el 1,4-dihidro-7-(2,5-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo usado en el Ejemplo 49A se preparó en cinco pasos comenzando a partir de alfa-(3-nitrobenzoil)propionitrilo tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 49C a 49G.

49C. 3,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-2-(1H)-piridona - Una mezcla que contiene 400 gramos de ácido polifosfórico y 40.8 gramos de alfa-(3-nitrobenzoil)propionitrilo se calentó a temperatura de 70°C. con agitación. Después de aproximadamente 5 minutos se agitaron 50 mililitros de acetona y después de otros 5 minutos la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor con agitación durante aproximadamente dos horas y veinte minutos. La solución de reacción caliente se vació lentamente con agitación en dos litros de agua. Luego se añadieron gradualmente 350 mililitros de una solución

402772 2 J



- 83 -

acuosa al 35 por ciento de hidróxido de sodio y hielo; la agitación se continuó durante aproximadamente treinta minutos. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua, se trituró con metanol y se recristalizó de aproximadamente 300 mililitros de dimetilformamida para rendir 27.4 gramos de 3,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-2(1H)-piridona, de temperatura de fusión de 284° a 286°C.

49D. 2-cloro-3,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina -

Una mezcla que contiene 82.7 gramos de 3,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-2(1H)-piridona y 185 mililitros de dicloruro fosfónico de fenilo se calentó a temperatura de 155° a 160°C. durante treinta minutos y se agitó con un tubo secante fijado en el recipiente de reacción. La temperatura luego disminuyó gradualmente hasta aproximadamente 140°C. y el calentamiento se continuó durante un período total de aproximadamente cuatro horas. La mezcla de reacción luego se vació con agitación en aproximadamente dos litros de agua. La mezcla resultante se hizo fuertemente básica con hidróxido de amonio, añadiendo hielo tal y como fuera necesario para mantener la temperatura inferior a aproximadamente 40°C. y la agitación se continuó durante aproximadamente treinta minutos. El sólido se recogió y se disolvió en aproximadamente 500 mililitros de cloroformo. La solución de cloroformo se trató con carbón decolorante y sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado

402772



- 84 -

se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se recristalizó de acetato de etilo para rendir 76.0 gramos de 2-cloro-3,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina de temperatura de fusión de 138° a 140°C.

49E. 4-(3-aminofenil)-2,5-dimetilpiridina - Una mezcla que contiene 94.5 gramos de 2-cloro-3,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, 3.5 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento y 850 mililitros de dimetilformamida se hidrógenó catalíticamente durante dos horas a partir de una presión inicial de hidrógeno de 18.278 kilogramos por centímetro cuadrado. Se agregaron 5 gramos adicionales de paladio sobre carbono al 10 por ciento y la hidrogenación se continuó durante otras cuatro horas. Luego se añadieron 140 mililitros de trietilamina y 12 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento y la hidrogenación se reanudó durante siete horas adicionales calentando la mezcla de reacción a temperatura hasta de aproximadamente 43°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El aceite restante se disolvió en cloroformo. La solución de cloroformo se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para remover el cloroformo. El aceite restante se disolvió en éter; la solución de éter se diluyó hasta un volumen de aproximadamente 180 mililitros y se enfrió. El sólido cristalino se recogió, se lavó con éter helado y se



402772

secó para rendir 49.8 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,5-dimetilpiridina de temperatura de fusión de 90° a 92°C. Se obtuvo también una segunda cosecha de 9.0 gramos de temperatura de fusión de 89° a 90°C.

49F. 3-(2,5-dimetil-4-piridil)-anilino-metilenmalonato de dietilo, en cantidad de 76.4 gramos a temperatura de fusión de 86° a 87°C., se preparó como en el Ejemplo 5B usando 58.5 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,5-dimetilpiridina, 65.0 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo y cristalizando el producto aceitoso con éter.

49G. 1,4-dihidro-7-(2,5-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 36.4 gramos como un sólido granulado de color pardo claro se preparó como en el Ejemplo 5C usando 47.8 gramos de 3-(2,5-dimetil-4-piridil)-anilino-metilenmalonato de dietilo, 1700 mililitros de Dowtherm A, un período de ebullición de siete minutos adición de 100 mililitros de un aceite mineral blanco permitiendo que la mezcla se enfriará con agitación, recogiendo el producto sólido y lavándolo con benceno, triturándolo con benceno en ebullición y secándolo al vacío a temperatura de 60°C. durante la noche.

50A. 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,3-dimetil-4-piridil)-

402772



- 86 -

4-oxo-3-quinilincarboxilato de etilo, en cantidad de 5.6 gramos de temperatura de fusión de 157° a 159°C. se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 34 usando 22.0 gramos de 1,4-dihidro-7-(2,3-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 325 mililitros de dimetilformamida, 24 gramos de carbonato de potasio anhidro, 20 gramos de tosilato de etilo en 75 mililitros de dimetilformamida que se añade a través de un período de cuarenta y cinco minutos y mediante solidificación del producto aceitoso mediante trituración con acetato de isopropilo.

50B. Acido 1-Etil-1,4-dihidro-7-(2,3-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 3.0 gramos de temperatura de fusión de 326° a 328°C. con descomposición, se preparó como en el Ejemplo 8B usando 5.1 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,3-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 50 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N, un período de reflujo de cuatro horas y aislamiento del producto de la siguiente manera. La mezcla de reacción se concentró al vacío; el vacío sólido se absorbió en una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio, la solución se trató con carbón decolorante y se filtró y el filtrado se neutralizó con ácido acético diluido. El sólido blanco resultante se recogió se lavó sucesivamente con agua destilada etanol y éter; se recristalizó de dimetilfor-

POOR
QUALITY



402772

- 87 -

mamida.

El intermedio, el 1,4-dihidro-7-(2,3-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo usado en el Ejemplo 50A se preparó en cinco pasos a partir de 3-nitrobenzoilacetoneitrilo tal y como se describe en los Ejemplos 50C a 50G.

50C. 6-Hidroxi-2,3-dimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina-

A una mezcla agitada que contiene 19.0 gramos de 3-nitrobenzoilacetoneitrilo y 60 mililitros de 2-butanona se añadieron 140 gramos de ácido polifosfórico que se había calentado a temperatura de 70°C. La mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante una hora hasta 125°C. a través de un período de diez minutos y se mantuvo a temperatura de 125°C. durante cinco minutos. La mezcla de reacción se vació en agua con agitación. El precipitado sólido se recogió y el filtrado se extrajo con cloroformo. El sólido recogido se disolvió en el extracto de cloroformo mediante calentamiento. Las capas se separaron. La capa de cloroformo se filtró y el filtrado se concentró al vacío para remover el cloroformo. El residuo parcialmente cristalizado se formó en una suspensión acuosa con 75 mililitros de etanol y el sólido se recogió. El filtrado se concentró y se absorbió el residuo aceitoso y gomoso en 50 mililitros de acetonitrilo y la solución se enfrió. El sólido separado se recogió y se combinó con el

402772



- 88 -

sólido anteriormente citado que se obtuvo de la mezcla de etanol. Los sólidos combinados se recrystalizaron de dimetilformamida para rendir 8.2 gramos de 6-hidroxi-2,3-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, de temperatura de fusión de 270° a 271°C. Se obtuvo una segunda cosecha que pesaba 1.9 gramos que fundía también a temperatura de 270° a 271°C. después de aislamiento y recrystalización de dimetilformamida.

50D. 6-cloro-2,3-dimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina-

Una mezcla que contenía 8.9 gramos de 6-hidroxi-2,3-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina y 19 mililitros de dicloruro fosfónico de fenilo se calentó a temperatura de 165° a 175°C. durante una hora. La solución de reacción resultante se enfrió a temperatura de 80°C. y se vació en agua. La solución acuosa se agitó y se hizo básica con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se absorbió en cloroformo. La solución de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para rendir un sólido blanco. El sólido se recrystalizó de 100 mililitros de acetato de isopropilo para rendir 6.5 gramos de 6-cloro-2,3-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, de temperatura de fusión de 167° a 169°C.

50E. 4-(3-aminofenil)-2,3-dimetilpiridina - Una

mezcla que contiene 8.0 gramos de 6-cloro-2,3-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, 100 mililitros de dimetilformamida y 0.4

402772



- 89 -

gramos de paladio sobre etanol al 10 por ciento se hidrogenó después de lo cual se absorbieron tres equivalentes de hidrógeno. A la mezcla de reacción se añadieron 11 mililitros de trietilamina y 1.5 gramos adicionales de paladio sobre carbono al 10 por ciento; la hidrogenación se reanudó después de lo cual se absorbió un equivalente adicional de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador y el filtrado se evaporó al vacío hasta formar un residuo, aceitoso. Al residuo se añadió agua y una solución de hidróxido de sodio diluida. La solución alcalina se extrajo con dicloruro de metileno; el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró; el filtrado se concentró al vacío hasta formar un sólido color amarillo pálido y el sólido se recristalizó de acetato de isopropilo para proporcionar 2.4 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,3-dimetilpiridina, de temperatura de fusión de 140° a 142°C.

En otra prueba usando 21.7 gramos de 6-cloro,2,3-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, se añadieron 270 mililitros de dimetilformamida, 3.8 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento, 30 mililitros de trietilamina (la trietilamina y 2.7 gramos del paladio sobre carbono al 10 por ciento añadido después de haberse absorbido tres equivalentes de hidrógeno como anteriormente), y se obtuvieron 12.9 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,3-dimetilpiridina, de temperatura de fusión de 143° a 144.5°C.

402772



402772

50F. 3-(2,3-dimetil-4-piridil)anilino-metilenmalonato de dietilo, en cantidad de 27.6 gramos de temperatura de fusión de 74° a 76°C. se preparó como en el Ejemplo 6B usando 16.7 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,3-dimetilpiridina, 19.5 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo y recristalización de n-hexano manteniendo aproximadamente 10 por ciento de éter.

50G. 1,4-dihidro-7-(2,3-dimetil-4-piridil-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 22.0 gramos, de temperatura de fusión de 269° a 271°C. se preparó como en el Ejemplo 6C usando 27.6 gramos de 3-(2,3-dimetil-4-piridil)anilino metilenmalonato de dietilo y 275 mililitros de Dowtherm A.

51A. 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,3,5-trimetil-4-piridil-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 21 gramos de temperatura de fusión de 226° a 228°C. se probó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8A usando 33.6 gramos de 1,4-dihidro-7-(2,3,5-trimetil-4-piridil-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 250 mililitros de dimetilformamida, 27.6 gramos de carbonato de potasio anhidro, 15.6 gramos de yoduro de etilo y recristalización de cloroformo y n-hexano.

51B. Acido etil-1,4-dihidro-7-(2,3,5-trimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 13.0 gramos de temperatura de fusión de 277° a 279°C. con descompo-

402772

2 JUN



- 91 -

sición, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8B, usando 19.0 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,3,5-trimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 150 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 6N, un período de calentamiento en un baño de vapor de cuatro horas, neutralización de la mezcla de reacción con hidróxido de sodio acuoso y bicarbonato de sodio, recogiendo el producto y recristalizándolo de cloroformo y n-hexano.

El intermedio, en 1,4-dihidro-7-(2,3,5-trimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo usado en el Ejemplo 51A se preparó en seis etapas a partir de alfa-bromo-3-nitropropiofenona tal y como se ha descrito en los Ejemplos 51C a 51H.

51C. 2-(3-Nitrobenzoil)propanonitrilo - A una solución que contenía 80.4 gramos de cianuro de potasio en 160 mililitros de agua que se mantuvo a temperatura de aproximadamente 25°C. con enfriamiento externo, se añadieron 400 mililitros de dimetil sulfóxido. A la solución resultante mantenida a temperatura de aproximadamente 25°C. con enfriamiento externo, se añadieron lentamente con agitación 103.2 gramos de alfa-bromo-3-nitropropiofenona. La reacción luego se agitó durante la noche (aproximadamente quince horas) a temperatura ambiente y luego se añadió una mezcla que contenía dos litros de hielo y agua más 100 mililitros de ácido clorhídrico.



402772

- 92 -

El agua se decantó y el producto restante se absorbió en acetato de etilo. La solución resultante se filtró y el filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y luego se evaporó al vacío para remover el acetato de etilo. El residuo se absorbió en benceno caliente, la mezcla de benceno se filtró mientras que estaba todavía caliente y el filtrado se enfrió. La solución de benceno luego se trató con carbono decolorante, la mezcla se filtró, se añadió n-hecano al filtrado y la solución resultante se dejó reposar en un cuarto frío durante la noche. El precipitado resultante se recogió y se secó para rendir 64 gramos de 2-(3-nitrobenzoil)propanonitrilo de temperatura de fusión de 71° a 73°C.

51D. 3,5,6-Trimetil-4-(3-nitrofenil)-2-(1H)-piridona-

A 2400 gramos de ácido polifosfórico calentado a temperatura de 60°C. se añadieron 243 gramos de 2-(3-nitrobenzoil)propanonitrilo y la mezcla se calentó a temperatura de 90°C. A la mezcla caliente se añadieron lentamente con agitación 295 gramos de 2-butanona a través de un período de aproximadamente treinta minutos y el calentamiento en el baño de vapor se continuó durante quince minutos después de lo cual se obtuvo una solución y la temperatura interna se elevó hasta aproximadamente 116°C. (el baño de vapor se removió después de que la temperatura se elevó hasta aproximadamente 105°C.). La mezcla de reacción se vació en doce litros de agua y se añadió

402772



- 93 -

con enfriamiento un exceso de una solución acuosa al 35 por ciento de hidróxido de sodio (2100 mililitros). Después de que el agua se había decantado, se añadió una cantidad mínima de acetona para disolver la mayoría del material. Luego, se añadió una cantidad de agua equivalente a aproximadamente tres veces aquella de la solución de acetona y la mezcla se agitó. El sólido se recogió y se formó una suspensión acuosa en acetona caliente. La mezcla se enfrió y se filtró para rendir 115 gramos de 3,5,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)-2(1H)-piridona, de temperatura de fusión de 259° a 261°C. Una muestra de este producto se purificó adicionalmente recristalizándose de dimetilformamida para rendir un sólido blanquecino de temperatura de fusión de 266° a 267°C.

5LE. 2-Cloro-3,5,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina - Una mezcla que contenía 113 gramos de 3,5,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)2(1H)-piridona y 240 mililitros de dicloruro de fosfónico de fenilo se calentó en un baño de aceite a temperatura de 155° a 160°C. durante noventa minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se vació en 2600 mililitros de agua con agitación. La solución resultante se hizo fuertemente básica con una solución de hidróxido de amonio con enfriamiento externo. La mezcla resultante se agitó durante treinta minutos a temperatura ambiente. El precipitado se recogió, se secó, se recristalizó de cloroformo-n-hexano

402772



- 94 -

y se secó en un horno de vacío a temperatura de 60°C. para rendir 92 gramos de 2-cloro-3,5,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, de temperatura de fusión de 207° a 208°C.

51F. 4-(3-aminofenil)-2,3,5-trimetilpiridina - Una mezcla que contiene 46 gramos de 2-cloro-3,5,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)piridina, un litro de acetato de etilo y aproximadamente 2.0 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento a presión de 2.812 kilogramos por centímetro cuadrado de hidrógeno se mantuvo a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla de reacción luego se añadieron 325 mililitros de trietilamina y mayor cantidad (aproximadamente 4.0 gramos) de paladio sobre carbono al 10 por ciento y la hidrogenación se continuó a presión de 2.812 kilogramos por centímetro cuadrado de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para poder remover el solvente rindiendo de esta manera, como un sólido blanquecino, 37 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,3,5-trimetilpiridina.

51G. 3-(2,3,5-trimetil-4-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo, en cantidad de 106 gramos de temperatura de fusión de 112° a 114°C. se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5B, usando 72 gramos de 4-(3-aminofenil)-2,3,5-trimetilpiridina, 73.5 gramos de etoximetilenmalonato de

402772



- 95 -

dietilo, un período de calentamiento de quince minutos a 130°C. y recristalización de ciclohexano.

51H. 1,4-dihidro-7-(2,3,5-trimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 12 gramos, de temperatura de fusión de 281° a 282°C., se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8I usando 30 gramos de 3-(2,3,5-trimetil-4-piridil)anilinetilmalonato de dietilo, 1200 mililitros de Dowtherm A, lavando el producto con n-hexano y secándolo. Se llevaron a cabo tres pruebas semejantes adicionales riendiendo de esta manera 48 gramos del producto, de temperatura de fusión de 281° a 282°C.

52A. 1-etil-1,4-dihidro-7-(3-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato, de etilo, en cantidad de 0.9 gramos, de temperatura de fusión de 162° a 163°C., se preparó tal como en el Ejemplo 34 usando 15.9 gramos de 1,4-dihidro-7-(3-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 275 mililitros de dimetilformamida, 18.2 gramos de carbonato de potasio anhidro, 15.5 gramos de tosilato de etilo en 45 mililitros de dimetilformamida, dos recristalizaciones de acetonitrilo y una recristalización de acetato de isopropilo.

52B. Hidrocloreuro del ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(3-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad

402772



- 96 -

de 560 miligramos de temperatura de fusión de 284° a 287°C. con descomposición, se preparó tal como en el Ejemplo 8B usando 1.02 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(3-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 5.0 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, 15 mililitros de agua, un período de reflujo de tres horas y dos recristalizaciones de etanol y éter.

El intermedio, el 1,4-dihidro-7-(3-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo usado en el Ejemplo 52A se preparó en seis pasos a partir de 1-(2-furil)-3-(3-nitrofenil)-2-propen-1-ona tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 52C a 52H.

52C. 2,6-Bis(2-furil)-3-metil-4-(3-nitrofenil)-piridina - Una mezcla que contiene 341 gramos de 1-(2-furil)-3-(3-nitrofenil)-2-propen-1-ona, 174.1 gramos de 2-(n-propanoil) furano, 1050 gramos de acetato de amonio y 2800 mililitros de ácido acético se sometió a reflujo con agitación durante 90 minutos, se dejó enfriar hasta cierto grado y se evaporó al vacío para rendir un residuo sólido aceitoso que se cristalizó al dejarse enfriar. Al residuo cristalino se añadieron 4 litros de agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se evaporó al vacío para remover el cloroformo y el residuo sólido resultante se recristalizó dos veces de acetonitrilo para rendir 119.1 gramos de 2,6-bis

402772

2 JUN 1972



- 97 -

(2-furil)-3-metil-4-(3-nitrofenil)piridina, de temperatura de fusión de 199° a 201.5°C.

52D. Acido 3-metil-4-(3-nitrofenil)-2,6-piridin-dicarboxílico - a una solución en ebullición que contenía 52.5 mililitros de ácido nítrico, setenta y siete punto cinco 77.5 mililitros de agua y 125 miligramos de vanadato de amonio se añadieron lentamente con agitación 5.0 gramos de 2,6-bis(2-furil)-3-metil-4-(3-nitrofenil)piridina seguido por 52.5 mililitros de ácido nítrico, 77.5 mililitros de agua y 125 miligramos de vanadato de amonio. La ebullición de la mezcla de reacción se continuó hasta que ya no se produjera un vapor de color pardo. La cantidad pequeña de sólido negro se separó y la solución de reacción se evaporó hasta sequedad. Una porción de 200 mililitros de agua se añadió al residuo y el agua se evaporó. El residuo se trató con una cantidad pequeña de agua y el sólido se recogió y se absorbió con hidróxido de amonio acuoso. Se añadió ácido clorhídrico a la solución y el sólido que se separó se recogió, se lavó con agua y luego con un pequeño volumen de acetona y se secó para rendir 2.99 gramos de ácido 3-metil-4-(3-nitrofenil)-2,6-piridin-dicarboxílico, de temperatura de fusión de 232° a 235°C., con descomposición.

52E. 3-Metil-4-(3-nitrofenil)piridina - Una mezcla

402772



- 98 -

que contiene 2.49 gramos de ácido de 3-metil-4-(3-nitrofenil)-2,6-piridindicarboxílico y 30 mililitros de Dowtherm A, se calentó a temperatura de 220°C. después de lo cual siguió la evolución vigorosa del gas (dióxido de carbono). El calentamiento a temperatura de 220°C. se continuó durante aproximadamente quince minutos hasta que había cesado la evolución del gas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se extrajo con ácido clorhídrico de concentración 3N. El extracto ácido se lavó con agua y se hizo básico con hidróxido de amonio. El precipitado color amarillo resultante se extrajo con dicloruro de metileno. El extracto se concentró al vacío para rendir un aceite amarillo que se cristalizó al enfriarse. El material cristalino se recristalizó de alcohol de isopropilo para rendir 1.55 gramos de 3-metil-4-(3-nitrofenil)piridina, de temperatura de fusión de 87° a 89°C.

52F. 4-(3-Aminofenil)-3-metilpiridina, en cantidad de 15.83 gramos de temperatura de fusión de 128° a 130°C. se obtuvo mediante hidrogenación catalítica como en el Ejemplo 8G usando 23.4 gramos de 3-metil-4-(3-nitrofenil)piridina, 200 mililitros de dimetilformamida, 2.0 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento y recristalización de acetato de isopropilo. Se obtuvieron también segunda y tercera cosechas de 2.1 gramos y 0.61 gramos se fundían respectivamente a tempera-

402772



- 99 -

tura de 126° a 129°C. y de 125° a 128°C.

52G. 3-(3-metil-4-piridil)-anilinometilenmalonato de dietilo, en cantidad de 23.6 gramos de temperatura de fusión de 87° a 90°C., se preparó como en el Ejemplo 8H usando 18.1 gramos de 4-(3-aminofenil)-3-metilpiridina, 21.6 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo y recristalización de éter y n-hexano.

52H. 1,4-dihidro-7-(3-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 15.9 gramos se preparó como en el Ejemplo 8I usando 26.1 gramos de 3-(3-metil-4-piridil)-anilinometilenmalonato de dietilo, 260 mililitros de Dowtherm A y un período de ebullición de veinte minutos.

53. Acido 7-(2,6-Dimetil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 20 gramos de 7-(2,6-dimetil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 6 gramos de hidróxido de sodio, 200 mililitros de agua y 50 mililitros de metanol se calentaron con agitación en un baño de vapor durante una hora. Se añadió carbón decolorante a la mezcla de reacción calentada y luego se filtró. El filtrado se calentó en un baño de vapor y la solución calentada se acidificó con ácido acético. El preci-

402772²

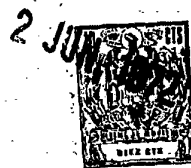
- 100 -

pitado se recogió y el residuo se lavó con agua destilada y metanol para rendir 13.5 gramos de ácido 7-(2,6-dimetil-4-piridil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, de temperatura de fusión de $\gt 300^{\circ}$ C.

54. Acido 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico - Una mezcla que contiene 17 gramos de 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo, 300 mililitros de agua y 25 mililitros de una solución acuosa al 35 por ciento de hidróxido de sodio se sometió a reflujo con agitación hasta que se obtuvo una solución cristalina. La fuente de calor se removió y se añadieron por gotas con agitación, 30 mililitros de ácido acético glacial a través de un período de aproximadamente diez minutos. El precipitado se recogió de la mezcla caliente, se lavó con agua caliente, se lavó varias veces con metanol, se recristalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con dimetilformamida y metanol y se secó al vacío a temperatura de 80° C. durante cinco horas para rendir 12 gramos de ácido 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico, de temperatura de fusión de $\gt 300^{\circ}$ C.

55A. Hidrocloruro de ácido 1-3til-1,4-dihidro-7-(2-metil-5-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 2.3 gramos, de temperatura de fusión de 277° a 280° C., con

402772



- 101 -

descomposición, se preparó por etapas como en los Ejemplos 8A y 8B, usando primero 9.2 gramos de 1,4-dihidro-7-(2-metil-5-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 75 mililitros de dimetilformamida, 8.3 gramos de carbonato de potasio anhidro y 5.1 gramos de sulfato de dietilo para rendir 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-5-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo que luego se convirtió en el hidrócloruro del ácido 3-quinolincarboxílico correspondiente usando 30 mililitros de ácido clorhídrico diluido, como en el Ejemplo 8B.

El 1,4-dihidro-7-(2-metil-5-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo usado en el Ejemplo 55A se preparó en dos pasos tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 55B y 55C.

55B. 3-(2-metil-5-piridil)anilinometilenmalonato de dietilo, en cantidad de 16.6 gramos, se preparó como en el Ejemplo 8H, usando 8.5 gramos de 5-(3-aminofenil)-2-metilpiridina y 10.0 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo. El intermedio cristalino se usó directamente en el Ejemplo 55F.

La 5-(3-aminofenil)-2-metilpiridina anteriormente citada puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de dos pasos conocido de Haworth y otros (Diario de la Sociedad Química, 1940, página 349) en cantidades para preparar la 4-(3-aminofenil)piridina pero usando cantidades equivalentes molares correspondientes de cloruro de 3-nitrofenildiazonio y



402772

- 102 -

3-metilpiridina a fin de obtener la 2-metil-5-(3-nitrofenil) piridina y luego reducir este compuesto de nitro con cloruro estanoso y ácido clorhídrico concentrado para rendir la 5-(3-aminofenil)-2-metilpiridina.

55C. 1,4-dihidro-7-(2-metil-5-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 9.2 gramos, se preparó como en el Ejemplo 8I, usando 16.6 gramos de 3-(2-metil-5-piridil)-anilinometilenmalonato de dietilo, 170 mililitros de Dowtherm A y dos volúmenes de etanol para diluir la mezcla de reacción enfriada. El sólido recogido se lavó con éter, se secó al vacío y se usó directamente en el Ejemplo 55A.

56A. 1-etil-1,4-dihidro-6-metoxi-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 18.5 gramos, de temperatura de fusión de 195° a 197° C. se preparó como en el Ejemplo 5A, usando 22 gramos de 1,4-dihidro-6-metoxi-7-(2,6-dimetil-4-piridilo)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 25 gramos de carbonato de potasio anhídrido, 200 mililitros de dimetilformamida, 5.8 mililitros de yoduro de etilo y cristalización de alcohol de isopropilo y hexano.

56B. Acido 1-etil-1,4-dihidro-6-metoxi-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de

402772



- 103 -

15.3 gramos, de temperatura de fusión de $>320^{\circ}$ C., con descomposición, se preparó como en el Ejemplo 5A, usando 18 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-6-metoxi-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 200 mililitros de una solución acuosa al 5 por ciento de hidróxido de sodio calentando la mezcla, en un baño de vapor durante dos horas, filtrando la mezcla de reacción, acidificando el filtrado enfriado con ácido acético, recogiendo el sólido, lavándolo con agua y luego secándolo al vacío a temperatura de 80° C.

El intermedio anteriormente citado, el 1,4-dihidro-5-metoxi-7-(2,6-dimetil-4-piridilo)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, usado en el Ejemplo 56A, se preparó en siete pasos a partir de 2-metoxi-5-nitrobenzaldehído, tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 56C a 56I.

56C. 1,4-dihidro-4-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dimetilo, en cantidad de 70.5 gramos, de temperatura de fusión de 202° a 205° C., se preparó como en el Ejemplo 45C usando 102 gramos de 2-metoxi-5-nitrobenzaldehído, 300 mililitros de metanol, 132 gramos de acetoacetato de metil y 50 mililitros de hidróxido de amonio concentrado.

56D. 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dimetilo, en cantidad de 110.5 gramos

402772

2 JUN 1957



- 104 -

de temperatura de fusión de 166° a 168° C., se preparó como en el Ejemplo 45D, usando 133 gramos de 1,4-dihidro-4-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dimetilo, 1300 mililitros de ácido nítrico de concentración de 4N, haciendo básica la mezcla de reacción con hidróxido de amonio, recogiendo el producto sólido, lavándolo con agua, secándolo y recristalizándolo de alcohol de isopropilo.

56E. Acido 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxílico, en cantidad de 110.5 gramos, de temperatura de fusión de >280° C. con descomposición, se preparó como en el Ejemplo 45E, usando 140 gramos de 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)2,6-dimetil-3,5-piridincarboxilato de dimetilo, 200 mililitros de metanol, 200 mililitros de una solución acuosa al 35 por ciento de hidróxido de sodio, un período de reblujo de dos y media horas, permitiendo que la mezcla de reacción reposara durante quince horas adicionales y aislando el producto como en el Ejemplo 45E.

56F. 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridina, en cantidad de 45.5 gramos, de temperatura de fusión de 165° a 167° C., se preparó como en el Ejemplo 45F, usando 107 gramos de ácido 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxílico, 1500 mililitros de de Dotherm A y* cristalización de alcohol de isopropilo y n-hexano.

402772

2



56G. Hidrocloruro de 4-(5-amino-2-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridina, en cantidad de 45.2 gramos, de temperatura de fusión de $> 250^{\circ}$ C., con descomposición, se preparó como en el Ejemplo 45G, usando 50 gramos de 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridina, 200 mililitros de ácido acético, 0.7 gramos de óxido de platino y cristalización de alcohol de isopropilo.

56H. 4-metoxi-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-anilino-metilenmalonato de dietilo, en cantidad de 47 gramos, de temperatura de fusión de 133° a 135° C., se preparó como en el Ejemplo 45H, usando 37 gramos de hidrocloruro de 4-(5-amino-2-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridina, 48 gramos de etoximetilenmalonato de dietilo, un período de calentamiento de dos horas a temperatura de 100° a 120° C. y cristalización de alcohol de isopropilo y n-hexano.

57A. Acido 7-(3,5-dicarboxi-2,6-dimetil-4-piridil)-1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, en cantidad de 27.5 gramos, de temperatura de fusión de $> 290^{\circ}$ C. con descomposición se preparó por etapas tal como se describe en los Ejemplos 45A y 45B, usando primero 46 gramos de 7-(3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-4-piridil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, 40 gramos de carbonato de potasio anhidro, 300 mililitros de dimetilformamida y 10 mililitros de yoduro de etilo para rendir el 7-(3,5-di-

402772



- 106 -

carbometoxi-2,6-dimetil-4-piridil)-1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo que luego se hidrolizó como en el Ejemplo 45B, usando 200 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 2N y un período de calentamiento de dos horas.

El 7-(3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-4-piridil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo intermedio, usado en el Ejemplo 57A, se preparó en cinco pasos a partir de 2fluor-5-nitrobenzaldehído, tal y como se describe a continuación en los Ejemplos 57B a 57F.

57B. 4-(2-fluor-5-nitrofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridincarboxilato de dimetilo, en cantidad de 105 gramos, de temperatura de fusión de 175° a 180° C., se preparó como en el Ejemplo 45C, usando 91 gramos de 2-fluor-5-nitrobenzaldehído, 152 gramos de acetoacetato de metilo, 300 mililitros de metanol, 120 mililitros de hidróxido de amonio concentrado y un período de reflujo de tres horas.

57C. 4-(2-fluor-5-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dimetilo, en cantidad de 110.5 gramos, de temperatura de fusión de 95° a 97° C., se preparó como se describe en el Ejemplo 45D, usando 121 gramos de 4-(2-fluor-5-nitrofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dimetilo, 1200 mililitros de ácido

402772



- 107 -

nítrico de concentración 4N y cristalización de éter.

57D. 4-(5-amino-2-fluofenil)-2,6-dimetil-3,5-
piridindicarboxilato de dimetilo, en cantidad de 50 gramos,
DE TEMPERATURA de fusión de 123° a 125° C., se hidrogenó
catalíticamente como en el ejemplo 45G, usando 66 gramos de
4-(2-fluor-5-nitrofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piri-
dindicarboxilato de dimetilo, 150 mililitros de ácido acético,
0.5 gramos de óxido de platino y cristalización de alcohol
de isopropilo y n-hexano.

Los derivados de N-(alcanoilo inferior) de la
amina anteriormente citada, se preparan fácilmente mediante
reacción con un anhídrido alcanóico inferior, en presencia de
un base, v. gr., piridina, como se ilustra en la siguiente
preparación del compuesto de N-acetilo. Una solución que
contiene 74 grms. de 4-(5-amino-2-fluofenil)-2,6-dimetil-
3,5-piridindicarboxilato de dimetilo, 200 mililitros de pi-
ridina y 200 mililitros de anhídrido acético se dejó reposar
durante la noche (aproximadamente quince horas) a temperatu-
ra ambiente y luego se vació sobre hielo triturado. Des-
pués de haberse derretido el hielo, el filtrado color blanco
se recogió, se lavó con agua y se secó para rendir 73 gramos
de 4-(5-acetamido-2-fluofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicar-
boxilato de dimetilo, de temperatura de fusión de 139° a 141° C.

57E. 3-(3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-4-piridil)-

402772



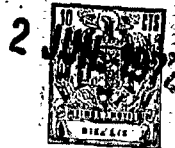
- 108 -

4-fluoranilinometilenmalonato de dietilo, en cantidad de 13.5 gramos, de temperatura de fusión de 100° a 102° C., se preparó como en el Ejemplo 45H, usando 9.6 gramos de 4-(5-amino-2-fluofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato después 7 gramos de etoximetilemalonato de dietilo y cristalización de alcohol de isopropilo y n-hexano.

57F. 6-(3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-4-piridil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo, en cantidad de 53 gramos, de temperatura de fusión de 248° a 250° C. , se preparó como en el Ejemplo 45I, usando 70 gramos de 3-(3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-4-piridil)-4-fluoranilino-metilenmalonato de dietilo, 50 mililitros de Dowtherm A y recristalización de alcohol de isopropilo.

58. 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de pivaloiloximetilo - Una mezcla de contenido de 14.7 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico, 15.1 gramos de pivalato de clorometilo, 15 gramos de bicarbonato de potasio y 125 mililitros de dimetilformamida, se calentó en un baño de vapor durante una hora. La mezcla de reacción se vació en aproximadamente 500 mililitros de hielo y agua y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó dos veces con agua, se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para remover el cloroformo. El residuo só-

- 109 - 402772



lido se recrystalizó de acetato de etilo usando carbón decolorante, se lavó bien con acetato de isopropilo y se secó a temperatura de 60° C. al vacío durante cuatro horas para rendir 11.5 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de pivaloiloximetilo, de temperatura de fusión de 188° a 190° C.

59. 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de benzoiloximetilo, en cantidad de 10 gramos, de temperatura de fusión de 159° a 160° C., se preparó como en el Ejemplo 58, usando 14.7 gramos de ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico, 15.0 gramos de bicarbonato de potasio, 15 mililitros de benzoato de clorometilo, 125 mililitros de dimetilformamida, una cristalización de acetato de etilo y una de alcohol de isopropilo, usando carbón decolorante.

60. 1-etil-1,4-dihidro-7-(1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo. A una suspensión que contiene 21.4 gramos de yoduro de 4-(3-carboxi-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinilil)-1-metilpiridio en 100 mililitros de agua fría, se añadieron 32.9 gramos de ferricianuro de potasio en 100 mililitros de agua fría y 8.0 gramos de hidróxido de sodio en 25 mililitros de agua, añadiéndose hielo para mantener la temperatura de la reacción entre 0° y 5° C. La mezcla de reacción fría se agitó duran-



te se agitó durante una hora y luego se extrajo tres veces con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con una solución de salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución de cloroformo se evaporó para rendir un sólido color amarillo que se recristalizó de aproximadamente 50 mililitros de acetonitrilo para rendir 1.2 gramos de 1-etil-1,4-dihidro-7-(1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo de temperatura de fusión de 208° a 210° C.

La determinación actual de los datos antibacterianos numéricos definitivos para un compuesto específico de la invención, se obtiene fácilmente mediante procedimientos de prueba normales conocidos, por técnicos expertos en los procedimientos de pruebas antibacterianas, sin necesidad de experimentos extensos.

Los compuestos de la invención pueden prepararse para uso mediante procedimientos farmacéuticos convencionales: es decir, disolviendo o suspendiendo los mismos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, v. gr., alcohol acuoso, glicol, una solución de aceite, una emulsión de aceite y agua, para administración parenteral u oral; o incorporándolos en forma de dosificación unitaria como pastillas o cápsulas para administración oral ya sea solos o en combinación con auxiliares, v. gr. carbonato de calcio, almidón, lactosa, talco, estearato de magnesio, goma de acacia, y semejantes.

402772



- 111 -

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 17 de Mayo de 1971, bajo el Nº 144.307 (parcial), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

10

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1.- Un procedimiento para preparar una 1-R₁-1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(ó 6)-R'-7-PY-quinolina en donde R₁ es alquililo inferior, hidroxialquilo inferior o halcalquilo inferior, R es hidrógeno, alquilo inferior o CH₂OAc en donde Ac es alcanofilo inferior o benzofilo, R' es hidrógeno, halo alquilo inferior o alcoxi inferior y PY es Q-1(O)_n-4(3 ó 2)-piridilo, Q-1-Q^o-4(3 ó 2)-piperidilo o 1-(alquilo inferior)-1,2-dihidro-2-oxo-4-piridilo, en donde n es cero o 1, Q represente hidrógeno o

25



2 JUN 1972

402772

de uno a cuatro substituyentes en los átomos de carbono disponibles del piridilo o del piperidilo que no sean vecinales a los átomos de carbono de 7-quinolina, siendo seleccionados los substituyentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, hidroxí, alcanoiloxi inferior, hidroximetilo, aminometilo, alcanoilaminometilo inferior, amino, formilo, ciano, carbamilo, carboxi y carbalcoxi inferior y Q' es hidrógeno o alquilo inferior, o una sal de adición de ácido del mismo o una sal catiónica de un compuesto donde R es hidrógeno, caracterizado por someter a un procedimiento de alquilación que proporciona el radical R₁, una 1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(o 5)-R'-7-PY-quinolina correspondiente en donde R se restringe al hidrógeno o alquilo inferior, PY se restringe a Q-1-(O)_n-4(3 ó 2)-piridilo, y Q, como un substituyente, se restringe a alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, hidroxí, alcanoiloxi inferior, hidroximetilo, alcanoilaminometilo inferior, formilo, ciano, carbamilo, carboxi y carbalcoxi inferior; y cuando se desea preparar un compuesto en donde PY es Q-1-Q'-4(3 ó 2)-piperidilo y Q' es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto que se obtiene con hidrógeno bajo condiciones de hidrogenación catalítica; y cuando se desea preparar un compuesto en donde PY es 1-(alquilo inferior)-1,2-dihidro-2-oxo-4-piridilo o Q-1-Q'-4(3 ó 2)-piperidilo, y



402772

- 113 -

Q' es alquilo inferior, cuaternizando una base libre que se obtiene en donde n es cero a fin de formar la sal de 7-/1-(alquilo inferior)piridinio/ correspondiente y hacer reaccionar el último compuesto con un agente de oxidación suave o con hidrógeno bajo condiciones de hidrogenación catalítica, respectivamente; y cuando se desea preparar un compuesto en donde R es CH₂OAc, hacer reaccionar un compuesto que se obtiene en donde R es hidrógeno con Hal-CH₂OAc en presencia de un aceptador de ácidos; cuando se desea producir un compuesto en donde Q es un sustituyente de aminometilo, hidrolizar un compuesto obtenido en donde Q es un sustituyente de alquilamino inferior; cuando se desea obtener un compuesto en donde Q es un sustituyente de amino, hacer reaccionar un compuesto donde Q es carbamilo con tetracetato de plomo y trietilamina; si se desea hacer reaccionar un compuesto obtenido en donde n es cero con un agente oxidante capaz de oxidar una piridina en N-óxido de piridina; si se desea hidrolizar un compuesto obtenido, en donde R es alquilo inferior para formar el compuesto en donde R es hidrógeno; si se desea hacer reaccionar un compuesto obtenido en donde R es hidrógeno con una base catiónica para preparar una sal catiónica; si se desea convertir la base libre obtenida, en donde n es cero en una sal de adición de ácido de la misma.

402772



- 114 -

2.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, en donde un compuesto de la fórmula I (de la presente) se prepara en donde R es hidrógeno, alquilo inferior ó CH_2OAc en donde Ac es alcanilo inferior ó benzóilo, R' es hidrógeno, halo, alquilo inferior o alcoxi inferior, R_1 es alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior ó haloalquilo inferior, n es cero ó 1, y R_2 , R_3 , R_5 y R_6 cada uno se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo hidroxilo, alcanoiloxi inferior, amino, formilo, ciano, carbamilo, carboxi y carbalcoxi inferior.

3.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, para producir ácido 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxílico, que comprende el 1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo con un éster de etilo de un ácido fuerte e hidrolizar el etil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo resultante.

4.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, para producir el ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico que comprende hacer reaccionar el 1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo con un éster de etilo de un ácido fuerte e hidrolizar el 1-etil-1,4-dihidro-7-(2,6-dimetil-4-piridil)-

402772



- 115 -

4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo resultante.

5.- Un procedimiento de conformidad con la -
reivindicación 1, para producir el ácido 1-etil-1,4-di-
hidro-7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
5 que comprende hacer reaccionar 1,4-dihidro-7-(2-metil-4-
piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato con un éster de eti-
lo de un ácido fuerte e hidrolizar el 1-etil-1,4-dihidro-
7-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de eti-
lo resultante.

10 6.- Un procedimiento de conformidad con la -
reivindicación 1, para producir el ácido 1-etil-1,4-di-
dihidro-5-metil-7-(4-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxíli-
co, que comprende hacer reaccionar 1,4-dihidro-5-metil-
4-oxo-7-(4-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo resul-
15 tante.

7.- Un procedimiento de conformidad con la -
reivindicación 1, para producir el ácido 1-etil-1,4-di-
hidro-4-oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxílico, que com-
prende hacer reaccionar 1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-piridil)-
20 3-quinolincarboxilato de etilo con un éster de etilo de
un ácido fuerte e hidrolizar el 1-etil-1,4-dihidro-4-
oxo-7-(3-piridil)-3-quinolincarboxilato de etilo resul-
tante.

8.- Un procedimiento de conformidad con la -
25 reivindicación 1, para producir el ácido 1-etil-1,4-di-





402772

5

hidro-7-(2-metil-5-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilico que comprende hacer reaccionar 1,4-dihidro-7-(2-metil-5-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo con un éster de etilo de un ácido fuerte e hidrolizar el 1-etil-1,4-dihidro-7-(2-metil-5-piridil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo resultante.

9.- Un procedimiento para preparar una 1-R₁-1,4-dihidro-3-(COOR)-4-oxo-5(6 6)-R'-7-PY-quinolina.

10

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ciento diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -7 SET. 1974

P.A.

Alberto de Eizaburu
Per Podes

6-9-74
VGD.

