



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	428.835		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			31-7-74		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	11217/73		2 de agosto de 1.973		SUIZA
	18036/73		21 de diciembre de 1.973		SUIZA

37	FECHA DE PUBLICIDAD	31	CLASIFICACION INTERNACIONAL	35	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

24	TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS.	

71	SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.	

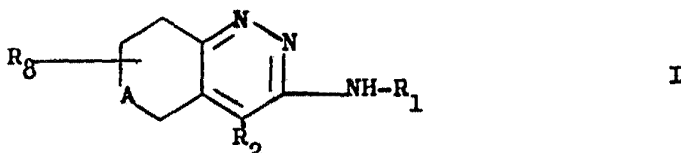
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Basilea, Suiza.	

72	INVENTOR (ES)
Erhard Schenker	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO	

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de nuevos compuestos heterocíclicos, específicamente el procedimiento a), de fórmula Ia.



en la que R_1 es amino, o --N=C $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$

en donde cada una de R_3 y R_4 , independientemente, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, R_8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y A es $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$, en donde n es un número entero de 1 a 3, con la condición de que cuando R_1 es amino, R_2 es metilo o fenilo y R_8 es hidrógeno, n sea 2 ó 3, ó --N--CO--R_5 , en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo $\text{--(CH}_2\text{)}_m\text{--R}_6$, en donde m es un número entero de 0 a 2, y

5 R_6 es fenilo, o fenilo mono-
substituído por flúor,
cloro, bromo, alquilo de
1 a 4 átomos de carbono,
alcoxi de 1 a 4 átomos de
carbono o alquilmercapto
de 1 a 4 átomos de carbono,
o un grupo $-OR_7$, en donde
10 R_7 es alquilo de 1 a 4
átomos de carbono,
alquenilo de 2 a 4 áto-
mos de carbono, fenil-
alquilo de 7 a 10 áto-
mos de carbono, fenil-
15 alquilo de 7 a 10 áto-
mos de carbono mono-
substituído en el anillo
fenílico por cloro, al-
coxi de 1 a 4 átomos de
20 carbono o alquilo de 1
a 4 átomos de carbono;
fenilalquenilo de 8 a
10 átomos de carbono, o
fenilalquenilo de 8 a

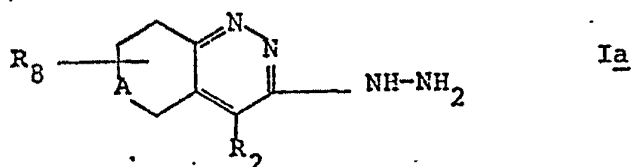
5

10 átomos de carbono monosustituído en el anillo fenílico por cloro, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10

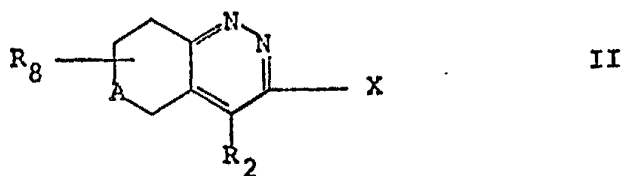
Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se produce un compuesto de fórmula Ia,



en la que R₂, R₈ y A tienen los significados arriba indicados,

mediante reacción de un compuesto de fórmula II,



15

en la que R₂, R₈ y A tienen los significados arriba indicados, y

X es cloro, bromo, mercapto o

-SR₉,

en donde R₉ es bencilo o alquilo

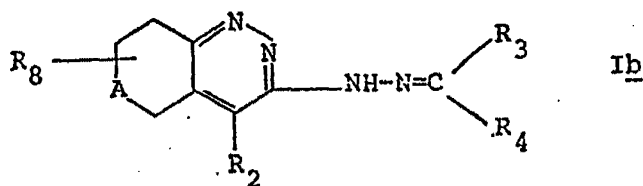
de 1 a 4 átomos de

carbono,

5

con hidracina, o

b) se produce un compuesto de fórmula Ib,



en la que R₂, R₃, R₄, R₈ y A tienen los

significados arriba indicados,

10

mediante reacción de un compuesto de fórmula Ia

con un compuesto de fórmula III,



en la que R₃ y R₄ tienen los significados

arriba indicados.

15

Cuando R₁ es un grupo -N=C los radicales alquilo R₃ y R₄ en los mismos especialmente significan grupos metilo o etilo.

Cuando R₂ y/o R₈ son grupos alquilo, éstos

especialmente significan metilo o alquilo ramificado en la posición α , por ej. el grupo butilo terc.

5 Cuando A es una cadena alquilénica, ésta preferentemente contiene de 2 a 3 átomos de carbono y especialmente significa el grupo propileno.

A especialmente significa el grupo $=N-COOR_7$ o el grupo $=N-CO-(CH_2)_m-R_6$; R_7 preferentemente significa etilo, y R_6 preferentemente significa fenilo u o-fluorofenilo.

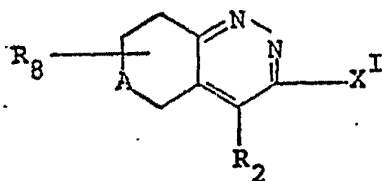
10 Cuando R_5 es alquilo o alqueno, los grupos alquilo preferentemente contienen de 2 a 4 átomos de carbono; los grupos alqueno preferentemente contienen 3 átomos de carbono.

15 Cuando un grupo fenilo en el substituyente R_5 está substituído por alquilo, alcoxi o alquilmecapto, estos grupos especialmente contienen 1 o 2, preferentemente un átomo de carbono.

20 Cuando R_7 es alquilo o alqueno, el grupo alquilo especialmente contiene 2 átomos de carbono, y el grupo alqueno especialmente contiene 3 átomos de carbono. Cuando R_7 es fenilalquilo, éste especialmente contiene de 7 a 9 átomos de carbono. Cuando R_7 es fenilalqueno, éste especialmente contiene 8 o 9 átomos de carbono.

X preferentemente significa cloro o bromo, especialmente cloro.

La reacción de la invención de acuerdo con la variante a) del procedimiento puede llevarse a
5 cabo en la forma usual para tales reacciones de susti-
tución nucleofílica. Por ejemplo, la reacción puede
llevarse a cabo reaccionando un compuesto de fórmula IIa
con un exceso de hidracina, por ej. 5 a 10 moléculas-
gramo de hidracina calculadas sobre 1 molécula-gramo
10 de un compuesto de fórmula II. Alternativamente puede
hallarse presente otro agente básico capaz de ligar
cualquier ácido que pueda resultar durante la reacción,
por ej. una amina terciaria o un carbonato o hidróxido
de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. La
15 reacción puede efectuarse, por ejemplo, en presencia
de un disolvente orgánico inerte, preferentemente polar,
por ej. un mono-, di- o tri-hidroxi alcohol inferior,
tal como glicerina, etanol o isopropanol, dimetil-
formamida o un éter cíclico o de cadena abierta tal
20 como dioxano, éter dietilenoglicol-dimetílico o tetra-
hidrofurano. Alternativamente puede usarse un exceso
de hidracina como disolvente. Cuando se usa un compues-
to de fórmula IIa,



IIa

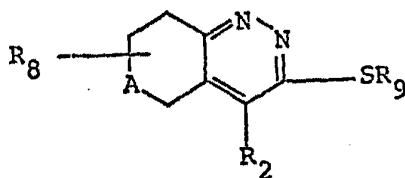
en la que X^I es cloro, bromo o mercapto, y

R_2 , R_8 y A tienen los significados

arriba indicados,

la reacción puede efectuarse, por ejemplo, en hidrato
5 de hidracina. Las temperaturas de reacción adecuadas
son entre aprox. 20 y aprox. 150°C, preferentemente
una temperatura entre 80 y 120°C o la temperatura de
ebullición de la mezcla de la reacción.

Cuando se usa un compuesto de fórmula IIb,



IIb

10 en la que R_2 , R_8 , R_9 y A tienen los significados

arriba indicados,

la reacción puede efectuarse, alternativamente, en un
autoclave a una temperatura entre 80 y 150°C.

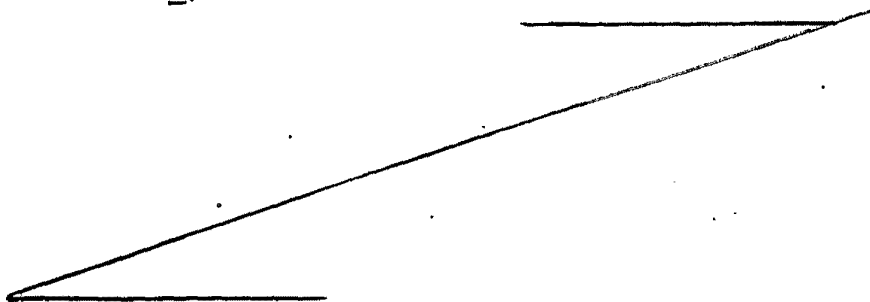
15 La variante b) del procedimiento puede
efectuarse bajo las condiciones de reacción conocidas
para la preparación de hidrazonas análogas. Por ejem-

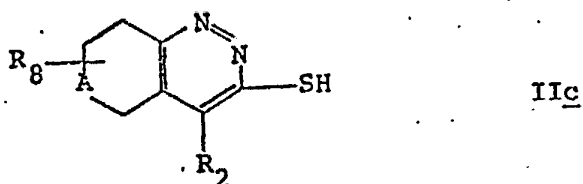
5 plo, puede hallarse presente un disolvente orgánico inerte, preferentemente polar, por ej. un alcohol inferior tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éter cíclico o de cadena abierta, por ej. éter dietileno-
glicol-dimetílico, tetrahidrofurano o dioxano, o acetona. La temperatura de reacción puede ser desde 0°C hasta la temperatura de ebullición. El producto puede aislarse evaporando la mezcla de la reacción hasta sequedad o dejando que el producto bruto cristalice
10 de la mezcla de la reacción o después de concentrar la mezcla de la reacción.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse de acuerdo con métodos conocidos. Las formas de
15 sal de adición de ácido pueden obtenerse a partir de las formas de base libre en forma conocida y viceversa.

Los compuestos de fórmula II, requeridos como materiales iniciales, son nuevos y pueden obtenerse, por ejemplo, como sigue:

20 Un compuesto de fórmula II_b puede obtenerse, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula II_c,





en la que R_2 , R_8 y A tienen los significados
arriba indicados,

con un compuesto de fórmula IV,



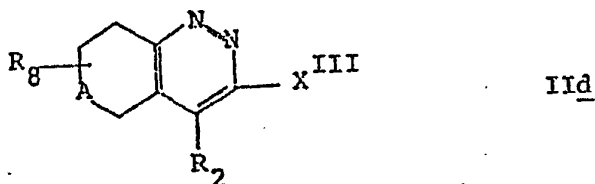
en la que R_9 tiene el significado arriba indicado,
y X^{II} es cloro o bromo,

5

en un disolvente orgánico polar y en presencia de un
agente ligador de ácidos.

Un compuesto de fórmula IIc puede obtenerse,
por ejemplo, reaccionando un compuesto de
fórmula IIId,

10



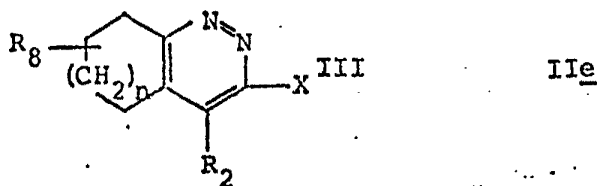
en la que R_2 , R_8 y A tienen los significados arriba
indicados, y

X^{III} es cloro o bromo,

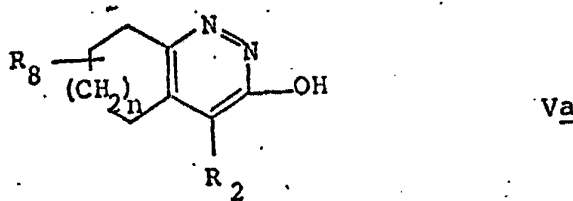
con tiourea o facultativamente con sulfuro de sodio.

15

Un compuesto de fórmula IIe,

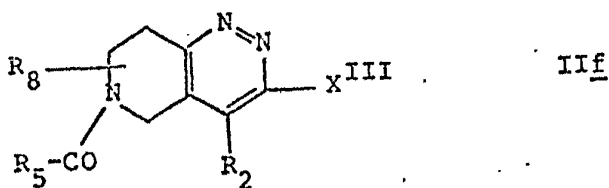


en la que R_2 , R_8 , X^{III} y n tienen los significados arriba indicados, puede obtenerse, por ejemplo, calentando un compuesto de fórmula Va,



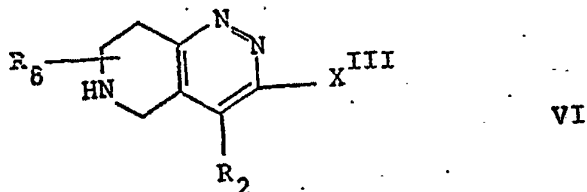
5 en la que R_2 , R_8 y n tienen los significados arriba indicados, con un agente de cloración o bromación adecuado, por ej. oxiclорuro de fósforo, tricloruro o pentacloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo.

10 Un compuesto de fórmula IIIf,



en la que R_2 , R_5 , R_8 y X^{III} tienen los significados arriba indicados,

puede obtenerse, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula VI,

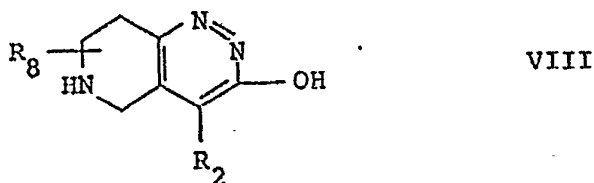


en la que R_2 , R_8 y X^{III} tienen los significados arriba indicados,

5 con un compuesto de fórmula VII,



en la que R_5 tiene el significado arriba indicado, en un disolvente inerte en presencia de un agente ligador de ácidos. Un compuesto de fórmula VI puede obtenerse calentando un compuesto de fórmula VIII,

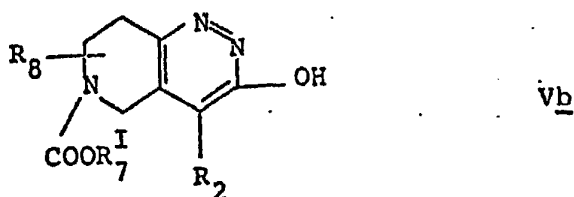


10 en la que R_2 y R_8 tienen los significados arriba indicados,

con un agente de cloración o bromación adecuado, por ej. oxícloruro de fósforo, tricloruro o pentacloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo. Un compuesto de

15 fórmula VIII puede obtenerse separando el grupo

-COOR^I₇, con un ácido, de un compuesto de fórmula Vb,

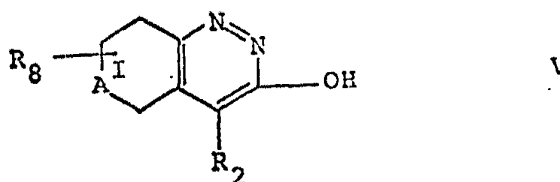


en la que R₂ y R₈ tienen los significados arriba
indicados, y

R^I₇ es alquilo inferior.

5

Un compuesto de fórmula V,



en la que R₂ y R₈ tienen los significados arriba
indicados, y

A^I es un grupo -(CH₂)_n-,

en donde n tiene el significado

arriba indicado, o

un grupo =N-COOR^I₇,

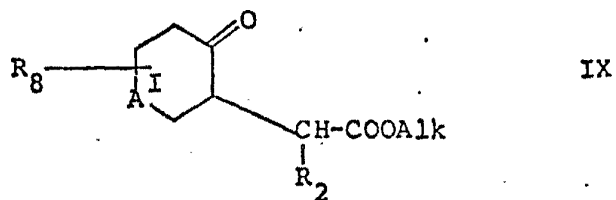
en donde R^I₇ tiene el significado

arriba indicado,

10

puede obtenerse, por ejemplo, ciclizando un compuesto

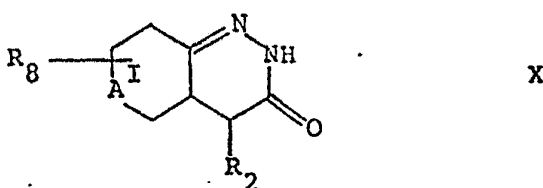
15 de fórmula IX,



en la que A^I , R_2 y R_8 tienen los significados
arriba indicados, y

Alk es alquilo inferior,

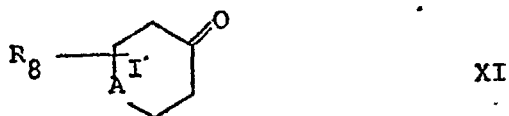
en un disolvente inerte, en presencia de por lo menos
5 una cantidad equivalente de ácido acético glacial con
hidrato de hidracina o una sal de hidracina, y oxidando
el compuesto resultante de fórmula X,



en la que R_2 , R_8 y A^I tienen los significados
arriba indicados,

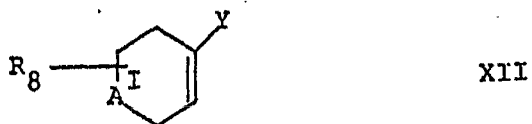
10 preferentemente con bromo.

Un compuesto de fórmula IX puede obtenerse,
por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula XI,



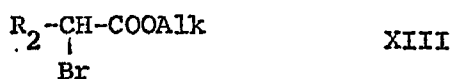
en la que R_8 y A^I tienen los significados arriba
indicados,

con una amina secundaria, preferentemente cíclica, tal
como, por ej. pirrolidina, morfolina o piperidina, con
el fin de obtener una enamina de fórmula XII,



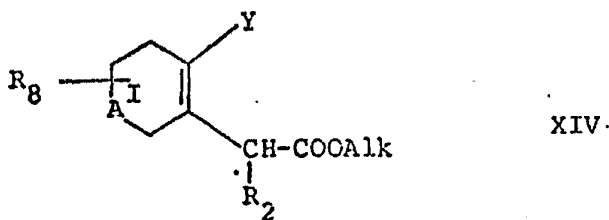
en la que R_8 y A^I tienen los significados arriba
indicados, e

Y es un grupo amino secundario,
añadiendo un compuesto de fórmula XIII,



en la que R_2 y Alk tienen los significados arriba
indicados,

a la enamina arriba obtenida, calentando la mezcla de
la reacción y separando el grupo enamina del producto
de reacción resultante de fórmula XIV,

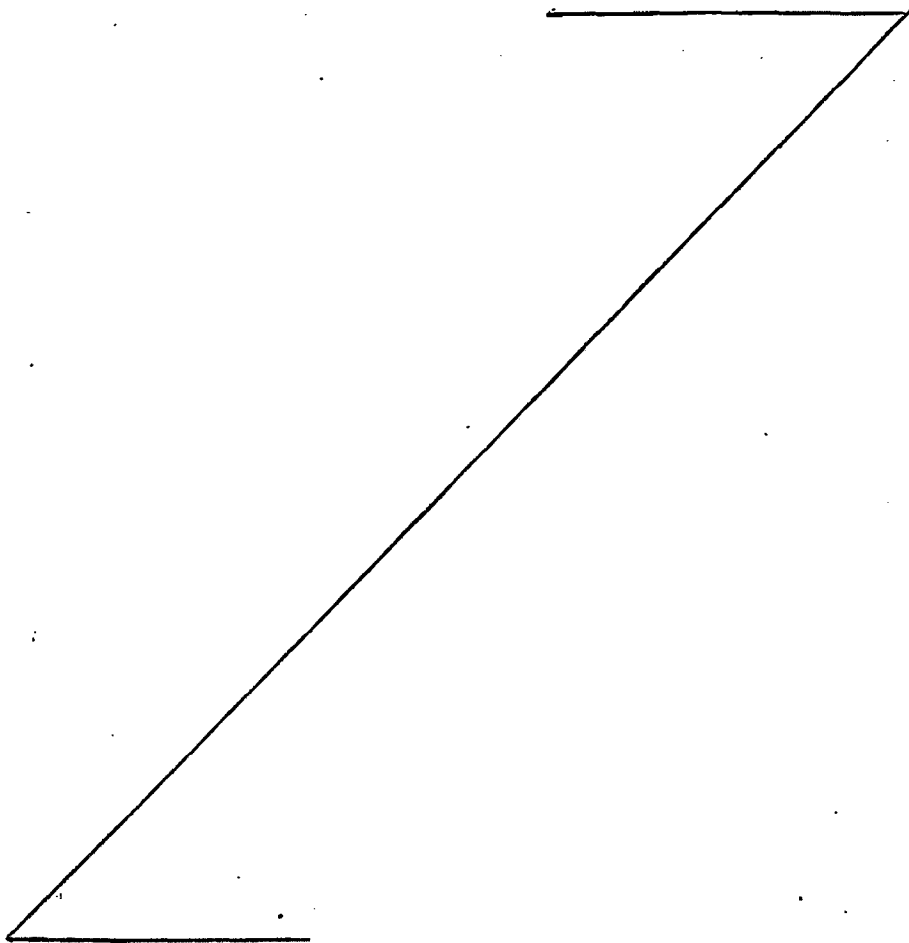


en la que A^I , R_2 , R_8 , Alk e Y tienen los signifi-

cados arriba indicados,
mediante calentamiento con agua.

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

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



- b) Una mezcla de 242,3 g de éster etílico del ácido
1,2,3,6-tetrahidro-3-metil-4-pirrolidinilpiridin-
1-carboxílico y 271,5 g de éster etílico del ácido
2-bromo-propiónico en 750 cc de acetonitrilo se ca-
5 lienta al reflujo durante 20 horas con agitación.
Se añade una solución de 30 g de acetato de sodio en
400 cc de agua a la mezcla de la reacción y ésta se
calienta nuevamente hasta ebullición al reflujo du-
rante 2 horas. La mezcla se concentra completamente
10 y el residuo aceitoso se divide entre 700 cc de
benceno y 400 cc de agua. La fase orgánica se se-
para, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.
El (éster etílico del ácido 2-propiónico)-1-carboxi-
3-metil-4-piperidona-5,bruto, resultante se purifica por
15 destilación al vacío. P.E. 150-160° a 0,3 mm de Hg.
- c) 109,7 g de (éster etílico del ácido 2-propiónico)-
1-carboxi-3-metil-4-piperidona-5 y 19,3 g de
hidrato de hidracina se agitan al reflujo durante
4 horas en 500 cc de etanol absoluto y 40 cc de
20 ácido acético glacial. La solución de la reacción
se concentra completamente en un vacío y el residuo
se divide entre 400 cc de cloroformo y 200 cc de
una solución acuosa de sosa cáustica al 10 %. La
fase orgánica se separa, se lava con 100 cc de

agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta que se obtiene un aceite de color amarillo-naranja. Se efectúa la purificación adicional mediante cromatografía del producto bruto sobre una columna de óxido de aluminio. Las fracciones eluidas con cloroformo/1% de metanol pueden cristalizarse con éter y proporcionan el éster etílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-4,8-dimetil-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, analíticamente puro, con un P.F. de 102-104° (descomp.).

5

10

d) Una mezcla de 19,6 g de bromo en 50 cc de cloroformo se añade, por gotas, en el transcurso de 50 minutos, a una solución hirviente de 31,0 g de éster etílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-4,8-dimetil-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico en 150 cc de cloroformo, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora más. Después de enfriar, se añaden 150 cc de agua de hielo, la fase orgánica se separa, se lava con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra hasta que se obtiene un residuo cristalino. Después de recrystalizar una vez de 100 cc de etanol absoluto, se obtiene 6-carbetoxi-

15

20

5,6,7,8-tetrahydro-4,8-dimetil-3(2H)-pirido[4,3-c]-
piridacinona, con un P.F. de 166-168° (descomp.).

- 5 e) 40,6 g de 6-carbetoxi-5,6,7,8-tetrahydro-4,8-
dimetil-3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona se suspen-
den en 200 cc de oxiclорuro de fósforo y la suspen-
sión se calienta hasta ebullición con agitación.
Al calentar se obtiene una solución completa, la
que se agita al punto de ebullición durante un total
de una hora y luego se concentra hasta un aceite en
10 un vacío. Se añaden 500 cc de agua/hielo y 200 cc
de una solución acuosa, concentrada, de sosa
cáustica y el producto de la reacción se extrae con
un total de 500 cc de cloroformo. La fase de cloro-
formo se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se
15 concentra y el producto bruto, aceitoso, resultante
se cristaliza con éter, con lo cual se obtiene éster
etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahydro-4,8-
dimetil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico, con
un P.F. de 73-74°.

20 EJEMPLO 2: Ester etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-
tetrahydro-4-metil-6-pirido[4,3-c]piridacin-
carboxílico

El compuesto del título se produce en forma

análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando éster
etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-
6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico como material ini-
cial. El producto bruto, cristalino, se purifica
5 produciendo el fumarato que tiene un P.F. de 130-132°. Este se convierte en el compuesto del título, crista-
lino, que tiene un P.F. de 175-177° (descomp.), con
amoníaco acuoso al 10 %.

El material inicial puede producirse en
10 forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, etapas b)
a e); los compuestos siguientes se obtienen usando
éster etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-4-pirrolidinil-
piridin-1-carboxílico como material inicial:

- 15 a) (éster etílico del ácido 2-propiónico)-1-carbetoxi-
4-piperidona-3 (P.E. 170-180° a 0,3 mm de Hg).
- b) éster etílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octa-
hidro-4-metil-3-oxo-6-pirido[4,3-c]piridacin-
carboxílico [P.F. 134-136° (descomp.) de tetra-
cloruro de carbono].
- 20 c) 6-carbetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-3(2H)pirido-
[4,3-c]piridacinona [P.F. 175-178° (descomp.) de
etanol].
- d) éster etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetra-

hidro-4-metil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico
(P.F. 70-71° de éter/hexano).

EJEMPLO 3: 6-(o-fluorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-
tetrahidro-4-metilpirido[4,3-c]piridacina

5 El compuesto del título se produce en forma
análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando 3-cloro-
6-(o-fluorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metilpirido-
[4,3-c]piridacina como material inicial. P.F. del com-
puesto del título 193 a 196° (descomp.) de etanol/
10 metanol 3:1.

El material inicial puede producirse como
sigue:

Una suspensión de 14,4 g de 6-carbetoxi-
5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-3(2H)pirido[4,3-c]-
15 piridacinona en 100 cc de ácido clorhídrico concentrado
se calienta hasta ebullición al reflujo durante 20 horas
con agitación. La 5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-3(2H)-
pirido[4,3-c]piridacinona resultante se aísla (P.F. del
clorhidrato 344 a 348°) y se convierte en forma análoga
20 a la descrita en el Ejemplo 1 e) en 3-cloro-5,6,7,8-
tetrahidro-4-metilpirido[4,3-c]piridacina (P.F. del
maleato: 170-173°), ésta se reacciona con cloruro de

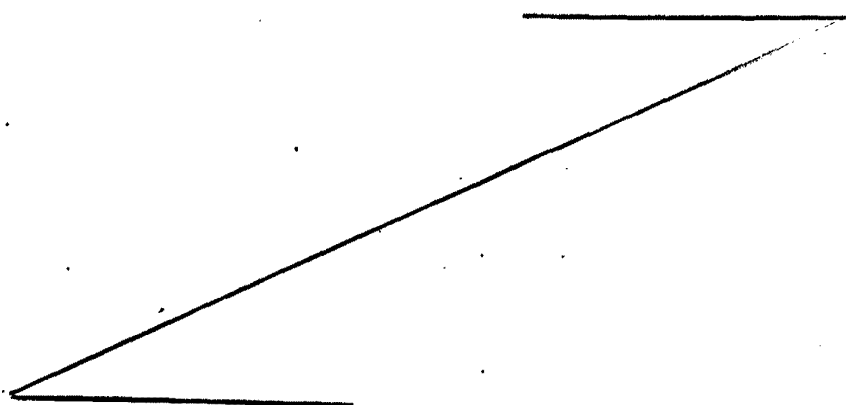
o-fluorobenzoilo, con lo cual se obtiene 3-cloro-6-
(o-fluorobenzoil-5,6,7,8-tetrahidro-4-metilpirido-
[4,3-c]piridacina (P.F. 151-153°).

5 EJEMPLO 4: 6-benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-4-metilpirido[4,3-c]piridacina

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando 6-benzoil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4-metilpirido[4,3-c]piridacina como material inicial. [P.F. del compuesto
10 del título 153-155° (descomp.) de etanol].

El producto bruto se purifica produciendo el fumarato cristalino, P.F. 149-152°.

15 La 6-benzoil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4-metilpirido[4,3-c]piridacina [P.F. 145-147° (descomp.) de etanol], requerida como material inicial, puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, usando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de o-fluorobenzoilo.



EJEMPLO 5: 6-benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-
4,8-dimetilpirido[4,3-c]piridacina

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando
5 6-benzoil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4,8-dimetilpirido-
[4,3-c]piridacina como material inicial [P.F. del compuesto del título 215-218° (descomp.) de etanol/metanol 2:1].

El material inicial puede producirse en
10 forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, usando
6-carbetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4,8-dimetil-3(2H)pirido-
[4,3-c]piridacinona como material inicial. Se aislan los intermediarios siguientes:

- 15 a) clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-4,8-dimetil-3(2H)pirido[4,3-c]piridacinona [P.F. 330 a 334° (descomp.) de metanol/agua].
- b) 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4,8-dimetilpirido-
[4,3-c]piridacina [P.F. del maleato 152-154° (descomp.) de metanol].
- 20 c) 6-benzoil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4,8-dimetilpirido[4,3-c]piridacina (aceite).

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

5 El compuesto del título se produce en forma
análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando éster
etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4-fenil-6-
pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico como material inicial.
[P.F. del compuesto del título 176-179° (descomp.) de
etanol].

10 El material inicial se obtiene en forma
análoga a la descrita en el Ejemplo 1 b) a e), usando
éster etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-4-pirrolidinil-
piridin-1-carboxílico como material inicial. Se aislan
los intermediarios siguientes:

- 15 a) (éster etílico del ácido 2-fenil-acético)- 1-carbetoxi-
4-piperidona-3 (P.E. 205-210° a 0,3 mm de Hg).
- b) éster etílico del ácido 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-
3-oxo-4-fenil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico
[P.F. 217-220° (descomp.) de etanol].
- 20 c) 6-carbetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4-fenil-3(2H)-
pirido[4,3-c]piridacinona [P.F. 230-233° (descomp.)
de etanol].
- d) éster etílico del ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-

4-fenil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico
[P.F. 105-107° (descomp.) de éter].

EJEMPLO 7: 3-hidracino-6,7,8,9-tetrahidro(5H)-4-
metil-ciclohepta[c]piridacina

5 El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro(5H)-4-metil-ciclohepta[c]-piridacina como material inicial. [P.F. 198-200° (descomp.) de etanol absoluto].

10 El material inicial puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, etapas c) a e); se obtienen los compuestos siguientes usando (éster etílico del ácido 2-propiónico)-cicloheptanona-2 como material inicial:

- 15 a) 2,3,4,4a,5,6,7,8,9-octahidro(5H)-4-metil-ciclohepta[c]piridacinona(3) (P.F. 74-76° de éter/hexano).
- b) 6,7,8,9-tetrahidro(5H)-3-hidroxi-4-metil-ciclohepta[c]piridacina (P.F. 214-215° de éter).
- 20 c) 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro(5H)-4-metil-ciclohepta[c]piridacina (P.F. 83-84° de acetato de etilo).

EJEMPLO 8: 3-hidracino-5,6,7,8,9,10-hexahidro-4-
metil-cicloocta[c]piridacina

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando 3-cloro-
5 5,6,7,8,9,10-hexahidro-4-metil-cicloocta[c]piridacina como material inicial. [P.F. del compuesto del título 214-216° (descomp.) de etanol absoluto; P.F. del fumarato del compuesto del título: 161-163° (descomp.) de etanol absoluto].

10 El material inicial puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, etapas a) a e); se obtienen los compuestos siguientes usando ciclooctanona como material inicial:

- a) 1-pirrolidinil-cicloocteno (1) (aceite - bruto)
- 15 b) (éster etílico del ácido 2-propiónico)-1-pirrolidinil-cicloocteno (1)-2 (aceite - bruto)
- c) 4,4a,5,6,7,8,9,10-octahidro-4-metil-cicloocta[c]-piridacin-3(2H)-ona [P.F. 133-135° (descomp.) de etanol/éter 1:1]
- 20 d) 5,6,7,8,9,10-hexahidro-4-metil-cicloocta[c]-piridacin-3-ol [P.F. 226-229° (descomp.) de etanol absoluto]

e) 3-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidro-4-metil-cicloocta-
[c]piridacina [P.F. 88-89° (descomp.) de acetato
de etilo].

5 EJEMPLO 9: Ester etílico del ácido 3-isopropilideno-
hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-
pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico
[variante b) del procedimiento]

3,8 g de éster etílico del ácido 3-
hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-pirido[4,3-c]-
10 piridacin-carboxílico, cristalizado, se suspenden en
60 cc de acetona y la solución que se obtiene gradual-
mente se calienta en un baño de María durante 10 minu-
tos. La solución se concentra a continuación y el
compuesto del título resultante se recristaliza de
15 éter/isopropanol. P.F. del compuesto del título: 105-
107 (descomp.).

Los compuestos siguientes se obtienen en
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 9:

20 6-(o-fluorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-
isopropilideno-hidracino-4-metilpirido-
[4,3-c]piridacina

[P.F. 191 - 193° (descomp.) de etanol]
usando 6-(o-fluorobenzoil)-3-hidracino-5,6,7,8-

tetrahidro-4-metilpirido[4,3-c]piridacina como material inicial;

5 éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-isopropilideno-hidracino-4,8-dimetil-6-pirido[4,3-c]piridacina-carboxílico

[P.F. 125-126° (descomp.) de etanol]
usando éster etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-4,8-dimetil-6-pirido[4,3-c]piridacina-carboxílico como material inicial;

10 5,6,7,8-tetrahidro-3-isopropilideno-hidracino-4-metil-cinnolina

[P.F. 169-170° (descomp.) de etanol]
usando 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-cinnolina como material inicial;

15 6,7,8,9-tetrahidro(5H)-3-isopropilideno-hidracino-4-metil-ciclohepta[c]piridacina

[P.F. 153-154° (descomp.) de etanol absoluto]
20 usando 3-hidracino-6,7,8,9-tetrahidro(5H)-4-metil-ciclohepta[c]piridacina como material inicial;

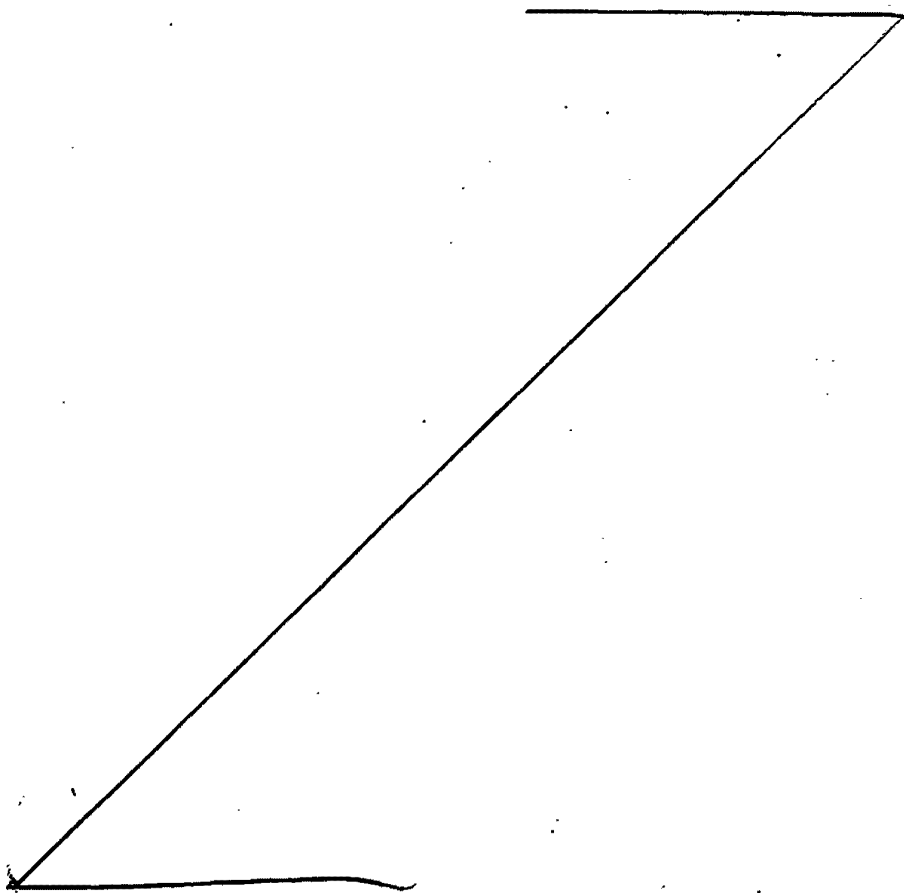
5,6,7,8,9,10-hexahidro-3-isopropilideno-hidracino-4-metil-cicloocta[c]piridacina

[P.F. del fumarato 181-182° (descomp.)
25 de etanol absoluto]

usando 3-hidracino-5,6,7,8,9,10-hexahidro-4-metil-
cicloocta[c]piridacina como material inicial.

EJEMPLO 10:

Usando la variante a) del procedimiento,
5 tal como se describe en el Ejemplo 1, se produce el
compuesto de fórmula I_a , en donde A es =N.CO.OEt,
 R_2 es n-butilo y R_8 es hidrógeno, el que se convierte
usando la variante b) del procedimiento, tal como se
describe en el Ejemplo 9, en el compuesto correspon-
10 diente de fórmula I_b , en donde R_3 y R_4 son ambas metilo.



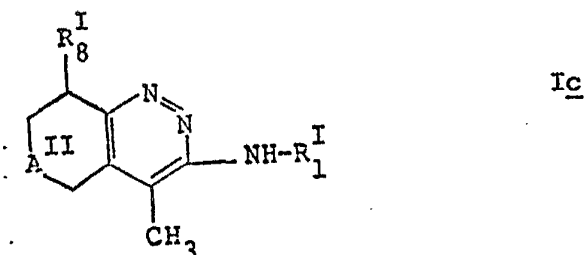
Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos particularmente exhiben una actividad antihipertensiva, demostrada por los ensayos usuales con animales hipertensivos, por ej. el ensayo de la rata hipertónica de Grollman de acuerdo con el método de A. Grollman [Proc.Soc.exper.Biol.Med. 57, 102 (1944)].

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes antihipertensivos. Para este uso una dosificación diaria indicada es desde aprox. 2 hasta aprox. 200 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 0,5 hasta aprox. 100 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I puede aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma usual. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composi-

ciones pueden presentarse, por ejemplo, en forma de una solución o de una tableta.

Especialmente interesantes son los compuestos de fórmula Ic,



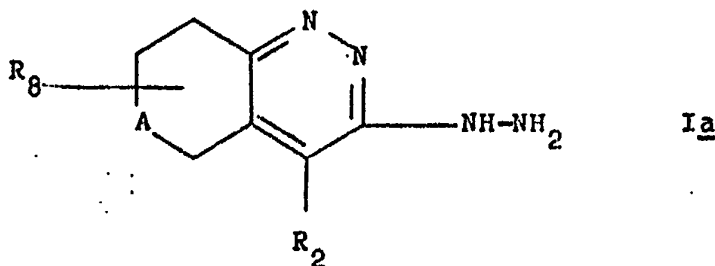
- 5 en la que R_1^I es amino o $-N=C(CH_3)_2$,
 R_8^I es hidrógeno o metilo, y
 A^{II} es $=N-COR_5^I$,
 en donde R_5^I es etoxi, fenilo, o
 fenilo monosustituído en la posi-
 10 ción o por flúor,
 o $-(CH_2)_3^-$.

Los compuestos preferidos de fórmula Ic son:
 éster etílico del ácido 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-
 4,8-dimetil-6-pirido[4,3-c]piridacin-carboxílico,
 15 6-benzoil-3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-4,8-dimetil-
 pirido[4,3-c]piridacina, éster etílico del ácido
 3-hidracino-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-pirido[4,3-c]-
 piridacin-carboxílico y 3-hidracino-5,6,7,8,9,10-
 hexahidro-4-metilcicloocta[c]piridacina.

N O T A .-

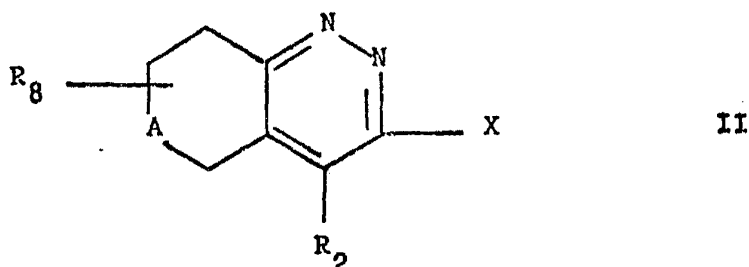
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar, que el invento corresponde a solicitudes de patentes presentadas en Suiza, bajo el número 11217/73, de fecha de 2 de agosto de 1.973 y número 18036/73, de fecha de 21 de diciembre de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invencción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos heterocíclicos, de fórmula Ia,



en donde R₂ es alquilio de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, R₈ es hidrógeno o alquilio de 1 a 4 átomos de

carbono, y A es $-(CH_2)_n-$, en donde n es un numero
entero de 1 a 3, con la condición de que R_2 es
metilo o fenilo y R_8 es hidrógeno, n sea 2 o
3, o $=N-CO-R_5$, en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de
5 carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo
 $-(CH_2)_m-R_6$, en donde m es un número entero de 0 a 2, y
 R_6 es fenilo, o fenilo mono-substituído por flúor, cloro,
bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a
4 átomos de carbono o alquilmecapto de 1 a 4 átomos de
10 carbono, o un grupo $-OR_7$, en donde R_7 es alquilo de 1 a
4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono,
fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, fenilalquilo
de 7 a 10 átomos de carbono mono-substituído en el anillo
fenílico por cloro, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o
15 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilalqueno de 8
a 10 átomos de carbono, o fenilalqueno de 8 a 10 átomos
de carbono monosubstituído en el anillo fenílico por
cloro, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1
a 4 átomos de carbono, caracterizado porque
20 se reacciona un compuesto de fórmula II,



en la que R_2 , R_8 y A tienen los significados arriba

indicados, y X es cloro, bromo, mercapto o $-SR_g$, en donde R_g es bencilo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con hidracina, convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, convenientemente a una temperatura entre 20 y 150°C.

5

2^a.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos heterocíclicos; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUN 1976

SANDOZ, A.G.

L. GÓMEZ ACEBO Y MOYET
c/ p. Eduardo L. Gascón Fernández

