



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(16) AT
	440.327	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	19-8-75	

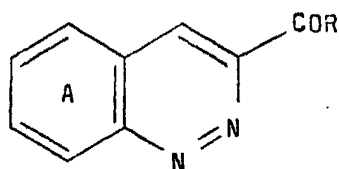
PATENTE DE INVENCION

PRIORIDADES		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
36360/74	19 de Agosto de 1.974	Inglaterra
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D;A61K	
(34) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS DERIVADOS DE CINNOLINA.		
(71) SOLICITANTE (S)		
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.		
(72) INVENTOR (ES)		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.		

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, y mas particularmente, se refiere a derivados de cinnolina que son activos como inhibidores de los efectos derivados de la combinación de anticuerpos semejantes a la reagina y sus antígenos.

5

Conforme al invento, se proporcionan compuestos de la fórmula:



en la cual R significa uno de los radicales hidroxilo, alcoxilo con uno a seis átomos de carbono, alcoxialcoxilo con tres a seis átomos de carbono, dialquilaminoalcoxilo con cuatro a diez átomos de carbono, fenilalcoxilo con siete a diez átomos de carbono, fenoxilo, amino, hidrazino, hidroxiamino, (alcoxi-C₁₋₄) carbonilmetilamino y 1,2,3,4-tetrazol-5-ilamino, y el anillo bencénico A puede opcionalmente llevar uno ó dos sustituyentes elegidos entre los radicales alquilo con uno a cinco átomos de carbono, cicloalquilo con cinco a siete átomos de carbono, alcoxilo con uno a tres átomos de carbono, bencilo, amino, alquilamino con uno a cuatro átomos de carbono, alcancilamino con dos a cinco átomos de carbono y benciloxicarbonilamino, así como grupos nitro y átomos de halógeno, y radicales fenilo los cuales pueden llevar opcionalmente uno ó dos sustituyentes elegidos entre radicales alcoxilo con uno a tres átomos de carbono y grupos nitro y átomos de halógeno, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mis

10

15

20

25

mos, pero excluyendo al ácido cinolin-3-il carboxílico y su éster etílico, al etil 6-clorocinolin-3-il carboxilato y etil 7-clorocinolin-3-il carboxilato, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Un valor apropiado para R está constituido, por ejemplo, por un radical hidroxilo, metoxilo, etoxilo, 2-etoxi
etoxilo, 2-dietilaminoetoxilo, fenoxilo, benciloxi, amino, hidrazino, hidroxiamino, metoxicarbonilmetilamino ó 1,2,3,4-
-tetrazol-5-ilamino. El anillo bencénico A puede opcionalmente
10 llevar uno ó dos sustituyentes, que pueden seleccionarse entre, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, ciclohexilo, metoxilo, bencilo, amino, isopropilamino, acetil-
amino y benciloxicarbonilamino, y grupos nitro, así como radicales fenilo, metoxifenilo, dinitrofenilo y clorofenilo y
15 átomos de fluor, cloro y bromo.

De acuerdo con una realización del invento, se proporcionan compuestos de la fórmula I en donde R tiene el significado expresado anteriormente y el anillo bencénico A lleva opcionalmente, por ejemplo en las posiciones 7,8 (respecto al núcleo cinolina), dos radicales metilo, ó lleva por
20 ejemplo en la posición 6 (respecto al núcleo cinolina) un radical metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, ciclohexilo, metoxilo, bencilo, amino, isopropilamino, acetilamino ó benciloxicarbonilamino, ó un grupo nitro, ó uno de los radicales fenilo, metoxifenilo, dinitrofenilo ó clorofenilo, ó un átomo
25 de cloro ó de bromo, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pero excluyendo al ácido cinolin-3-il carboxílico y su éster etílico, al etil 6-clorocinolin-3-il carboxilato y etil 7-clorocinolin-3-il carboxilato, así como las sales
30 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

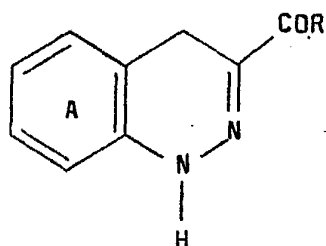
Conforme a una realización preferida del invento, se proporcionan compuestos de la fórmula I en donde R significa uno de los radicales hidroxilo, metoxilo, etoxilo, 2-di
5 etilaminoetoxilo, fenoxilo, hidroxiamino ó 1,2,3,4-tetrazol-
-5-ilamino, y el anillo bencénico A lleva en la posición 6
(respecto al núcleo cinolina) uno de los grupos etilo, n-pro-
pilo, ciclohexilo, amino, acetilamino, fenilo, p-clorofenilo
ó dinitrofenilo, ó un átomo de cloro ó de bromo, y las sales
10 farmacéuticamente aceptables de los mismos, pero excluyendo
al etil-6-clorocinolin-3-il carboxilato y sus sales farmacéu-
ticamente aceptables.

Los compuestos específicos preferidos del invento están constituidos por el ácido 6-beomocinolin-3-il carboxí-
15 lico y 6-fenilcinolin-3-il carboxílico y las sales farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos.

Las sales apropiadas del invento son, en el caso donde el compuesto de fórmula I es suficientemente básico, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos ó orgánicos. Como ejemplos
20 pueden mencionarse los hidrocloruros, hidrobromuros, tartra-
tos y citratos. Las sales apropiadas en el caso cuando los
mencionados compuestos de la fórmula I son suficientemente
acídicos son sales en donde la parte aniónica está derivada
del compuesto de fórmula I y la parte catiónica está consti-
25 tuída por un catión farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de
éstas son las sales de amonio, sales de metal alcalino, sales
de metal alcalinotérreo, sales de aluminio y sales con bases
orgánicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo N-metil-
glucamina, trietanolamina ó 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propa-
30 nodiol.

Los compuestos del invento pueden obtenerse mediante procesos análogos, y estas características del invento son las que se describirán a continuación.

5 Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un proceso para la fabricación de compuestos de la fórmula I, en donde R y A tienen los significados expresados anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende oxidar un compuesto de la fórmula:

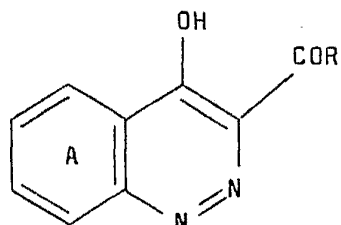


en donde R y A tienen los significados expresados anteriormente, en forma de aromatizar al anillo dihidropiridazina.

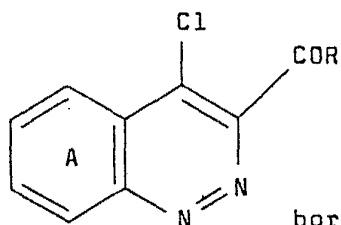
15 Los agentes oxidantes apropiados están constituidos, por ejemplo, por el tetraacetato de plomo, dióxido de manganeso, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y azodicarboxilato dietílico. Un agente oxidante alternativo es el oxígeno, opcionalmente en presencia de un catalizador de oxigenación. La reacción puede realizarse en presencia de un solvente orgánico, por ejemplo un alcanato inferior alquilo inferior de hasta 8 átomos de carbono, tal como el acetato de etilo, ó un hidrocarburo aromático tal como el tolueno. La reacción puede opcionalmente realizarse a una temperatura moderadamente elevada, por ejemplo bajo reflujo.

20 Los materiales de partida de la fórmula II pueden

obtenerse de la siguiente manera:



cloruro de tionilo
dimetilformamida
reflujo



borohidruro de sodio ó
cianoborohidruro de sodio
acetato de etilo
dimetilformamida

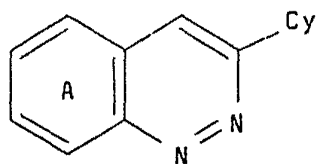
II

por ejemplo, como se describe detalladamente en el ejemplo 1.

5

Conforme a la característica principal del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I en donde R significa un radical hidroxilo y A tiene el significado anteriormente expresado, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende la hidrolización de un compuesto de la fórmula:

10



en la cual A tiene el significado expresado anteriormente en tanto que Cy significa uno de los radicales alcoxicarbonilo, fenilalcoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, ciano, carbamoilo ó tiocarbamoilo.

5 La hidrólisis se lleva a cabo en la presencia de agua, y opcionalmente un solvente orgánico, tal como el etanol, también puede hallarse presente. Un agente hidrolítico apropiado está constituido, por ejemplo por un hidróxido de metal alcalino, tal como el hidróxido de sodio, ó un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico. La reacción puede
10 opcionalmente realizarse a una temperatura moderadamente elevada, por ejemplo aproximadamente a 100° C.

 Los ésteres de la fórmula V utilizados como materia
15 les de partida pueden ser obtenidos mediante procesos descritos aquí, y los otros materiales de partida de la fórmula V pueden obtenerse mediante procesos de síntesis convencionales.

 Conforme a una característica ulterior del invento se proporciona un proceso para la fabricación de aquellos com
20 puestos de la fórmula I en donde R tiene el significado expresado anteriormente y el anillo bencénico A lleva uno ó dos radicales amino, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende hidrogenar catalíticamente al correspondiente compuesto en donde el anillo bencénico
25 A lleva uno ó dos grupos nitro.

 Un catalizador de hidrogenación adecuado está constituido, por ejemplo, por paladio sobre carbón. La hidrogenación puede realizarse en un solvente orgánico apropiado, tal como un alcohol con uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo
30 etanol.

5 Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos compuestos de la fórmula I en donde A tiene el significado expresado anteriormente y R significa uno de los radicales amino, hidrazino, hidroxiamino, (alcoxi C₁₋₄) carbonilme
10 tilamino ó 1,2,3,4-tetrazol-5-ilamino, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende hacer reaccionar un haluro de ácido correspondiente con un compuesto de la fórmula RH, en donde R tiene el significado expresado arriba.

15 Un haluro de ácido apropiado, es por ejemplo el cloruro de ácido, que puede obtenerse de manera convencional a partir del correspondiente ácido. La reacción que incluye un haluro de ácido puede llevarse a cabo en un solvente orgánico apropiado, por ejemplo piridina ó cloruro de metileno, (en la presencia de trietilamina).

20 Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos compuestos de la fórmula I en donde R tiene el significado expresado anteriormente y el anillo bencénico A lleva uno ó dos radicales alcanoilamino con dos a cinco átomos de carbono, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende acilar un compuesto correspondiente en donde el anillo bencénico A lleva uno ó dos radicales amino.

25 Un agente acilante apropiado es, por ejemplo, un haluro de ácido ó anhídrido de ácido derivado de un ácido alcanóico con dos a cinco átomos de carbono. La reacción puede opcionalmente realizarse en la presencia de un solvente orgánico apropiado, tal como la piridina, y puede llevarse a cabo
30 a una temperatura moderadamente elevada, por ejemplo a 100°C.

5 Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos compuestos de la fórmula I en donde A tiene el significado expresado anteriormente y R significa uno de los radicales amino, hidrazino, hidroxiamino ó (alcoxi C₁₋₄)carbonilme
10 tilamino, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y que comprende hacer reaccionar un éster correspondiente, en donde R significa un radical alcoxilo con uno a seis átomos de carbono, con un reactivo elegido entre amoníaco, hidrazina, hidroxilamina ó una (alcoxi C₁₋₄)carbonilme
tilamina.

15 La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un solvente orgánico apropiado, por ejemplo un alcohol seco con hasta tres átomos de carbono, tal como etanol.

20 Conforme a una característica ulterior del invento se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos compuestos de la fórmula I en donde R tiene el significado anterior expresado y el anillo bencénico A lleva uno de los radicales nitrofenilo y dinitrofenilo, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende nitrar un correspondiente compuesto en donde el anillo bencénico A lleva un radical fenilo insustituido.

25 La nitración puede realizarse mediante, por ejemplo, ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado bajo reflujo.

30 Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos compuestos de la fórmula I en donde A tiene el significado expresado anteriormente y R significa uno de los radica-

les alcoxilo con uno a seis átomos de carbono, alcoxialcoxilo con tres a seis átomos de carbono, dialquilaminoalcoxilo con cuatro a diez átomos de carbono, fenilalcoxilo con siete a diez átomos de carbono ó fenoxilo, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende esterificar un ácido correspondiente.

La esterificación puede ser llevada a cabo de manera convencional, por ejemplo haciendo reaccionar un anhídrido de ácido ó un haluro de ácido, tal como un cloruro de ácido, con el alcohol apropiado (RH) en un solvente orgánico apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano seco. La reacción puede ser realizada a una temperatura moderadamente elevada, tal como bajo reflujo.

Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos compuestos de la fórmula I en donde R tiene el significado anteriormente expresado, y el anillo bencénico A lleva uno ó dos radicales alquilamino con uno a cuatro átomos de carbono, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende hacer reaccionar un compuesto correspondiente, en el cual el anillo bencénico A lleva uno ó dos radicales amino, con una aldehído ó cetona de la fórmula R^1COR^2 , en donde R^1 significa un radical alquilo, y R^2 significa hidrógeno ó un radical alquilo, siempre que R^1COR^2 no contenga mas de cuatro átomos de carbono, y tanto en la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo un catalizador de platino, cuanto en la presencia de un borohidruro de metal alcalino ó un cianoborohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro de sodio ó cianoborohidruro de sodio.

El procedimiento de alquilación reductora mencionado anteriormente puede opcionalmente realizarse en un solvente orgánico apropiado, por ejemplo etanol.

5 La actividad arriba mencionada de los compuestos del invento, ha quedado demostrada por su habilidad para inhibir, en la rata, la anafilaxia citánea pasiva inducida por anticuerpos de la albúmina de nuevo semejantes a la reagina, utilizando Bordetella pertussis como adyuvante. La actividad de los compuestos individuales del invento en este ensayo depende de su estructura química precisa, pero de manera 10 general los compuestos muestran actividad a dosis comprendidas entre 0,2 a 20 mg/Kg. No se han observado efectos tóxicos ni otros efectos indeseados con los compuestos a dosis en las cuales son activos conforme al ensayo anteriormente mencionado. Una característica particularmente importante de los 15 compuestos del invento es la de ser activos además de manera oral.

Cuando un compuesto del invento se utiliza en un mamífero de sangre caliente, por ejemplo el hombre, para el tratamiento del asma intrínseca (no-alérgica) ó de una enfermedad ó síndrome que se encuentra iniciado por una reacción antígeno-anticuerpo, tal como el asma alérgica, fiebre de heno, urticaria ó una enfermedad autoinmunizante, se recomienda que dicho compuesto sea administrado de la siguiente manera:

- 25 (1) oralmente a una dosis de 5 mg. a 250 mg. por hombre a intervalos apropiados, por ejemplo en intervalos de 6 horas durante el día; ó
- (2) por inhalación a una dosis de 0,01 mg/Kg hasta 1 mg/Kg a intervalos apropiados, por ejemplo en intervalos de 30 6 horas durante el día;

- (3) intravenosamente con una dosis diaria total de 10 a 100 mg. por persona; ó
- (4) como supositorio a una dosis de 5 a 250 mg.

Conforme a una característica ulterior del invento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, en donde R significa un radical hidroxilo, alcoxilo con uno a seis átomos de carbono, alcoxi-
alcoxilo con tres a seis átomos de carbono, dialquilaminoalco-
xilo con cuatro a diez átomos de carbono, fenilalcoxilo con
siete a diez átomos de carbono, fenoxilo, amino, hidrazino,
hidroxiamino, (alcoxi C₁₋₄) carbonilmetilamino ó 1,2,3,4-tetra-
zol-5-ilamino, y el anillo bencénico A puede opcionalmente
llevar uno ó dos sustituyentes elegidos entre los radicales
alquilo con uno a cinco átomos de carbono, cicloalquilo con
cinco a siete átomos de carbono, alcoxilo con uno a tres áto-
mos de carbono, bencilo, amino, alquilamino con uno a cuatro
átomos de carbono, alcanoilamino con dos a cinco átomos de
carbono y benciloxicarbonilamino, grupos nitro, átomos de ha-
lógeno y radicales fenilo los cuales pueden opcionalmente lle-
var uno ó dos sustituyentes elegidos entre los radicales al-
coxilo con uno a tres átomos de carbono y grupos nitro y áto-
mos de halógeno, así como las sales farmacéuticamente acepta-
bles de los mismos, juntamente con un diluyente ó portador
inerte farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones del invento pueden ser todas obtenidas mediante métodos convencionales utilizando excipientes también convencionales. Las composiciones pueden hallarse bajo la forma de una unidad de dosaje oralmente administrable, por ejemplo una cápsula ó pastilla, y mas particularmente una pastilla conteniendo entre 5 y 50 mg. del derivado de cinoli-

na del invento. Alternativamente, pueden hallarse bajo una forma adaptada para la inhalación, por ejemplo una solución ó suspensión en un medio acuoso ó no acuoso que se administra por inhalación utilizando un nebulizador convencional ó un recipiente presurizado, tal como un dispensador de aerosol, por ejemplo un dispersador de aerosol actuado por respiración. Alternativamente, las composiciones pueden comprender una mezcla del ingrediente activo con un portador ó diluyente sólido, por ejemplo lactosa, hallándose dicha mezcla bajo la forma de partículas finas apropiadas para ser administradas mediante inhalación utilizando un dispositivo de inhalación de polvo. Alternativamente, las composiciones pueden encontrarse bajo una forma adaptada para la administración intravenosa, por ejemplo una solución ó suspensión estéril. Alternativamente, las composiciones pueden hallarse presentadas bajo la forma de un supositorio.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además de un derivado de cinolina que caracteriza al invento, uno ó mas de los siguientes compuestos conocidos:

- (a) compuestos en los cuales se conocen sus propiedades útiles para el tratamiento del asma y seleccionados entre:
- i) broncodilatadores, por ejemplo, atropina ó un estimulante beta-adrenérgico, tal como isoprenalina, adrenalina, salbutamol, orciprenalina ó isoetacina;
 - ii) corticosteroides, por ejemplo dipropionato de beclometazona ó valerato de betametazona; y
 - iii) inhibidores de fosfodiesterasa, por ejemplo teofilina ó aminofilina; y
- (b) i) agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos, por ejemplo fentolamina;

- ii) prostaglandina E_1 ó E_2 ;
- iii) 3-acetamino-6-metil-8-n-propil-s-triazolo-(4,3-a)-pirazina;
- iv) 2-amino-4,6-di-alquil- C_{1-4} -5-oxo-4,5-dihidro-2-triazolo(1,5-a)pirimidinas; y
- v) 6,8-di-alquil- C_{1-4} -5,6-dihidro-5-oxo-s-triazolo-(4,3-c)pirimidinas.

5

10

Las composiciones farmacéuticas pueden contener entre 1 % hasta 50 % ponderal de un compuesto de la fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos:

Ejemplos 1 - 3

(Ejemplo 1)

15

20

25

Se agregaron 13 g. de tetraacetato de plomo a una solución en agitación de 4,25 g. de 6-etil-1,4-dihidro-cinolin-3-ilcarboxilato de etilo en 400 ml. de acetato de etilo. La suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego agitada con 400 ml. de agua, separándose la mezcla. La capa de acetato de etilo fue lavada con 3 x 200 ml. de agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado se evaporó hasta aproximadamente 20 ml. y se agregó 50 ml. aproximadamente de éter de petróleo con p.e. 40 - 60°C. La mezcla resultante se filtró obteniéndose así carboxilato de etil 6-etilcinolin-3-ilo, p.f. 71 - 73°C.

El éster etílico utilizado como material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

A 1,23 g. de 6-etil-4-hidroxicinolin-3-il carboxilato de etilo se agregaron 35 ml. de cloruro de tionilo y una

gota de dimetilformamida. La mezcla fue gradualmente calentada hasta ebullición y luego se hizo hervir bajo reflujo hasta que la evolución gaseosa cesó. La solución fue evaporada bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml. de tolueno seco y luego fue evaporado, y el residuo fue nuevamente disuelto en 20 ml. de tolueno seco, evaporándose la solución. El residuo sólido (etil 4-cloro-6-etilcinolin-3-il carboxilato) se disolvió en una mezcla de 10 ml. de dimetilformamida y 25 ml. de acetato de etilo. La solución resultante fue agitada y se agregó 0,76 g. de borohidruro de sodio. La mezcla fue agitada durante dos horas y luego se agregó a una mezcla de 30 ml. de ácido clorhídrico N y 150 ml. de acetato de etilo, separándose la mezcla. La capa de acetato de etilo se lavó con 3 x 50 ml. de agua, fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado se evaporó bajo presión reducida hasta un volumen menor. El agregado de éter de petróleo con p.e. 40 - 60° C. causó la separación de etil 6-etil-1,4-dihidrocínolin-3-il carboxilato cristalino, p.f. 171 - 173° C.

De manera similar a la descrita anteriormente con respecto al carboxilato de etil 6-etilcinolin-3-ilo y utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos:

(Ejemplo 2)

Carboxilato de etil 6-n-butilcinolin-3-ilo, $R_f = 0,55$ sobre cromatografía en capa delgada sobre sílice (Kiesel gel GF 254; E. Merck, Darmstadt) utilizando éter como eluyente; y

(Ejemplo 3)

Carboxilato de etil 6-p-clorofenilcinolin-3-ilo, p. f. 150 - 152° C. Los materiales de partida utilizados para la preparación de estos dos compuestos, es decir etil 6-n-butil-
5 -1,4-dihidrocinolin-3-il carboxilato (p.f. 150 - 152° C.) y etil 6-p-clorofenil-1,4-dihidrocinolin-3-il carboxilato (p.f. 254 - 256° C.) fueron obtenidos de una manera similar a aquella descrita anteriormente para la preparación del carboxilato de etil 6-etil-1,4-dihidrocinolin-3-ilo.

10 El etil 6-p-clorofenil-4-hidroxicinolin-3-il carboxilato, utilizado como material de partida en la preparación del derivado clorofenílico últimamente mencionado, se obtuvo de la siguiente manera:

Se agitaron 250 ml. de etanol seco y se enfrió a
15 -40° C. a medida que se agregaba 35 ml. de cloruro de tionilo en gotas. Cuando la adición se completó, la solución fue agitada durante 10 minutos a -40° C. Se agregaron 4,5 g. de ácido 6-p-clorofenil-4-hidroxicinolin-3-il carboxílico a la solución agitada a -40° C. La agitación se continuó y la mezcla
20 se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla fue entonces calentada bajo reflujo durante 1 hora, dejada enfriar, filtrada, y el filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido fue
25 recristalizado desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo con p.e. 60 - 80° C., y tenía un p.f. de 259 - 261° C.

EJEMPLO 4

Se agregaron 10 ml. de hidróxido de sodio N a una solución agitada de 2,3 g. de etil 6-etilcinolin-3-il carbo-

5 xilato en 10 ml. de etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Fue luego evaporada bajo presión reducida hasta aproximadamente mitad de volumen, diluida con 20 ml. de agua y la mezcla se filtró. El filtrado fue enfria-
do a 0 - 5º C., y acidificado hasta pH = 2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró, lavó con agua y se secó al vacío. El sólido fue cristalizado desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo, con p. e. 40 - 60º C., para proporcionar ácido 6-etilcinolin-3-il
10 carboxílico, p.f. 176 - 178º C., con descomposición.

EJEMPLO 5

Se obtuvo ácido 6-n-butilcinolin-3-il carboxílico, p.f. 131 - 133º C., partiendo del correspondiente derivado 6-n-butílico, y de manera similar a aquella descrita en el
15 ejemplo 4.

EJEMPLO 6

Se agregaron 15 ml. de cloruro de tionilo y una gota de dimetilformamida a 0,30 g. de etil 4-hidroxi-6-fenilci-
20 nolin-3-il carboxilato. La mezcla fue gradualmente calentada hasta punto de ebullición y luego se calentó bajo reflujo hasta que cesó la evolución de gases. La solución fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 20 ml. de tolueno seco y la solución se evaporó; esta operación fue luego repetida. El residuo se disolvió en una mezcla de 5 ml. de
25 dimetilformamida y 30 ml. de acetato de etilo. La solución fue agitada y se agregó 0,25 g. de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se agregó a una mezcla de 10 ml. de ácido clorhídrico N y 50 ml. de acetato de

etilo. Se separó la mezcla y la capa de acetato de etilo fue lavada con 3 x 20 ml. de agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo (que comprendía etil 6-fenil-1,4-dihidrocinolin-3-il carboxilato) se disolvió en 50 ml. de tolueno seco. Se agregó 1 g. de tetraacetato de plomo y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla se agitó con 50 ml. de agua y se separó. La capa orgánica fue lavada con 3 x 50 ml. de agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo con p.e. 60 - 80° C. para rendir etil 6-fenilcinolin-3-il carboxilato, p.p. 140 - 162° C.

EJEMPLOS 7 - 9

(Ejemplo 7)

Una mezcla de 5 g. de ácido cinolin-3-il carboxílico, 65 g. de almidón de maíz, 130 g. de fosfato de calcio y 1 g. de estearato de magnesio se comprimió y la mezcla comprimida fue entonces rota en gránulos mediante pasaje a través de un tamiz con malla 16 (Farmacopea británica 1.968, página 1373). Los gránulos producidos fueron entonces comprimidos en tabletas conteniendo cada uno 50 mg. del ingrediente activo.

De manera similar, se obtuvieron tabletas conteniendo 50 mg. de etil cinolin-3-il carboxilato (Ejemplo 8) y etil 6-clorocinolin-3-il carboxilato (Ejemplo 9).

EJEMPLO 10

Una solución de etil 6-bromo-1,4-dihidrocinolin-3-

-il-carboxilato en acetato de etilo (obtenida de la manera descrita mas adelante) fue calentada hasta temperatura de reflujo y se le agregó 10 g. de dióxido de manganeso. La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 30 minutos y luego filtrada. El filtrado fue evaporado hasta aproximadamente 25 ml., y se agregó éter de petróleo, p.e. 60 - 80° C., ocasionando la cristalización del etil 6-bromocinolin-3-il carboxilato, p.f. 151° C., el cual se separó.

La solución utilizada como material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

Se agitaron 50 ml. de etanol seco y se enfrió hasta -40° C. a medida que se agregaban por gotas 2 ml. de cloruro de tionilo. Cuando se completó la adición, la solución se agitó durante 10 minutos a -40° C. Se agregaron 3,0 g. de ácido 6-bromo-4-hidroxicinolin-3-il carboxílico a la solución agitada a -40° C. Se continuó con la agitación y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora y luego se enfrió en hielo. La mezcla se filtró y el residuo sólido se lavó con etanol seco. Se obtuvo así etil 6-bromo-4-hidroxicinolin-3-il carboxilato, p.f. 253° C.

A 3,0 g. de etil 6-bromo-4-hidroxicinolin-3-il carboxilato se agregaron 35 ml. de cloruro de tionilo y 1 gota de dimetilformamida. La mezcla fue calentada gradualmente hasta punto de ebullición y luego fue calentada bajo reflujo hasta que cesó la evolución gaseosa. La solución fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue suspendido en 25 ml. de tolueno seco y evaporado. El sólido residual, constituido por etil 6-bromo-4-clorocinolin-3-il carboxilato fue disuelto en una mezcla de 10 ml. de dimetilformamida y 90 ml. de acetato

5 de etilo. La solución resultante fue enfriada hasta 0 - 5º C. y agitada, y se agregaron 1,5 g. de borohidruro de sodio. La mezcla fue agitada durante 2 horas y luego agregada a una mezcla de 100 ml. de ácido clorhídrico N y 150 ml. de acetato de etilo, las capas fueron separadas y la capa de acetato de etilo fue lavada con 2 x 100 ml. de agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada.

EJEMPLOS 11 - 15

10 De manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 10, y utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos:

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>p.f. (º C.)</u>
11	etil 8-bromocinolin-3-il carboxilato	116 - 8
15 12	metil 6-metoxicinolin-3-il carboxilato	200 - 1
13	etil 6-ciclohexilcinolin-3-il carboxilato	86 - 8
20 14	etil 7,8-dimetilcinolin-3-il carboxilato	108 - 110
15	etil 6-bencilcinolin-3-il carboxilato	115

EJEMPLO 16

25 Se agregaron 50 ml. de hidróxido de sodio N a una solución agitada de 3,3 g. de etil 6-bromocinolin-3-il carboxilato en 20 ml. de etanol. La solución fue hervida al aire para remover la mayor cantidad de etanol, y luego se calentó a 100º C. durante 30 minutos. La mezcla fue entonces enfriada

5 hasta temperatura ambiente y acidificada a pH = 2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado sólido resultante se filtró y lavó con agua. El producto, consistente en ácido 6-bromocinolin-3-il-carboxílico, fue recristalizado desde etanol acuoso y tenía un p.f. de 203 - 204° C.

EJEMPLO 17

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 16, se obtuvo ácido 6-ciclohexilcinolin-3-il carboxílico, p. f. 159 - 161° C.

10 EJEMPLO 18

A una solución agitada de 1,0 g. de etil 6-fenilcinolin-3-il carboxilato en 15 ml. de etanol se agregaron 50 ml. de hidróxido de sodio N. La solución fue hervida al aire para eliminar la mayor parte del etanol, y se continuó con el calentamiento a 100° C. durante 30 minutos. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y acidificada a pH = 2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado sólido fue lavado con agua y secado, obteniéndose así ácido 6-fenilcinolin-3-il carboxílico, p.f. 216 - 218° C.

15 EJEMPLO 19

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 18 se obtuvo ácido 6-clorocinolin-3-il carboxílico, p.f. 207 - 208° C.

20 EJEMPLO 20

25 Una solución de etil-6-nitro-1,4-dihidrociclinolin-3-il carboxilato (obtenida de la manera descrita mas adelante),

se calentó hasta temperatura de reflujo, se agregaron 20 g. de dióxido de manganeso. La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 30 minutos y luego filtrada. El filtrado fue evaporado hasta un pequeño volumen, aproximadamente de 25 ml., y se agregó 75 ml. de éter de petróleo con p.e. 60 - 80° C. La mezcla resultante fue filtrada obteniéndose así etil 6-nitrocincolin-3-il carboxilato, p.f. 154 - 156° C.

La solución utilizada como material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

A 3,0 g. de etil 4-hidroxi-6-nitrocincolin-3-il carboxilato se agregaron 35 ml. de cloruro de tionilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla fue gradualmente calentada hasta ebullición y luego calentada bajo reflujo hasta que cesó la evolución gaseosa. La solución se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue suspendido en 25 ml. de tolueno seco y luego evaporado. El residuo sólido, constituido por etil 4-cloro-6-nitrocincolin-3-il carboxilato fue disuelto en una mezcla de 10 ml. de dimetilformamida y 90 ml. de acetato de etilo. La solución resultante se enfrió hasta 0 - 5° C. y se agitó, agregándose 1,6 g. de borohidruro de sodio. La mezcla fue entonces agitada durante 2 horas y se agregó a una mezcla de 100 ml. de ácido clorhídrico N y 150 ml. de acetato de etilo. Las capas fueron separadas y aquella constituida por acetato de etilo se lavó con 2 x 100 ml. de agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada.

EJEMPLO 21

Por un método similar a aquel descrito en el ejemplo 20, se obtuvo etil 6-n-propilcincolin-3-il carboxilato, p.f. 88 - 89° C.

EJEMPLO 22

Se disolvieron 150 mg. de etil 6-nitrocínolin-3-il carboxilato en 20 ml. de etanol, agregándose 20 mg. de catalizador de paladio sobre carbón al 30 % ponderal. La solución fue agitada en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que se hubo completado la incorporación teórica. Se filtró el catalizador y la solución de etanol fue evaporada hasta sequedad, rindiendo un sólido amarillo. Este sólido fue purificado mediante cromatografía en una columna de Kieselgel 60 (E. Merck, Darmstadt) utilizando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas hasta sequedad para rendir etil 6-aminocínolin-3-il carboxilato, p.f. 204 - 206° C.

EJEMPLO 23

Una solución de 0,425 g. de 5-amino-1,2,3,4-tetrazol en 10 ml. de piridina seca fue agregada a 1,1 g. de cloruro de 6-etilcínolin-3-il carbonilo. La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y se agregaron entonces 50 ml. de agua y 50 ml. de ácido clorhídrico N. La mezcla fue filtrada, y el residuo sólido fue lavado con agua y cristalizado desde dimetilformamida acuosa para rendir 6-etil-N-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)cínolin-3-il carboxamida, p.f. superior a 250° C.

El cloruro de ácido utilizado como material de partida fue preparado de una manera análoga a aquella descrita en el ejemplo 26 para la preparación del cloruro de 6-bromocínolin-3-il carbonilo.

EJEMPLO 24

Una mezcla de 2,5 g. de hidrocioruro de metil éster de glicina y 2,6 ml. de trietilamina en 10 ml. de cloruro de metileno seco, fue agregada a una solución de 1,1 g. de cloruro de 6-etilcinolin-3-il carbonilo en 10 ml. de cloruro de metileno seco. La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas, fue diluida con cloruro de metileno (80 ml.) y lavada sucesivamente con ácido clorhídrico N, agua, solución de bicarbonato de sodio al 10 % p/v y agua y luego fue secada sobre sulfato de magnesio, El solvente fue evaporado y el residuo sólido se cristalizó desde etanol acuoso para rendir 6-etil-N-(metoxicarbonilmetil)cinolin-3-il carboxamida, p.f. 135 - 137º C.

EJEMPLO 25

Una mezcla de 0,85 g. de hidrocioruro de hidroxilamina y 2 ml. de trietilamina en 15 ml. de cloruro de metileno seco se agregó a una solución de 1,12 g. de cloruro de 6-etilcinolin-3-il carbonilo en 15 ml. de cloruro de metileno seco. La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas, y el solvente fue entonces evaporado al vacío. El residuo blanco sólido fue disuelto en un exceso de hidróxido de sodio N y acidificado hasta aproximadamente pH = 5 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante fue filtrada y el residuo sólido lavado con agua fría, y cristalizado desde etanol seco para proporcionar ácido 6-etilcinolin-3-il hidroxámico, p.f. 195 - 197º C.

EJEMPLO 26

Una solución de 1,4 g. de 2-dietilaminoetanol en 15

5 ml. de tetrahidrofurano seco se agregó a una solución de 1,07 g. de cloruro de 6-bromocinolin-3-il carbonilo en 15 ml. de tetrahidrofurano seco. La solución resultante fue calentada bajo reflujo durante 2 horas, y el solvente fue luego evaporado al vacío. El residuo sólido se disolvió en 50 ml. de agua, la solución se extrajo con 3 x 100 ml. de acetato de etilo y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio. La solución se evaporó hasta un pequeño volumen, se agregaron 50 ml. de éter de petróleo con p.e. 60 - 80° C., la mezcla resultante fue filtrada para proporcionar, bajo la forma de residuo sólido, 2-dietilaminoetil-6-bromocinolin-3-il carboxilato, p.f. 90 - 93° C.

El cloruro de ácido utilizado como material de partida fue obtenido de la siguiente manera:

15 Se agregó 1 g. de ácido 6-bromocinolin-3-il carboxílico a 15 ml. de cloruro de tionilo y la mezcla se calentó bajo reflujo hasta que cesó la evolución gaseosa. El exceso de cloruro de tionilo fue evaporado al vacío, dejando el cloruro de ácido requerido bajo la forma de un sólido.

20 EJEMPLO 27

Una mezcla de 0,606 g. de ácido 6-etilcinolin-3-il carboxílico y 30 ml. de cloruro de tionilo, se calentó bajo reflujo en un baño de vapor durante 20 minutos. La solución resultante fue evaporada bajo presión reducida para rendir un sólido cristalino amarillo, al cual se agregó una solución de 1,13 g. de fenol en 20 ml. de tetrahidrofurano seco. La mezcla fue calentada bajo reflujo en un baño de vapor durante dos horas. La solución resultante fue evaporada y el residuo lavado por decantación con 2 x 50 ml. de éter. El aceite ma-

rrón residual fue disuelto en 50 ml. de acetato de etilo y lavado sucesivamente con 10 ml. de bicarbonato de sodio acuoso al 5 % p/v y 2 x 10 ml. de agua. La solución de acetato de etilo fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada y el aceite residual se aplicó en la cima de una columna de sílice (30 g. Kieselgel 60). La elución con una mezcla al 50 % volumétrico de acetato de etilo y éter de petróleo con p.e. 60 - 80° C, y evaporación de las fracciones apropiadas, rindió fenil 6-etilcinolin-3-il carboxilato en bruto. El producto fue recristalizado desde etanol acuoso y tenía entonces un p.f. 143 - 145° C.

EJEMPLO 28

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 27, se obtuvo 2-etoxietil 6-bromocinolin-3-il carboxilato, p. f. 128 - 130° C.

EJEMPLO 29

Una solución de etil 6-(benciloxicarbonilamino)-1,4-dihidrocínolin-3-il carboxilato en acetato de etilo, obtenida de la manera descrita mas adelante, fue calentada hasta temperatura de reflujo y se agregaron 20 g. de dióxido de manganeso. La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 30 minutos, filtrada, y el filtrado evaporado al vacío hasta aproximadamente 35 ml. Se agregó 75 ml. de éter de petróleo con p. e. de 60 - 80° C. y la mezcla fue filtrada para proporcionar un residuo sólido constituido por etil 6-(benciloxicarbonilamino)cinolin-3-il carboxilato, p.f. 205° C.

La solución utilizada como material de partida fue obtenida de la siguiente manera:

Se agregaron 0,5 g. de catalizador de paladio sobre carbón al 30 % ponderal a una solución de 10 g. de etil 4-hidroxí-6-nitrocínolin-3-il carboxilato en 250 ml. de piridina seca. La mezcla fue agitada en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que se obtuvo la incorporación deseada. La mezcla fue entonces filtrada a través de Celite y el filtrado evaporado hasta un volumen de aproximadamente 100 ml. Se agregaron 30 ml. de cloroformato de bencilo a la solución, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue entonces calentada a 100° C. durante 1 hora, el solvente evaporado al vacío y el residuo cristalino desde etanol acuoso para rendir etil 6-(benciloxicarbonilamino)-4-hidroxícínolin-3-il carboxilato, p.f. 250 - 252° C.

Se suspendieron 4 g. de etil 6-(benciloxicarbonilamino)-4-hidroxícínolin-3-il carboxilato en 90 ml. de cloruro de tionilo, y se agregó 0,1 ml. de dimetilformamida. La suspensión fue lentamente calentada hasta ebullición y luego calentada bajo reflujo hasta que cesó la evolución gaseosa. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó al vacío y el residuo fue disuelto en 30 ml. de tolueno. Esta solución fue evaporada hasta sequedad al vacío y el residuo fue disuelto en una mezcla de 200 ml. de acetato de etilo y 20 ml. de dimetilformamida. La solución se agitó y luego se le agregó 2 g. de borohidruro de sodio. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego agregada a una mezcla de 250 ml. de acetato de etilo y 250 ml. de ácido clorhídrico N. La mezcla fue separada y la capa orgánica fue lavada con agua y luego secada sobre sulfato de magnesio.

EJEMPLO 30

Se disolvió etil 6-aminocinolin-3-il carboxilato, obtenido de la manera descrita mas adelante, en 25 ml. de anhídrido acético. La solución fue calentada hasta 100° C. durante 16 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y la mezcla resultante fue filtrada para proporcionar, bajo la forma de residuo sólido, etil 6-acetilaminocinolin-3-il carboxilato, p.f. 256 - 258° C.

El éster etílico utilizado como material de partida fue obtenido de la siguiente manera:

Se agregaron 100 mg. de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 % ponderal, a una solución de 1 g. de etil 6-(benciloxicarbonilamino)cinolin-3-il carboxilato en 25 ml. de etanol seco. La solución fue agitada en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 24 horas. La mezcla fue filtrada y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar, bajo la forma de un residuo sólido, etil 6-aminocinolin-3-il carboxilato.

EJEMPLO 31

A una solución de etil 6-(metoxifenil)-1,4-dihidrocinolin-3-il carboxilato en acetato de etilo, y obtenida de la manera que se describe mas adelante, fue calentada hasta ebullición agregándose luego 15 g. de dióxido de manganeso. La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 30 minutos y luego filtrada. El filtrado fue evaporado hasta aproximadamente 1 ml. al vacío, y el residuo fue aplicado a una columna de sílice (30 g. Kieselgel 60). La columna fue eluída con una mezcla al 50 % volumétrico de acetato de etilo y éter de petróleo con p.e. de 60 - 80° C. Las fracciones apropiadas se

combinaron y evaporaron al vacío y el residuo cristalino fue
recristalizado desde etanol acuoso para proporcionar etil 6-
-(metoxifenil)cinolin-3-il carboxilato p.f. 143 - 145º C.,
considerándose que estaba constituido por una mezcla de isó-
meros que variaban en la posición del radical metoxilo en el
sustituyente fenilo.

El éster etílico utilizado como material de parti-
da fue obtenido de la siguiente manera:

Se agregaron 2 ml. de nitrilo de amilo a una sus-
pensión agitada de 2 g. de etil 6-amino-4-hidroxicinolin-3-il
carboxilato en 250 ml. de anisol. La suspensión fue agitada
y calentada en un baño de vapor durante 3 horas. La solución
resultante fue filtrada en tanto se encontraba caliente, y el
filtrado fue evaporado. El residuo se aplicó a una columna de
sílice (100 g. de Kieselgel 60) y eluido con una mezcla al 10
% volumétrico de etanol seco y cloroformo. Las fracciones
apropiadas fueron evaporadas, el residuo sólido constituido
por etil 4-hidroxi 6-(metoxifenil)cinolin-3-il carboxilato,
fue disuelto en 50 ml. de cloruro de tionilo, y se agregaron
5 gotas de dimetilformamida. La solución fue calentada bajo
reflujo hasta que cesó la evolución gaseosa. La solución fue
entonces evaporada bajo presión reducida, el residuo es di-
suelto en 20 ml. de tolueno seco, y la solución se evaporó
hasta sequedad. El residuo fue disuelto en una mezcla de 2 ml.
de dimetilformamida y 50 ml. de acetato de etilo, agregándose
luego 0,5 g. de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó du-
rante 2 horas a temperatura ambiente y luego se agregó a una
mezcla de 10 ml. de ácido clorhídrico N y 50 ml. de acetato
de etilo. La mezcla fue separada y la capa de acetato de eti-
lo fue lavada con 3 x 20 ml. de agua, secada sobre sulfato de

5 magnesio y filtrada. Se obtuvo así la solución de etil 6-(metoxifenil)-1,4-dihidrocinolin-3-il carboxilato, considerándose que estaba constituida por una mezcla de isómeros que variaban en la posición del radical metoxilo sobre el sustituyente fenilo, y que fue utilizado como material de partida en este ejemplo.

EJEMPLO 32

10 Se agregó 0,5 ml. de hidrato de hidrazina a una solución de 1,08 g. de etil 6-bromocinolin-3-il carboxilato en 25 ml. de etanol seco. Al cabo de un corto período de tiempo cristalizó de la solución un sólido blanco que fue filtrado. El sólido fue recristalizado desde etanol seco para dar 6-bromocinolin-3-il carboxihidrazida, p.f. superior a 250° C.

EJEMPLO 33

15 Se disolvió 0,25 g. de ácido 6-fenilcinolin-3-il carboxílico en 1 ml. de ácido sulfúrico concentrado a 0° C. en baño de hielo. Se agregó 0,5 ml. de ácido nítrico concentrado con peso específico 1,42, y la solución se calentó bajo reflujo durante 5 horas en un baño de vapor. La solución marrón pálida resultante fue vertida en una mezcla de 50 ml. de agua e hielo granizado, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con 3 x 10 ml. de agua y fue cristalizado desde etanol acuoso para proporcionar ácido 6-(dinitrofenil)cinolin-3-il carboxílico, p.f. 196 - 198° C., considerándose constituido por una mezcla de isómeros que variaban en la posición de los dos grupos nitro en el sustituyente fenilo.

20

25

EJEMPLO 34

5 Se agregaron 10 ml. de solución amoniaca acuos
con peso específico 0,88, a un gramo de cloruro de 6-etilcinol
lin-3-il carbonilo. La suspensión resultante fue agitada du
rante una noche a temperatura ambiente. La mezcla que resul
tó se filtró y el residuo sólido fue cristalizado desde eta
nol acuoso para proporcionar 6-etilcinolin-3-il carboxamida,
p.f. 215 - 216° C.

EJEMPLO 35

10 De manera similar a aquella descrita en el ejemplo
27, se obtuvo bencil 6-bromocinolin-3-il carboxilato, p.f.
171° C.

EJEMPLO 36

15 Una mezcla de 0,7 g. de etil 6-nitrocinolin-3-il
carboxilato y 100 mg. de óxido de platino en 20 ml. de etanol
seco, 20 ml. de acetona y 0,5 ml. de ácido acético glacial,
fue agitada en una atmósfera de hidrógeno a temperatura am
biente y presión atmosférica durante 24 horas. La mezcla fue
entonces calentada hasta ebullición en un baño de vapor, y se
20 agregaron 10 g. de dióxido de manganeso a la solución en ebu
llición. (Las condiciones reductoras anteriormente menciona
das dieron por resultado la formación de una relativamente
pequeña cantidad de derivado de 1,4-dihidrocinolina, y se uti
lizó el dióxido de manganeso para convertirlo en el correspon
25 diente derivado de cinolina). La suspensión fue calentada ba
jo reflujo durante 30 minutos y luego filtrada a través de
Celite. Se agregó 1 g. de Kieselgel 60 al filtrado, y la mez
cla fue evaporada hasta sequedad. El residuo se colocó en la

5 cima de una columna de sílice (50 g. Kieselgel 60). La elución con acetato de etilo, evaporación de las fracciones apropiadas y recristalización desde etanol acuoso, proporcionó etil 6-isopropilaminocinolin-3-il carboxilato, p.f. 167 - 168 C.

EJEMPLO 37

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo 10, se obtuvo metil 6-metilcinolin-3-il carboxilato, p.f. 170 - 172 C.

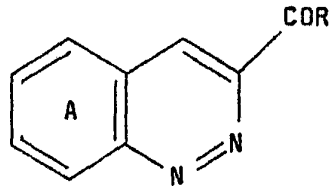
10 EJEMPLO 38

Una mezcla de 10 g. de ácido 6-bromocinolin-3-il carboxílico, 65 g. de almidón de maíz, 130 g. de fosfato de calcio y 1 g. de estearato de magnesio fue comprimida, y la mezcla así comprimida se rompió en gránulos mediante el pasaje a través de un tamiz malla 16. Los gránulos resultantes fueron entonces comprimidos para formar tabletas conteniendo cada una 25 mg. del ingrediente activo.

15 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.

REIVINDICACIONES

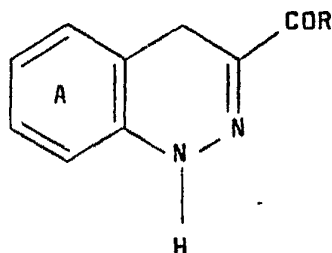
25 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos derivados de cinnolina, de fórmula:



5 en la que R representa un radical hidroxí, alcoxi-C₁₋₆, alcoxialcoxi-C₃₋₆, dialquilaminoalcoxi-C₄₋₁₀, fenilalcoxi-C₇₋₁₀, fenoxi, amino, hidrazino, hidroxiamino, (alcoxi-C₁₋₄)-carbonilmetilamino ó 1,2,3,4-tetrazol-5-ilamino, y el anillo de benceno A puede opcionalmente llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo de radicales alquil-C₁₋₅, cicloalquil-C₅₋₇, alcoxi-C₁₋₃, bencilo, amino, alquilamino-C₁₋₄, alcanoilamino-C₂₋₅, y benciloxicarbonilamino, y grupos nitro y átomos de halógeno, y radicales fenilo que propiamente portan opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre los radicales alcoxi-C₁₋₃ y grupos nitro y átomos de halógeno, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, pero excluyendo ácido cinnolin-3-il carboxílico y su éster etílico, etil-6-clorocinnolin-3-il carboxilato y etil 7-clorocinnolin-3-il carboxilato y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, caracterizado porque comprende oxidar un compuesto de fórmula:

10

15

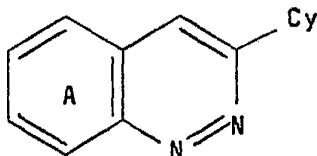


en la que R y A tienen los significados indicados anteriormente, con el fin de aromatizar el anillo dihidropiridazina.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente oxidante es tetraacetato de plomo, dióxido de manganeso, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona ó azodicarboxilato de dietilo.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente oxidante es oxígeno, opcionalmente en presencia de un catalizador de oxigenación.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R significa un radical hidroxilo y A tiene el significado detallado en la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de fórmula:



15 en la que A tiene el significado indicado anteriormente y Cy representa un radical alcóxicarbonilo, fenilalcóxicarbonilo, fenóxicarbonilo, ciano, carbamilo ó tiocarbamilo.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R tiene el significado detallado en la reivindicación 1 y el anillo de benceno A porta 1 ó 2 radicales amino, caracterizado porque comprende catalíticamente hidrogenizar el compuesto correspondiente en el que el anillo de benceno A porta 1 ó 2 grupos nitro.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el

que A tiene el significado indicado anteriormente y R representa un radical amino, hidrazino, hidroxiamino, (alcoxi-C₁₋₄)-carbonilmetilamino ó 1,2,3,4-tetrazol-5-ilamino, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un haluro ácido correspondiente con un compuesto de fórmula RH, en la que R tiene el significado anteriormente indicado.

7^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R tiene el significado detallado anteriormente y el anillo de benceno A porta 1 ó 2 radicales alcanoilamino-C₂₋₅, caracterizado porque comprende acilar un compuesto correspondiente en el que el anillo de benceno A porta 1 ó 2 radicales amino.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que A tiene el significado detallado anteriormente y R representa un radical amino, hidrazino, hidroxiamino ó (alcoxi-C₁₋₄)-carbonilmetilamina, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un éster correspondiente, en el que R representa un radical alcoxi-C₁₋₆, con amoníaco, hidrazina, hidroxilamina ó (alcoxi-C₁₋₄)-carbonilmetilamina.

9^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R tiene el significado detallado anteriormente y el anillo de benceno A porta un radical nitrofenilo ó dinitrofenilo, caracterizado porque comprende nitrar un compuesto correspondiente en el que el anillo de benceno A porta un radical fenilo insustituído.

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que A tiene el significado detallado anteriormente y R representa un radical alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-alcoxi-C₃₋₆, dialquilaminoalcoxi-C₄₋₁₀, fenilalcoxi-C₇₋₁₀ ó fenoxi, caracterizado porque comprende esterificar un ácido correspondiente.

5 11a.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R tiene el significado detallado anteriormente y el anillo de benceno A porta 1 ó 2 radicales alquilamino-C₁₋₄, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto correspondiente en el que el anillo de benceno A porta 1 ó 2 radicales amino con un aldehído ó cetona de fórmula R¹COR², en el que R¹ representa un radical alquilo y R² representa hidrógeno ó un radical alquilo, y siempre que R¹COR² no contenga mas de 4 átomos de carbono, bien en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, ó en presencia de un borohidruro de metal alcalino ó un cianoborohidruro de metal alcalino.

10 12a.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos derivados de cinnolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 14 MAYO 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

L. GOMEZ AGUIRRE Y BUCALA
D.º de Firmado: L. Gasta Fariñas

