

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

18 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 448.721	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	10-6-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.973

PD-1513 Ab  
Div.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
434.763	21-1-74	E.U.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61H	433.981

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS AMIDICOS ANTIBACTERIANOS"

71 SOLICITANTE (S)
PARK, DAVIS & COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan 48232, E.U.A.

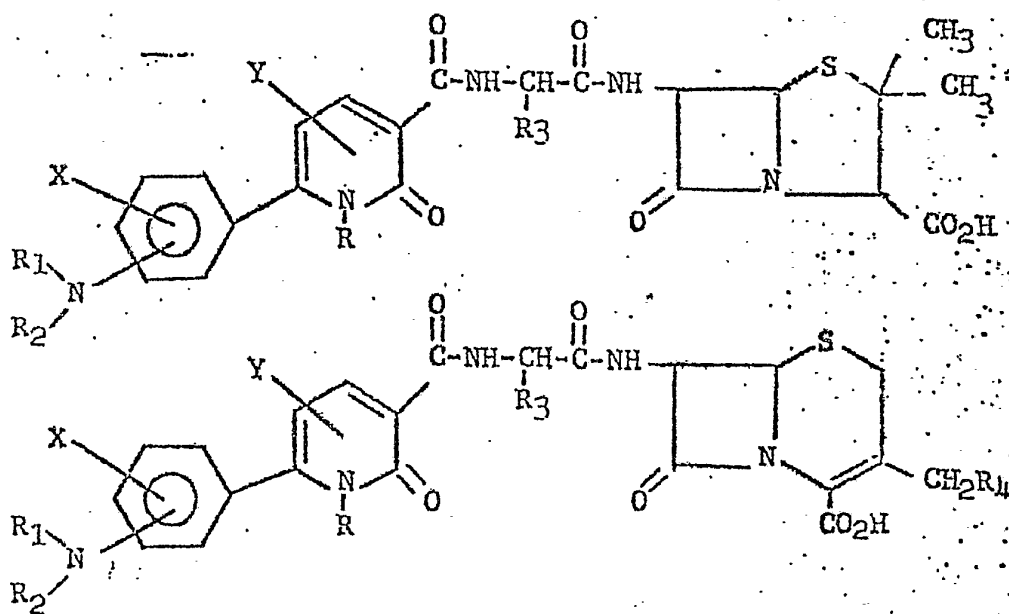
72 INVENTOR (ES)
Leonard Doub, James S. Kaltenbronn y Dieter Schweiss

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Resumen y Descripción Detallada

La presente invención se refiere a nuevos compues-  
tos químicos que son útiles como agentes farmacológicos y a  
métodos para su producción. Más particularmente, la inven-  
5 ción se refiere a nuevos compuestos amídicos orgánicos que  
tienen las fórmulas

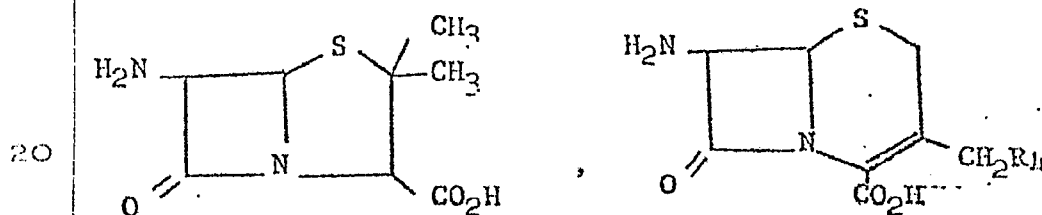


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en las  
que R es hidrógeno o metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, grupos  
alcoholo inferior de cadena recta o ramificada que tienen de  
uno a seis átomos de carbono o bien R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N considerado como  
25 un todo es nitro, 4-R<sub>5</sub>-1-piperazinilo, 4-metil-1-homopipera-  
zinilo, 1-pirrolidinilo, morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-(1-  
pirrolidinil)piperidinilo ó 4-(1-piperidinil)piperidinilo,  
donde R<sub>5</sub> es un grupo alcoholo inferior que tiene de uno a  
seis átomos de carbono, ciclohexilo, bencilo, fenilo y halo-  
30 fenilo donde halo representa cloro, flúor, bromo, o yodo, R<sub>3</sub>

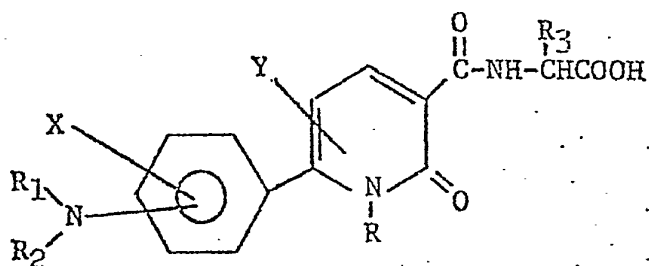
1 es fenilo, p-hidroxifenilo, 2-tienilo y ciclohexa-1,4-dien-  
 1-ilo y  $R_4$  es hidrógeno, acetoxi, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-  
 2-il)tio, (2-pirimidinil)tio y 1-piridilo, con la condición  
 de que cuando  $R_4$  es 1-piridilo, el grupo  $CO_2H$  es  $-CO_2^-$ ; X  
 5 es hidrógeno, cloro o bromo, e Y es hidrógeno o bromo.

Los compuestos preferidos son aquéllos en los que  
 R es hidrógeno;  $R_1$  y  $R_2$  son etilo o bien  $R_1R_2N$  considerado  
 como un todo es 4- $R_5$ -1-piperazino, donde  $R_5$  es un grupo al-  
 cohilo inferior de cadena recta o ramificada que tiene de  
 10 uno a seis átomos de carbono o bencilo, y  $R_3$  es fenilo ó  
 p-hidroxifenilo. Los compuestos más preferidos son aquéllos  
 en los que el grupo  $R_1R_2N$  es m-dietilamino y p-(4-metil-1-  
 piperazino).

De acuerdo con la invención, los compuestos de es-  
 15 ta invención se pueden producir haciendo reaccionar un ami-  
 noácido libre de las fórmulas



o la sal de ácido o el derivado sililado correspondientes  
 25 del mismo donde  $R_4$  es como se ha definido previamente, con  
 una D-N-6-(amino sustituido)fenil-1,2-dihidro-2-oxonico-  
 tinil-2-fenilglicina que tiene la fórmula



o sus sales de adición de ácido o un derivado reactivo de las mismas, donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X e Y tienen el significado anteriormente mencionado.

Algunos ejemplos de derivados reactivos de los compuestos de D-N-(1,2-dihidro-2-oxonicotinil)-glicina sustituida en la posición 2 adecuados para la reacción son los haluros de ácido, el imidazoluro, anhídridos mixtos (en especial los formados a partir de un cloroformiato de alcohol tal como cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo), y ésteres activados tales como el éster de pentaclorofenilo. Como la racemización es más probable con el haluro de ácido, por lo general se prefieren las otras formas. Los reaccionantes se emplean normalmente en cantidades aproximadamente equimolares, aun cuando se puede utilizar, si se desea, un exceso de cualquiera de ellos (el compuesto de ácido oxonicotínico o el compuesto de aminoácido). La reacción se puede llevar a cabo en cualquiera de entre cierto número de disolventes no reactivos. Cuando se utiliza el derivado sililado para la reacción, el disolvente debería ser anhidro y puede incluir amidas terciarias (tales como N,N-dimetilacetamida, dimetilformamida, y N-metil-2-pirrolidina), éteres (tales como dioxano, tetrahydrofurano, y 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos clorados (tales como cloroformo y diclorometano), y mezclas de éstos. Además de cualquiera de estos disolventes, el ácido 6-aminopenicilánico y el áci

1 do 7-amino-3-R<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>cef-3-em-4-carboxílico se pueden hacer  
reaccionar con un cloruro de ácido o un anhídrido mixto en  
la forma de ácido libre o de sal utilizando soluciones acuosa-  
sas en condiciones normales de Schotten-Baumann. La duración  
5 y la temperatura de la reacción no son críticas. Se emplean  
corrientemente temperaturas comprendidas dentro del intervalo  
de -30° a +30° durante tiempos de reacción que varían desde  
de unas cuantas horas hasta un día o más. El producto se puede  
de aislar de cualquier manera adecuada en forma de ácido li-  
10 bre o en forma de sal por un ajuste apropiado del pH.

Las N-6-7-(amino sustituido)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-7-glicinas sustituidas en la posición 2 y sus derivados reactivos que se requieren como materiales de partida en el procedimiento que antecede, se pueden preparar  
15 por métodos que se ilustran con mayor detalle más adelante en esta memoria.

La N-6-7-(amino sustituido)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-7-glicina sustituida en la posición 2 deseada se puede preparar por reacción del correspondiente cloruro de  
20 6-7-(amino sustituido)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo con el éster de trimetilsililo de la D-N-(trimetilsilil)-glicina sustituida en la posición 2 apropiada en presencia de trietilamina, seguido por hidrólisis.

Los compuestos de cloruro de 6-7-(amino sustituido)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico y sus derivados reactivos  
25 que se requieren como materiales de partida en el procedimiento que antecede se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de entre una diversidad de métodos como se ilustra con mayor detalle más adelante en esta memoria.

30 Un compuesto de la fórmula



se prepara por alcoholación de un compuesto de la fórmula



15 con un agente de alcoholación, tal como un yoduro de alcoholo o sulfato de dialcoholo, o por reacción de un compuesto de la fórmula

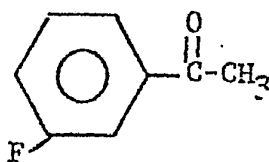


25 en la que el flúor se encuentra en la posición orto o para, con un compuesto de la fórmula

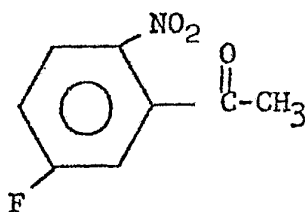


Además de ello, el átomo de flúor puede estar activado para una separación más fácil, en especial si se encuentra en la posición meta, por la presencia de un grupo nitró.

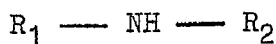
30 Así, un compuesto de la fórmula



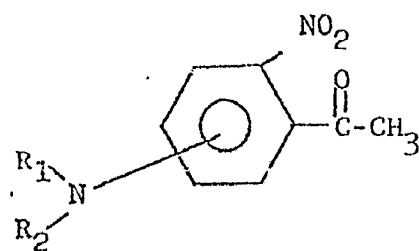
se nitra en ácido nítrico fumante para dar



el cual, a su vez, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

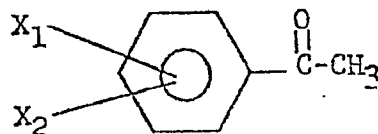


produciéndose un compuesto de la fórmula

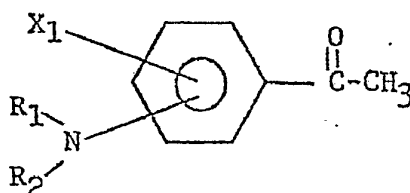


25 El grupo nitro se elimina por reducción catalítica del grupo nitro a un grupo amino, y tratamiento posterior de una sal de la amina resultante con nitrito de sodio seguido por agua.

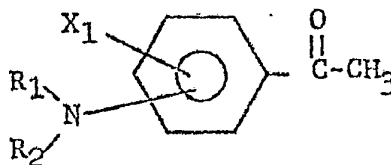
30 Un método para preparar materiales de partida sustituidos con halógenos está basado en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



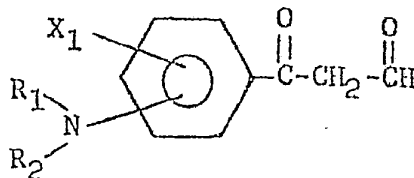
5 en la que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son bromo o cloro, con un compuesto de la fórmula R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH para dar



El compuesto de la fórmula

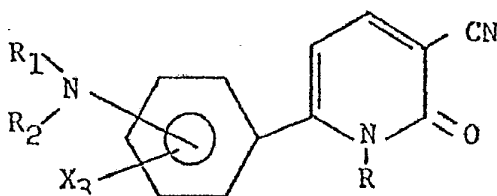


20 se hace reaccionar con un formiato de alcoholo inferior, tal como formiato de etilo, en presencia de una base fuerte, tal como metóxido de sodio o hidruro de sodio, para dar la sal de sodio del compuesto de dicarbonilo siguiente



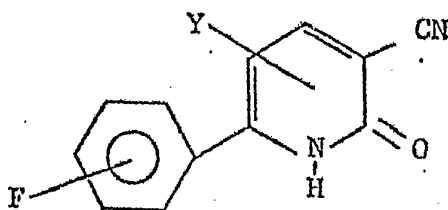
30 Los compuestos arriba indicados, a su vez, se hacen reaccionar con 2-cianoacetamida ó N-metil-2-cianoacetamida en presencia de acetato de piperidina para dar el ni-

1 trilo siguiente

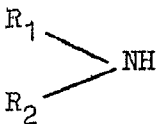


en el que  $X_3$  es hidrógeno, cloro o bromo.

10 El nitrilo arriba indicado en el que  $X_3$  es hidrógeno e Y es hidrógeno o bromo se puede preparar también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



20 en la que el flúor se encuentra en la posición orto o para, con un compuesto de la fórmula



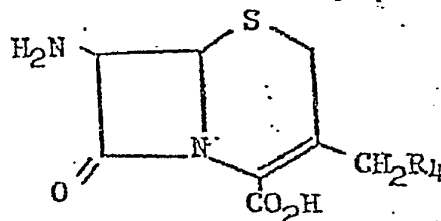
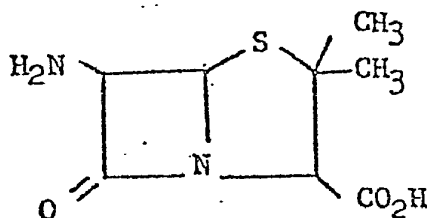
25 Los nitrilos preparados por los procedimientos arriba indicados se convierten en el ácido 6-[(amino sustituido)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico por conversión del grupo ciano en un grupo carboxilo utilizando una solución acuosa de una base fuerte.

30 El ácido 6-[(amino sustituido)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico se puede convertir en su cloruro de ácido

1 utilizando cloruro de tionilo.

Los materiales de partida de aminoácidos sililados pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto anhídrido de las fórmulas

5



10 con un hexaalcoholdisilazano. El agente de sililación preferido es el hexametildisilazano. Solamente se silila el grupo carboxilo en las condiciones empleadas (por ejemplo, un reflujo de 2 horas en diclorometano). Después de la acilación el grupo sililo se separa fácilmente por tratamiento

15 con agua.

Los ácidos libres de la invención forman sales de tipo carboxilato con cualquiera de una diversidad de bases inorgánicas y orgánicas. Se forman sales de tipo carboxilato farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar los ácidos libres con bases tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, 2-etilhexanoato de potasio, hidróxido de calcio, etilamina, 2-hidroxietilamina, y procaína. Las formas de sales de tipo carboxilato

20 preferidas son las sales de metal alcalino. Las sales de tipo carboxilato se convierten en los ácidos libres por acidificación. Los ácidos libres y sus sales de tipo carboxilato difieren usualmente algo en sus propiedades de solubilidad pero, en general, son por lo demás equivalentes para los fines

25 de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la

30

1 invención pueden existir en la forma de una sal de adición  
de ácido. Se forman sales farmacéuticamente aceptables por  
reacción de la base libre o de la sal de tipo carboxilato  
con cualquiera de entre cierto número de ácidos inorgánicos  
5 y orgánicos, con inclusión de los ácidos clorhídrico, sulfú-  
rico, nítrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malei-  
co, málico, tartárico, succínico, glucónico, ascórbico, sul-  
fámico, pamoico, metanosulfónico, bencenosulfónico, y áci-  
dos afines.

10 Los compuestos de la invención pueden existir en  
forma anhidra, así como en formas solvatadas, con inclusión  
de formas hidratadas. Por regla general, las formas hidrata-  
das y las formas solvatadas con disolventes farmacéuticamen-  
te aceptables son equivalentes a las formas anhidras o no  
15 solvatadas para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención son compuestos quí-  
micos nuevos que se utilizan como agentes farmacológicos y  
en especial como agentes antibacterianos de espectro amplio.  
Dichos compuestos son activos in vitro contra cepas de bac-  
20 terias, tanto gram-positivas como gram-negativas. La activi-  
dad de los compuestos se ilustra por los resultados que se  
presentan en la tabla para los compuestos preferidos siguien-  
tes.

Así, los compuestos de esta invención y sus sales  
no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sumamente úti-  
25 les como antibióticos de amplio espectro en los mamíferos  
cuando se administran en cantidades que varían desde aproxi-  
madamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso cor-  
póreo y por día. Un régimen de dosificación preferido para  
resultados óptimos sería desde aproximadamente 10 mg a apro-  
30

1 ximadamente 50 mg por kg de peso corpóreo y por día, y se  
emplean unidades de dosificación tales que se administre un  
total comprendido entre aproximadamente 700 mg y aproximada  
5 ximadamente 3500 mg de ingrediente activo para un paciente de apro  
ximadamente 70 kg de peso corpóreo en un período de 24 ho-  
ras.

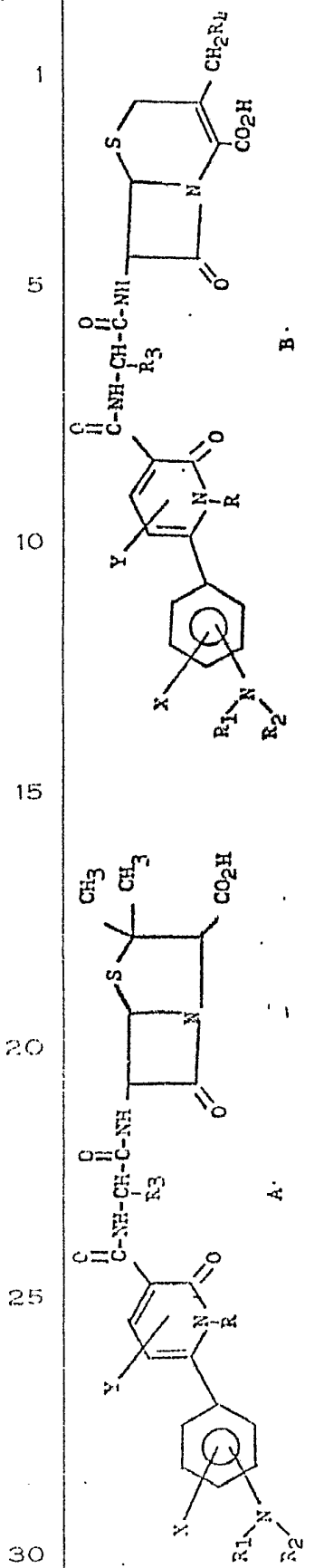
Si bien los compuestos de esta invención se pue-  
den administrar por vía oral en la forma de tabletas, cápsu  
10 las, jarabes, etc. (para el tratamiento de infecciones del  
tracto digestivo, la vía preferida de administración es la  
parenteral para el tratamiento de las infecciones sistémi-  
cas.

15

20


25

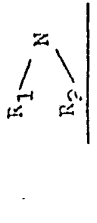
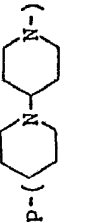
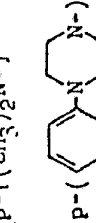
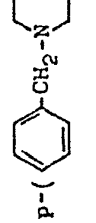
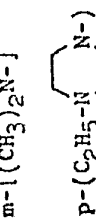
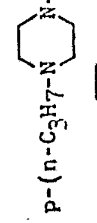
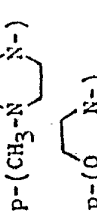
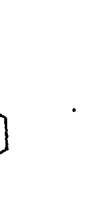

30



Forma de la Sal	X	Y	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Fórmula General	Pseudomonas aeruginosa γ/ml.	Enterobacter cloaca γ/ml.	Serratia marcescens γ/ml.	Klebsiella pneumoniae γ/ml.
Na	H	H	---	---	H	P-(CH <sub>3</sub> -N-N-)	A	6,3	3,1	100	3,1
Na	H	H	---	---	H	P-(CH <sub>3</sub> -N-N-)	A	0,8	0,8	100	0,8
Na	H	H	---	---	H	P-(CH <sub>3</sub> -N-N-)	A	6,3	12,5	100	3,1
Na	H	H	---	---	H	P-(CH <sub>3</sub> -N-N-)	A	3,1	3,1	25	0,8
Na	H	H	CH <sub>3</sub> C(=O)-O-	---	H	P-(CH <sub>3</sub> -N-N-)	B	12,5	6,3	---	---
Na	H	H	CH <sub>3</sub> C(=O)-O-	---	H	P-(CH <sub>3</sub> -N-N-)	B	12,5	6,3	25	6,3
Na	H	H	---	---	H	P-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N-N-)	A	3,1	1,6	1.6	0,8
Na	H	H	CH <sub>3</sub> C(=O)-O-	---	H	P-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N-N-)	B	12,5	1,6	12.5	0,8

$\omega$        $\sigma$        $\nu$        $\xi$        $\zeta$        $\eta$        $\theta$        $\iota$        $\upsilon$

Forma de la Sal	Fórmula General	Pseudomonas aeruginosa $\gamma/ml.$	Enterobacter cloaca $\gamma/ml.$	Serratia marcescens $\gamma/ml.$	Klebsiella pneumoniae $\gamma/ml.$
$R_1$ $R_2$ $R_3$ $R_4$ $X$ $Y$					
$CH_3$ $C_6H_5$ ---   ---   H   H	<chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	6,3	6,3	50	3,1
H $C_6H_5$ ---   ---   3-Cl   H	<chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	3,1	3,1	12,5	0,4
H $C_6H_5$ ---   ---   3-Br   Br	<chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	6,3	50	100	12,5
H $C_6H_5$ --- <chem>CN1CCN(C)CC1S</chem> H   H	<chem>CN1CCN(C)CC1S</chem>	12,5	12,5	200	12,5
H $C_6H_5$ --- <chem>CN1CCN(C)CC1S</chem> H   H	<chem>CN1CCN(C)CC1S</chem>	25	25	>200	12,5
H $C_6H_5$ ---   ---   H   H	<chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	6,3	3,1	25	3,1
H $C_6H_5$ --- <chem>CC(=O)N1CCN(C)CC1</chem> H   H	<chem>CC(=O)N1CCN(C)CC1</chem>	12,5	12,5	--	--
H   HO-  - $C_6H_5$ ---   ---   H   H	<chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	12,5	12,5	25	6,3
H $C_6H_5$ ---   ---   H   H	<chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	12,5	3,1	12,5	3,1
H $C_6H_5$ ---   ---   H   H	<chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	0,8	0,8	50	1,6

Forma de la Sal	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	Formula General	Pseudomonas aeruginosa $\gamma$ /ml.	Enterobacter cloaca $\gamma$ /ml.	Serratia marcescens $\gamma$ /ml.	Klebsiella pneumoniae $\gamma$ /ml.
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	6,3	6,3	50	6,3
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	6,3	6,3	25	3,1
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	3,1	3,1	50	3,1
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	6,3	0,4	3,1	0,8
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	6,3	3,1	6,3	3,1
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	3,1	3,1	50	3,1
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	3,1	3,1	50	3,1
	H	H	CH <sub>3</sub> C(=O)-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	B	12,5	6,3	>200	6,3
	H	H	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	6,3	3,1	25	6,3

ω O N O U U U U U

1 En la presente invención, la expresión "composi-  
ción farmacéutica" se define como un producto farmacéutico  
acabado que se puede administrar directamente o un producto  
farmacéutico al que se añade primeramente agua antes de su  
5 empleo con el fin de formar un producto satisfactorio para  
su administración. Las composiciones farmacéuticas a emplear  
por vía parenteral se suministran por lo general en una for-  
ma seca y estéril que tiene aproximadamente desde 50 mg a  
aproximadamente 1000 mg de compuesto activo por vial. El  
10 vial puede contener también otros ingredientes activos,  
tampones, sales, etc. El material estéril contenido en el  
vial se disuelve en agua para inyecciones en el momento de  
su empleo.

15 La invención se ilustra por los ejemplos que si-  
guen.

#### Ejemplo

20 La mezcla de reacción final preparada de acuerdo  
con el procedimiento descrito en Materiales de Partida (F),  
que contiene D-(+)-N-[6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-  
1,2-dihidro-2-oxonicotinil]-2-fenilglicina, se trata con 22  
ml de N-metilmorfolina, se enfría a -30°, se trata con 11,5  
ml de cloroformiato de etilo y se agita a -30° durante 2 mi-  
nutos. La mezcla, que contiene el anhídrido mixto de D-(+)-  
N-[6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonico-  
25 tinil]-2-fenilglicina y éster monoetílico del ácido carbóni-  
co, se trata con 100 ml de una solución 1,06 M de éster de  
trimetilsililo del ácido 6-aminopenicilánico [Glombitza,  
Ann. 673, 166 (1964)] en diclorometano. Se agita la mezcla  
durante 30 minutos a -30°, durante 2 horas a la temperatu-  
30 ra ambiente y se diluye después con 2,5 litros de agua de

1 hielo. Se ajusta el pH, si es necesario, a 5,8-6,8 con hidróxido de sodio acuoso diluido y se agita la mezcla a 5° durante 20 horas. El precipitado resultante de N- $\beta$ -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil/ampicilina  
 5 se recoge por filtración, se lava a fondo con agua y se seca;  $[\alpha]_D^{25} + 163^\circ$  (1,01% en dimetilformamida-piridina 3:1).

Empleando una cantidad equivalente de ácido 7-aminocefalosporánico en sustitución del ácido 6-aminopenicilánico en el procedimiento anterior, se obtiene la N- $\beta$ -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil/cefaloglicina.  
 10

Empleando una cantidad equivalente de ácido 7-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxílico en sustitución del ácido 6-aminopenicilánico, se obtiene la N- $\beta$ -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil/cefalexina.  
 15

Empleando una cantidad equivalente de uno cualquiera de los compuestos siguientes:

D-(+)-N- $\beta$ -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-2-(p-hidroxifenil)glicina,

20 D-(+)-N- $\beta$ -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-2-(ciclohexa-1,4-dien-1-il)glicina,

D-(+)-N- $\beta$ -p-(4-etil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-2-fenilglicina,

25 D-(+)-N- $\beta$ -p-(4-propil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-2-fenilglicina,

D-(+)-N- $\beta$ -p- $\beta$ -3-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil/fenilglicina,

D-(+)-N- $\beta$ -m-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-2-fenilglicina,

30 D-(+)-N- $\beta$ -m-(dimetilamino)fenil-1,2-dihidro-

1 2-oxonicotinil/7fenilglicina,

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>m</sub>-(dietilamino)fenil/7-1,2-dihidro-2-

oxonicotinil/7fenilglicina,

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>m</sub>-(dimetilamino)fenil/7-1,2-dihidro-

5 2-oxonicotinil/7(p-hidroxifenil)glicina,

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>m</sub>-(dietilamino)fenil/7-1,2-dihidro-2-

oxonicotinil/7(p-hidroxifenil)glicina,

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>m</sub>-(metilamino)fenil/7-1,2-dihidro-2-

oxonicotinil/7fenilglicina,

10

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>m</sub>-(n-propilamino)fenil/7-1,2-dihidro-

2-oxonicotinil/7fenilglicina,

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>m</sub>-(amino)fenil/7-1,2-dihidro-2-oxoni-

cotinil/7fenilglicina,

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(4-bencil-1-piperazinil)fenil/7-1,2-

15

dihidro-2-oxonicotinil/7-2-fenilglicina,

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(4-ciclohexil-1-piperazinil)-fenil/7-

1,2-dihidro-2-oxonicotinil/7-2-fenilglicina, o

D-(+)-N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(dimetilamino)fenil/7-1,2-dihidro-

2-oxonicotinil/7fenilglicina en sustitución de la D-(+)-N-

20

$\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil/7-1,2-dihidro-2-oxonico-

tinil/7-2-fenilglicina, se obtienen:

N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil/7-1,2-dihi-

dro-2-oxonicotinil/7amoxicilina,

N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil/7-1,2-dihidro-

25

2-oxonicotinil/7epicilina,

N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(4-etil-1-piperazinil)fenil/7-1,2-dihidro-

2-oxonicotinil/7ampicilina,

N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>-(4-n-propil-1-piperazinil)fenil/7-1,2-di-

hidro-2-oxonicotinil/7ampicilina,

30

N- $\zeta$ - $\zeta$ <sub>p</sub>- $\zeta$ <sub>3</sub>-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)/7fenil/7-

- 1 1,2-dihidro-2-oxonicotinil/ampicilina,  
N-[6-[m-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-  
2-oxonicotinil/ampicilina,  
N-[6-[m-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxoni-  
5 cotinil/ampicilina,  
N-[6-[m-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxoni-  
cotinil/ampicilina,  
N-[6-[m-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxoni-  
cotinil/amoxicilina,  
10 N-[6-[m-dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonico-  
tinil/amoxicilina,  
N-[6-[m-(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonico-  
tinil/ampicilina,  
N-[6-[m-(n-propilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxo-  
15 nicotinil/ampicilina,  
N-[6-(m-aminofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinil/  
ampicilina,  
N-[6-[p-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-  
2-oxonicotinil/ampicilina,  
20 N-[6-[p-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil]-1,2-  
dihidro-2-oxonicotinil/ampicilina, y  
N-[6-[p-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxoni-  
cotinil/ampicilina, respectivamente.

Materiales de partida

25 Los diversos materiales de partida empleados en  
los ejemplos precedentes y los compuestos intermedios que se  
requieren para su preparación, se obtienen por los métodos  
descritos en lo que sigue:

A. (AMINO SUSTITUIDO)ACETOFENONAS.

30 a) p-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

1 Una solución de 1120 g de N-metilpiperazina y 755  
g de p-fluoroacetofenona en 1920 ml de sulfóxido de dimeti-  
lo se calienta a 95° durante 16 horas, y se evapora luego a  
presión reducida. El residuo se vierte en 8 litros de agua  
5 y la solución se alcaliniza con 440 g de hidróxido de sodio  
acuoso al 50%, y se enfría. El precipitado de p-(4-metil-1-  
piperazinil)acetofenona se recoge por filtración, se lava  
con agua y se seca; p.f., 97 a 99°.

b) p-(4-propil-1-piperazinil)acetofenona.

10 Una mezcla de 33,2 g de p-fluoroacetofenona, 48,3  
g de N-propilpiperazina y 99,5 g de carbonato de potasio en  
100 ml de sulfóxido de dimetilo se agita y se calienta a 95°  
durante 4,5 horas, después de lo cual se enfría y se vierte  
en agua de hielo. El precipitado de p-(4-propil-1-piperazi-  
15 nil)acetofenona se recoge por filtración, se lava con agua  
y se seca; p.f. 68 a 70°, después de cristalización en hexa-  
no.

c) o-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

20 Una mezcla de 55,2 g de o-fluoroacetofenona y 100  
ml de N-metil-piperazina se calienta a 95-100° durante 19  
horas, después de lo cual se enfría y se vierte en 1600 ml  
de agua que contiene 22 ml de hidróxido de sodio acuoso al  
50%. Se extrae la mezcla con tres porciones de 300 ml de  
éter. El extracto etéreo combinado se lava a fondo con agua,  
25 luego con cloruro de sodio acuoso saturado, se seca y se eva-  
pora para dar o-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en forma  
de un aceite viscoso, adecuado para uso sin purificación ul-  
terior.

d) m-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

30 Se añaden gota a gota 101 g (0,732 moles) de m-fluoro

1 roacetofenona a 500 ml de ácido nítrico (fumante, del 90%)  
enfriado a  $-10^{\circ}$ . Se ajusta la velocidad de adición de tal  
modo que la temperatura permanezca por debajo de  $-5^{\circ}$ . Des-  
pués de agitar durante media hora a  $-5^{\circ}$ , se agita la solu-  
5 ción a  $3^{\circ}$  durante media hora, y se vierte luego en 2,5 li-  
tros de agua. Se forma un aceite que solidifica al dejar en  
reposo. Se recoge el producto y se recristaliza en etanol/  
agua. Se obtienen 94,9 g (70,8%) de 2'-nitro-5'-fluoroaceto-  
fenona, p.f.  $49-52^{\circ}$ .

10 Una solución de 54,9 g (0,3 moles) de 2'-nitro-5'-  
fluoroacetofenona en 500 ml de sulfóxido de dimetilo se tra-  
ta con 60 g (0,6 moles) de N-metilpiperazina. La solución  
se calienta ligeramente, y después de agitar durante 1 hora  
a la temperatura ambiente, se añaden 225 ml de hidróxido de  
15 sodio 2N (0,45 moles), y la solución se vierte luego en un  
exceso de agua, separándose un sólido que se recoge y se se-  
ca. La recristalización en benceno/hexano da 52,2 g (66,2%)  
de 2'-nitro-5'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona, p.f.  $91,5-$   
 $92,5^{\circ}$ .

20 Una solución de 51,4 g (0,195 moles) de 2'-nitro-  
5'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 500 ml de benceno  
se trata con 1 g de Pt al 5% sobre carbono y se reduce a la  
temperatura ambiente, a  $3,5 \text{ kg/cm}^2$ . La reducción enérgica  
hace que la temperatura se eleve a  $62^{\circ}$ . Cuando se ha consu-  
25 mado la cantidad requerida de hidrógeno, la mezcla de reac-  
ción se filtra y el disolvente se elimina a presión reduci-  
da, dejando 45,5 g (100%) de un aceite oscuro que solidifi-  
ca al dejarlo en reposo. La 2'-amino-5'-(4-metil-1-piperazi-  
nil)acetofenona bruta se utiliza directamente en la etapa  
30 siguiente.

1 Una solución de 8,46 g (0,036 moles) de 2'-amino-  
5'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona bruta se disuelve en  
85 ml de etanol absoluto y se añaden 8,5 ml de ácido sulfú-  
rico concentrado. La mezcla adquiere consistencia gomosa.  
5 Por calentamiento a reflujo durante unos cuantos minutos,  
se disuelve la goma y aparece un sólido pardo. La mezcla  
hirviente se trata en porciones con 5,0 g (0,072 moles) de  
nitrito de sodio sólido. Una vez que se ha añadido la canti-  
dad total, se calienta la mezcla a reflujo durante 45 minu-  
10 tos. Se vierte la mezcla en agua, se alcaliniza con hidróxi-  
do de sodio al 50%, y se extrae tres veces con cloroformo.  
Los extractos clorofórmicos combinados se lavan con cloruro  
de sodio saturado, se secan sobre sulfato de sodio, y se  
elimina el disolvente a presión reducida, dejando un aceite  
15 oscuro. Dos destilaciones a presión reducida en una columna  
de destilación de recorrido corto, utilizando una lámpara  
de calentamiento, dan 4,07 g (51,4%) de la m-(4-metil-1-pi-  
perazinil)acetofenona pura en forma de un aceite de color  
dorado, p.eb. 150-180°/0,4 mm.

20 e) m-(dietilamino)acetofenona.

Una solución de 100,3 g (0,744 moles) de m-aminoac-  
etofenona en 600 ml de etanol absoluto se trata con 85 ml  
de acetaldehído, 10 ml de ácido acético, 3 g de óxido de pla-  
tino, y se reduce a 43°, a una presión de 4,62 kg/cm<sup>2</sup>. A  
25 continuación se filtra la solución, y se elimina el etanol  
a presión reducida. Se toma el residuo en cloroformo, se la-  
va con hidróxido de sodio al 5%, y luego con agua. Por seca-  
do sobre sulfato de sodio y eliminación del disolvente a  
presión reducida se obtiene un aceite. Este se destila dos  
30 veces en una columna de recorrido corto, obteniéndose así

1 62,6 g de un aceite amarillo que es una mezcla de material mono- y dialcoholado; p.eb. 122-128°/2,1 mm.

Este material se somete de nuevo a las condiciones de alcoholación reductora que se han descrito antes. Un  
5 tratamiento idéntico da el producto bruto. Dos destilaciones en una columna de recorrido corto dan 35,3 g de m-(dietilamino)acetofenona en forma de un aceite amarillo, p.eb. 87-92°/0,3 mm.

f) 3'-Cloro-4'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

10 Se calientan a reflujo 3',4'-dicloroacetofenona (9,65 g, 0,05 moles) y N-metilpiperazina (10 g, 0,1 moles) (165°C) durante 24 horas. Se enfría la solución y se añaden 100 ml de agua que contiene 2 g de hidróxido de sodio. Se decanta el aceite y se diluye con 200 ml de tolueno y se la  
15 va, primeramente con álcali diluido y luego varias veces con agua. La capa de tolueno se seca con sulfato de magnesio y se evapora a vacío para dar un aceite. El residuo se destila entre 146 y 150° a 0,1-0,3 mm, obteniéndose un rendimiento de 3,0 g. Este producto se disuelve en éter etílico  
20 y se convierte en el clorhidrato utilizando cloruro de hidrógeno isopropanólico, después de lo cual se cristaliza la sal en acetonitrilo. La sal purificada se convierte de nuevo en la base con hidróxido de sodio diluido. Se extrae el producto utilizando éter etílico, se separa, se seca, y se  
25 evapora a sequedad para dar 3'-cloro-4'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en forma de un aceite amarillo.

g) m-(1-pirrolidinil)acetofenona.

30 Se hace reaccionar 2'-nitro-5'-fluoroacetofenona (36,6 g, 0,2 moles) con 28,4 g (0,4 moles) de pirrolidina a la temperatura ambiente en 300 ml de SODM (reacción exotér-

1 mica). Se agita la mezcla durante 1 hora y 40 minutos (con  
lo que cristaliza un sólido amarillo), y se vierte luego en  
2 1 litro de agua que contiene 12 g (0,3 moles) de hidróxido  
de sodio. La 2'-nitro-5'-(1-pirrolidinil)acetofenona sólida  
5 se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Des-  
pués de cristalizar en benceno, se obtienen 41,1 g de pro-  
ducto, p.f. 134-135°.

Se reduce en benceno 2-nitro-5-(1-pirrolidinil)  
acetofenona (2,35 g, 0,01 mol), utilizando 0,2 g de paladio  
10 al 5% sobre carbono. La mezcla de reacción se filtra para  
separar el catalizador, y el filtrado se evapora a sequedad  
(a presión reducida). Se disuelve el sólido en ácido clorhídrico N y se reprecipita con hidróxido de sodio N. Se reco-  
ge y se seca el sólido pardo oscuro resultante, constituido  
15 por la 2'-amino-5'-(1-pirrolidinil)acetofenona. Después de  
cristalización en hexano caliente, se obtienen 0,5 g de pro-  
ducto, p.f. 86,5-87,5°.

2-Amino-5-(1-pirrolidinil)acetofenona (obtenida  
por reducción de 0,15 moles de compuesto nitrado) en 350 ml  
20 de etanol (tal como resulta de la reducción) se trata con  
35 ml de ácido sulfúrico del 97% y se lleva a reflujo. Se  
añade un total de 20,7 g (0,3 moles) de nitrito de sodio en  
pequeñas porciones a la solución calentada a reflujo, en el  
transcurso de 2 horas. Se continúa el calentamiento a reflu-  
jo durante 1 hora más y se vierte la mezcla en 1 litro de  
25 agua que contenía 6 g de hidróxido de sodio. La solución  
acuosa resultante se extrae varias veces con cloroformo, y  
las capas clorofórmicas combinadas se lavan con cloruro de  
sodio saturado. Se seca la capa de cloroformo y se evapora  
a sequedad. El residuo se destila a 150-160°/1,5-2,0 mm, pa  
30

1 ra dar 4,7 g de m-(1-pirrolidinil)acetofenona,  $\lambda = 372 \text{ m}\mu$   
 $E_1^1 = 109$  (en metanol).

h) m-piperidinilacetofenona.

5 Se disuelve 2'-nitro-5'-fluoroacetofenona (36,6  
g, 0,2 moles) en 56 ml de SODM y se añade gota a gota a 39,5  
ml (0,4 moles) de piperidina en 100 ml de SODM (la tempera-  
tura se eleva a 55° exotérmicamente). Al cabo de 40 minutos,  
la solución transparente se vierte en 1 litro de agua que  
10 contiene 12 g de hidróxido de sodio. El sólido amarillo bri-  
llante, constituido por 2'-nitro-5'-piperidinoacetofenona,  
se recoge por filtración, se lava con agua y se seca sobre  
pentóxido de fósforo a vacío durante una noche. Después de  
recristalizar en acetato de etilo/éter de petróleo, se ob-  
tienen 44,95 g de producto, 100,5-101,5°;  $\lambda = 400$   $E_1^1 = 792$   
15 (metanol).

Se reduce la 2'-nitro-5'-piperidinilacetofenona  
(44,5 g) en 450 ml de benceno con hidrógeno catalíticamente,  
utilizando 2 g de platino al 5% sobre carbono. Se separa el  
catalizador por filtración y se evapora el filtrado a vacío  
20 para dar un residuo oscuro que solidifica al enfriar. Este  
sólido se disuelve en benceno y se extrae con un exceso de  
ácido clorhídrico 1 N en varias porciones. Los extractos  
combinados se alcalinizan con hidróxido de sodio, se separa  
por filtración el sólido amarillo, y se lava varias veces  
25 con agua. El producto, 2'-amino-5'-piperidinoacetofenona,  
se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío, dando 35,77 g,  
p.f. 60-61°;  $\lambda = 388$   $E_1^1 = 179$  (en metanol).

Se disuelve 2'-amino-5'-piperidinoacetofenona  
(1,64 g, 0,075 moles) en 20 ml de etanol a 0°, seguido por  
30 la adición de 2 ml de ácido sulfúrico del 97%, y después,

1 lentamente, una solución de 1,1 g de nitrito de sodio en 1  
ml de agua. Se añade esta solución gota a gota a 130 ml de  
etanol a 60°. Se continúa el calentamiento durante 30 minu-  
tos, se añaden 200 ml de agua, y se alcaliniza la solución  
5 a un pH aproximado de 10 con hidróxido de sodio. La mezcla  
resultante se extrae con éter etílico, se separa el éter y  
se evapora a sequedad. El aceite resultante, en cantidad de  
1,2 g, se destiló a 133-140°/0,1-0,3 mm, para dar 0,5 g de  
un aceite amarillo, m-piperidinilacetofenona.

10 i) m-(metilamino)acetofenona.

Una solución de 13,5 g (0,1 mol) de m-aminoaceto-  
fenona en 100 ml de piridina se enfría en hielo y se trata  
gota a gota con 14,9 ml (0,105 moles) de anhídrido trifluo-  
roacético. La solución se agita en hielo durante 45 minutos,  
15 y a continuación se vierte en agua. El sólido bruto se reco-  
ge y se seca. La recristalización en etanol/agua utilizando  
carbón vegetal, da 14,0 g de un sólido blanco, constituido  
por m-(trifluoroacetamido)acetofenona, p.f. 130-131,5°.

Una solución de 14,0 g (0,06 moles) de m-(trifluo-  
roacetamido)acetofenona en 300 ml de acetona que contiene  
20 15,6 ml (0,25 moles) de yoduro de metilo, se calienta suave-  
mente hasta llegar casi a ebullición, y se añaden 14,0 g  
(0,25 moles) de hidróxido de potasio en polvo. Después de  
calentar a reflujo durante 10 minutos, la solución se decan-  
ta del hidróxido de potasio, y se separan a presión reduci-  
25 da el exceso de acetona y de yoduro de metilo. El residuo  
se trata con una solución de 14 g de hidróxido de potasio  
en 300 ml de agua, y se calienta a reflujo durante 10 minu-  
tos. Se extrae la solución dos veces con cloroformo y se la-  
va el cloroformo con agua. Después de secar sobre sulfato  
30

1 de magnesio, se elimina el disolvente a presión reducida, de  
jando un aceite. Se destila éste a 98-105°/0,5 mm, dando 8,0  
g del producto, m-(metilamino)acetofenona, en forma de un  
aceite amarillo.

5 j) m-(propilamino)acetofenona.

Una solución de 13,5 g (0,1 mol) de m-aminoaceto-  
fenona en 150 ml de metanol se trata con 5,8 g de aldehido  
propiónico y se agita a la temperatura ambiente durante 1 ho  
ra. Se añaden 0,5 g de platino al 5% sobre carbono y se re-  
10 duce la mezcla a 24°, a una presión de 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. Una vez  
que se ha consumido la cantidad requerida de hidrógeno, se  
interrumpe la reducción y se filtra la mezcla para separar  
el catalizador. Se elimina el metanol a presión reducida, y  
se recoge el residuo en cloroformo. Se lava éste con hidró-  
15 xido de sodio al 5%, y luego con agua. Por secado sobre sul-  
fato de magnesio y eliminación del disolvente a presión re-  
ducida, se obtiene el producto bruto. La destilación a 108-  
122°/0,5 mm, da 13,8 g de m-(propilamino)acetofenona, en for-  
ma de un aceite amarillo.

20 B. 1,2-DIHIDRO-2-OXONICOTINONITRILOS SUSTITUIDOS EN LA POSI-  
CION 6.

a) 6-p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxoni-  
cotinonitrilo.

A una suspensión agitada de 820 g de metóxido de  
25 sodio en 7,5 litros de tetrahydrofurano se añade gota a go-  
ta una solución de 918 g de formiato de etilo y 2,7 kg de  
p-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 7 litros de tetrahi-  
drofurano mientras que se mantiene la temperatura por deba-  
jo de 11°. Se diluye la mezcla ulteriormente con 4 litros  
30 de tetrahydrofurano y se agita a la temperatura ambiente du

1 rante 16 horas. El precipitado resultante de la sal de sodio  
de p-(4-metil-1-piperazinil)benzoilacetaldehido se recoge  
por filtración, se lava con tetrahidrofurano, y se seca. Una  
solución de esta sal de sodio en 12 litros de agua se trata  
5 con 1050 g de 2-cianoacetamida y con una solución constitui-  
da por 130 ml de ácido acético, 300 ml de agua y 230 ml de  
piperidina. La solución se agita y se calienta, mientras que  
se deja que destile el tetrahidrofurano hasta que la tempe-  
ratura alcanza 92°, y se mantiene a esta temperatura duran-  
10 te 3 horas, después de lo cual se deja en reposo a la tempe-  
ratura ambiente durante 16 horas. Se acidifica la mezcla a  
pH 6 con ácido acético, y se neutraliza luego a pH 7,1 con  
bicarbonato de sodio acuoso saturado. El precipitado de 6-  
[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinoni-  
15 trilo se recoge por filtración, se lava con agua y se seca;  
p.f. mayor de 310° (descomposición).

De una manera análoga, se preparan los nitrilos si-  
guientes:

20 b) 6-[p-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitri-  
lo.

A partir de una solución de la sal de sodio de p-  
(dimetilamino)benzoilacetaldehido en 400 ml de agua (prepa-  
rada a partir de 11,4 g de metóxido de sodio en 100 ml de te-  
trahidrofurano, y una solución de 29,3 g de p-(dimetilamino)  
25 acetofenona [J. A. C. S. 73, 864 (1951)] y 13,3 g de formia-  
to de etilo en 130 ml de tetrahidrofurano), 18,5 g de 2-cia-  
noacetamida y una solución constituida por 2,3 ml de ácido  
acético, 5,2 ml de agua y 4,0 ml de piperidina, se obtiene  
6-[p-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo;  
30 p.f. 280-292° (descomposición), después de cristalización en

1 sulfóxido de dimetilo acuoso.

c) 6- $\left[ \text{m} \text{-(dimetilamino)fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

5 Empleado la misma cantidad de  $\text{m} \text{-(dimetilamino)acetofenona}$   $\left[ \text{Compt. rend. } \underline{235}, 546 (1952) \right]$  en sustitución de la  $\text{p} \text{-(dimetilamino)acetofenona}$  empleada en b) antes, el producto obtenido es 6- $\left[ \text{m} \text{-(dimetilamino)fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f.  $> 260^\circ$  (descomposición).

10 d) 6- $\left[ \text{p} \text{-(4-propil-1-piperazinil)fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de una solución de la sal de sodio de  $\text{p} \text{-(4-propil-1-piperazinil)benzoilacetaldehido}$  en 150 ml de agua (preparada a partir de 5,7 g de metóxido de sodio en 500 ml de tetrahidrofurano, y una solución de 24,6 g de  $\text{p} \text{-(4-propil-1-piperazinil)acetofenona}$  y 8,0 ml de formiato de etilo en 100 ml de tetrahidrofurano), 8,4 g de 2-cianoacetamida y una solución constituida por 0,95 ml de ácido acético, 4,0 ml de agua y 0,9 ml de piperidina, se obtiene 6- $\left[ \text{p} \text{-(4-propil-1-piperazinil)fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 288-290° (descomposición).

20 e) 6- $\left[ \text{p} \text{-piperidino} \text{fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de una solución de la sal de sodio de  $\text{p} \text{-(piperidino)benzoilacetaldehido}$  en 300 ml de agua (preparada a partir de 11,4 g de metóxido de sodio en 100 ml de tetrahidrofurano, y una solución de 36,5 g de  $\text{p} \text{-(piperidino)acetofenona}$  y 13,3 g de formiato de etilo en 130 ml de tetrahidrofurano), 18,9 g de 2-cianoacetamida y una solución constituida por 2,3 ml de ácido acético, 5,3 ml de agua y 4,1 ml de piperidina, se obtiene 6- $\left[ \text{p} \text{-piperidino} \text{fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

30

1 f) 6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A una mezcla agitada de 38,8 g de una dispersión de hidruro de sodio al 57% en aceite mineral y 500 ml de benceno, se añade gota a gota con enfriamiento una solución de  
5 82,1 g de p-(morfolino)acetofenona (Patente Británica 911.342), 45 ml de formiato de etilo y 2 ml de etanol en 300 ml de benceno. Se añaden 400 ml más de benceno, y la suspensión se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, tratándose a continuación con 1,5 litros de agua fría. La fase acuosa,  
10 sa, que contiene la sal de sodio de p-(morfolino)benzoilacetaldéhidido, se separa y se trata sucesivamente con 28,6 ml de ácido acético, 10 ml de piperidina y 34 g de 2-cianoacetamida. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y se acidifica con ácido acético a pH 5,0. El  
15 precipitado resultante de 6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se recoge y se tritura con acetato de etilo; p.f. 272-275° después de dos cristalizaciones en etanol.

20 g) 6-[p-(4-piperidinopiperidino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Una mezcla de 10,7 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo [J. Med. Chem. 14, 342 (1971)] y 16,8 g de 4-piperidinopiperidina en 140 ml de sulfóxido de dimetilo se agita y se calienta a 95-100° durante 50 horas.  
25 Se enfría la mezcla y se diluye con 450 ml de etanol al 95%. El precipitado resultante de 6-[p-(4-piperidinopiperidino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se recoge por filtración, se lava con etanol al 95% y se seca; p.f. 288-293° (descomposición).

30 De una manera similar, se preparan los nitrilos si

1 guientes:

h) 6- $\int$ p-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

5 A partir de 11,7 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 18,4 g de N-ciclohexilpiperazina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\int$ p-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 306-312° (descomposición).

10 i) 6- $\int$ p-(4-bencil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

15 A partir de 11,7 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 19,1 g de N-bencil-piperazina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\int$ p-(4-bencil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 275-286° (descomposición).

j) 6- $\int$ p-(4-etil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

20 A partir de 21,4 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 22,8 g de N-etilpiperazina en 200 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\int$ p-(4-etil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 283-285° (descomposición).

k) 6- $\int$ p- $\int$ 4-(m-clorofenil)-1-piperazinil $\int$ fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

25 A partir de 12,9 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 23,7 g de N-(m-clorofenil)piperazina en 180 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\int$ p- $\int$ 4-(m-clorofenil)-1-piperazinil $\int$ fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

30 l) 6- $\int$ p-(4-fenil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxoni-

1 cotinonitrilo.

A partir de 12,9 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 19,5 g de N-fenilpiperazina en 180 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\left[ \text{p}-(4\text{-fenil-} \right.$

5 1-piperazinil)fenil $\left. \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.}$

m) 6- $\left[ \text{p}-(4-(1\text{-pirrolidinil)piperidino} \right]$ fenil $\left. \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.}$

A partir de 11,7 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 16,7 g de 4-(1-pirrolidinil)piperidina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\left[ \text{p}-(4-(1\text{-pirrolidinil)piperidino} \right]$ fenil $\left. \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. } 318\text{-}326^{\circ}$  (descomposición).

n) 6- $\left[ \text{p}-(\text{hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il}) \right]$ fenil $\left. \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.}$

A partir de 12,9 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 13,8 g de N-metil-homopiperuzina en 180 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\left[ \text{p}-(\text{hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il}) \right]$ fenil $\left. \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.}$

o) 6- $\left[ \text{m}-(4\text{-metil-1-piperazinil}) \right]$ fenil $\left. \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.}$

Una suspensión de 5,3 g (0,098 moles) de metóxido de sodio en 100 ml de éter etílico, bajo nitrógeno, se enfría a 3° y se trata gota a gota con una solución de 18,4 g (0,084 moles) de m-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona y 6,25 g (0,084 moles) de formiato de etilo en 100 ml de éter etílico en tanto que se mantiene la temperatura por debajo de 5°. Una vez que se ha completado la adición, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se añaden después 100 ml de agua y se separan las capas. La

1 capa de éter etílico se lava con 75 ml más de agua. El pH  
de la capa acuosa se ajusta a pH 9 con ácido acético. Se añe  
den luego 10,6 g (0,126 moles) de cianoacetamida y la solu-  
ción se calienta a 90° durante 6 horas. Se forma un sólido,  
5 que se recoge y se seca. La recristalización en SODM/agua  
da 14,8 g (60,2%) de 6- $\underline{\text{m}}$ -(4-metil-1-piperazinil)fenil $\underline{\text{7}}$ -  
1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo puro, p.f. 264-267° (descom-  
posición), en forma de un sólido amarillo.

10 p) 6- $\underline{\text{o}}$ -(4-metil-1-piperazinil)fenil $\underline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonico-  
tinonitrilo.

A una suspensión agitada de 22,9 g de metóxido de  
sodio en 500 ml de éter seco se añade gota a gota a 7-10°  
una solución de 40,3 g de formiato de etilo y 79,3 g de  $\underline{\text{o}}$ -  
(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 150 ml de éter seco.  
15 Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 17 ho-  
ras y se extrae luego tres veces con porciones de 300 ml de  
agua. El extracto acuoso combinado, que contiene la sal de  
sodio de  $\underline{\text{o}}$ -(4-metil-1-piperazinil)benzoilacetaldehído, se  
ajusta a pH 9 con ácido acético, se trata con 45,8 g de 2-  
20 cianoacetamida y se agita y calienta a 90-95° durante seis  
horas. Se enfría la mezcla y el precipitado de 6- $\underline{\text{o}}$ -(4-me-  
til-1-piperazinil)fenil $\underline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se  
recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f. 202-  
203° después de cristalización en acetato de etilo.

25 q) 6- $\underline{\text{m}}$ -(dietilamino)fenil $\underline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitri-  
lo.

Una suspensión de 10,9 g (0,202 moles) de metóxi-  
do de sodio en 200 ml de éter etílico se enfría a 3° y se  
trata gota a gota con una solución de 35,2 g (0,184 moles)  
de  $\underline{\text{m}}$ -(dietilamino)acetofenona y 13,6 g (0,184 moles) de for  
30

1 miato de etilo en 200 ml de éter etílico, manteniendo la temperatura por debajo de 5°. Una vez que se ha completado la adición, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche.

5 Se añaden luego 200 ml de agua y se separa la fase acuosa. Se extrae la fase de éter etílico con 150 ml adicionales de agua, y los extractos acuosos combinados se llevan a pH 9,2 con ácido acético. Se añade cianoacetamida (23,2 g, 0,276 moles), y se mantiene la solución a 90° durante 10 te 6 horas. Después de permanecer en reposo a la temperatura ambiente durante una noche, se recoge sobre un filtro el piridona-nitrilo bruto. La recristalización en etanol/SODM da 16 g de 6- $\left[ \text{m} \right]$ -(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo puro, p.f. 229-232°.

15 r) 6- $\left[ \text{p} \right]$ -(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinonitrilo.

Se pone en suspensión metóxido de sodio al 95,5% (29 g) en 250 ml de tetrahidrofurano, se agita y se enfría. Se disuelven 50 ml de formiato de etilo y 109 g de p-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 600 ml de tetrahidrofurano 20 y se añade esta solución lentamente a la suspensión anterior, manteniendo la temperatura aproximadamente a 11°C. La mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente y el producto sólido se separa por filtración, se lava con tetra 25 hidrofurano, y posteriormente con éter.

El sólido anterior se disuelve inmediatamente en 1 litro de agua, y se añaden luego 12 ml de piperidina, 6,4 ml de ácido acético y 49 g de N-metilcianoacetamida. Se ajusta el pH de 10 a 9,5 con un poco de ácido acético (2 a 3 ml). 30 Se calienta a reflujo la solución durante un total de 3 ho-

1 ras (en dos períodos de 1,5 horas, con enfriamiento interme-  
dio). Se enfría la suspensión y se recoge por filtración en  
forma de un sólido céreo (122 g). Se tritura este sólido uti-  
lizando agitación mecánica enérgica con una cuchilla de bor-  
5 des afilados en 500 ml de cloruro de metileno. La solución  
amarilla se separa por decantación; se seca sobre sulfato  
de magnesio, se filtra, se evapora a sequedad, y se disuel-  
ve en tetrahidrofurano. El producto semisólido se precipita  
por dos adiciones sucesivas, cada una de ellas de 1 litro,  
10 de éter de petróleo. El semisólido combinado se tritura con  
25 ml de tetrahidrofurano, se separa por filtración el sólido  
amarillo y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (a un vacío elevado, duran-  
te una noche), dando 1,69 g. Se recuperan 2,11 g adicionales  
volviendo a tratar los diversos residuos de cloruro de eti-  
15 leno, se disuelven los 3,79 g totales en 180 ml de etanol/  
tetrahidrofurano 1:1 y se filtran a través de una almohadi-  
lla de coadyuvante de filtración. El producto, 6- $\sqrt{p}$ -(4-me-  
til-1-piperazinil)-fenil $\sqrt{7}$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotino  
nitrilo cristaliza lentamente del filtrado enfriado, obte-  
20 niéndose un rendimiento de 2,35 g, p.f. 238-242° con des-  
composición.

s) 6- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\sqrt{7}$ -1,2-dihidro-2-  
oxonicotinonitrilo.

Se pone en suspensión hidruro de sodio, 2,03 g  
25 (0,0844 moles) en 200 ml de benceno y se añade a esta sus-  
pensión, gota a gota, una solución en 60 ml de benceno, de  
10,25 g (0,0422 moles) de 3'-cloro-4'-(4-metil-1-piperazinil)  
acetofenona y 4 ml de formiato de etilo. Después que se ha  
añadido la cuarta parte, se añaden unas cuantas gotas de eta-  
nol y se eleva la temperatura a 50° para iniciar el despren-

1 dimiento de hidrógeno. Se completa la adición a 50° y se  
continúa la agitación durante una noche a la temperatura  
ambiente. Se añade agua (100 ml) a la suspensión agitada y  
se separan las dos capas. Se lava la capa bencénica varias  
5 veces con aproximadamente 50 ml de agua cada vez.

Las capas de agua combinadas se ajustan a pH 9-9,1  
con ácido acético y piperidina, dando una solución clara. Se  
introducen 5,3 g de cianoacetamida (50% en exceso) y se ca-  
lienta a reflujo la mezcla (a 95°) durante una noche. El pre-  
10 cipitado de 6- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil<sup>7</sup>-1,2-  
dihidro-2-oxonicotinonitrilo se recoge, se lava con agua y  
se seca, dando 11,5 g. Se purifica ulteriormente una mues-  
tra de 5 g por disolución en ácido acético diluido caliente  
y precipitación a pH 6-7 por neutralización parcial con ál-  
15 cali N. Se obtienen 4,5 g del producto, demostrándose que  
éste es puro por cromatografía en capa delgada,  $\lambda$  369 E<sub>1</sub> =  
686 (metanol).

t) 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Se ponen en suspensión 11,9 g de metilato de so-  
20 dio (0,22 moles, 10% en exceso) en 100 ml de benceno. Se en-  
fría la suspensión y se añade gota a gota con rapidez (en  
20 minutos) una solución previamente preparada de 20 ml de  
formiato de etilo (0,25 moles, 25% en exceso) y 33 g de m-  
nitroacetofenona (0,2 moles) en 260 ml de benceno. Se man-  
25 tiene la temperatura a 8°  $\pm$  2° por medio de un baño de hie-  
lo. Se agita la suspensión durante una noche y se añaden 800  
ml de agua a la mezcla de reacción. Se forman dos capas con  
un sólido en suspensión. Se separa el sólido por filtración,  
se separan las capas y se añaden al filtrado acuoso 16,8 g  
30 de 2-cianoacetamida. La mezcla, ajustada a pH 8,5-9, se ca-

1 luenta a reflujo durante una noche, con lo que el pH desciende a 6,8 y se precipita un sólido de color canela. Se recoge el producto, 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, se lava con agua y se seca a 60° a vacío durante 3  
5 horas, obteniéndose un rendimiento de 11,34 g, p.f. 306-308°, con descomposición; 355 m $\mu$ ,  $E_1^1 = 431$  (metanol). Ion molecular M = 241.

u) 6- $\left[ \text{m} \right]$ - $\left[ \text{1-pirrolidinil} \right]$ fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

10 Se ponen en suspensión 1,2 g de hidruro de sodio (0,05 moles), con agitación, en 50 ml de benceno y se añade a la suspensión, gota a gota, una solución de 4,7 g de m-(1-pirrolidinil)acetofenona y 5 ml de formiato de etilo en 75 ml de benceno. Después que se ha añadido la cuarta parte de  
15 la cantidad total, se añade 1 ml de etanol y se calienta la mezcla de reacción a 40°. Se mantiene esta temperatura hasta que se ha añadido la totalidad de los reactivos. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Después de ello se añade agua (50 ml) y se separan las  
20 capas, lavándose la capa de benceno varias veces con agua. Se ajusta la solución acuosa combinada a pH 9-9,1 con ácido acético y se añaden a la solución 3,12 g (50% en exceso) de 2-cianoacetamida, calentándose la mezcla a reflujo durante una noche. El sólido precipitado se separa por filtración,  
25 se lava con acetonitrilo y etanol caliente y se seca para dar 6- $\left[ \text{m} \right]$ - $\left[ \text{1-pirrolidinil} \right]$ fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, sólido amarillo que funde por encima de 290°;  $\lambda = 354$   $E_1^1 = 432$  (metanol).

v) 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Una solución de 10,2 g (0,05 moles) de m-piperidi

1 nilacetofenona y 7,1 ml (0,075 moles) de formiato de etilo  
en 50 ml de éter etílico se añade a una suspensión agitada  
de 5,4 g (0,1 mol) de metóxido de sodio en 250 ml de éter  
etílico, manteniéndose la temperatura por debajo de 5°. Se  
5 continúa la agitación durante una noche a la temperatura  
ambiente. Se añade agua fría a la mezcla, se separan las ca-  
pas y se lavan con agua. El extracto acuoso combinado (300  
ml) se ajusta a pH 9-9,1, se añaden 6,3 g de cianoacetamida  
y se calienta a reflujo la solución durante 4 horas (95°).  
10 Se enfría la suspensión y se separa por filtración el pro-  
ducto, se lava con 100 ml de agua y luego con 200 ml de ace-  
tonitrilo. Se seca el sólido amarillo brillante, 6-(m-pipe-  
ridinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, obteniéndose  
se un rendimiento de 6,92 g;  $\lambda = 355$   $E_1^1 = 682$  (metanol).  
15 w) 6-[m-(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitri-  
lo.

Una suspensión de 3,1 g (0,057 moles, un exceso  
del 10%) de metóxido de sodio en 60 ml de éter etílico, ba-  
jo nitrógeno, se enfría en hielo y se trata gota a gota con  
20 una solución de 7,77 g (0,052 moles) de m-(metilamino)aceto-  
fenona y 4,25 ml (0,052 moles) de formiato de etilo en 60  
ml de éter etílico. Se mantiene el enfriamiento todo el  
tiempo que dura la adición. Una vez que se ha completado la  
adición, se interrumpe el enfriamiento y se mantiene la sus-  
25 pensión en agitación a la temperatura ambiente durante una  
noche.

Se trata la suspensión con 60 ml de agua y se se-  
paran las capas. Se lava la capa de éter etílico con 45 ml  
adicionales de agua. La fase acuosa combinada se lleva a pH  
30 9,1 con ácido acético y se añaden 6,6 g (0,078 moles) de 2-

1 cianoacetamida. Se mantiene la solución a 90° durante seis  
horas, y se enfría a continuación. Se recoge el sólido bru-  
to y se recristaliza en SODM/agua para dar 4,1 g de 6- $\square$ m-  
(metilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo en for-  
5 ma de un sólido amarillo, p.f. 288-290°, con descomposición.  
x) 6- $\square$ m-(propilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitri-  
lo.

Una suspensión de 4,48 g (0,083 moles, un exceso  
del 10%) de metóxido de sodio en 100 ml de éter etílico se  
10 enfría en hielo y se trata gota a gota con una solución de  
13,3 g (0,075 moles) de m-(propilamino)-acetofenona y 6,05  
ml (0,075 moles) de formiato de etilo en 100 ml de éter etí-  
lico, en atmósfera de nitrógeno. Se mantiene el enfriamien-  
to durante todo el tiempo que dura la adición. Una vez que  
15 se ha completado ésta, se deja de enfriar y se mantiene la  
suspensión en agitación a la temperatura ambiente durante  
una noche.

Se trata la suspensión con 100 ml de agua y se se-  
paran las capas. Se lava la capa de éter etílico con 50 ml  
20 adicionales de agua. Las capas acuosas combinadas se llevan  
a pH 9 con ácido acético y se tratan luego con 9,51 g (0,113  
moles) de 2-cianoacetamida. Se mantiene la solución a 90°  
durante 6 horas y se enfría a continuación. Se recoge el pro-  
ducto precipitado bruto y se seca. La recristalización en  
25 SODM/agua da 6,1 g de 6- $\square$ m-(propilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-  
2-oxonicotinonitrilo, en forma de un sólido de color pardo-  
amarillo, p.f. 215-220°, con descomposición.

C. ACIDOS 1,2-DIHIIDRO-2-OXONICOTINICOS SUSTITUIDOS EN LA PO-  
SICION 6.

30 a) Acido 6- $\square$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-

1 oxonicotínico.

Una mezcla de 457 g de 6- $\square$ p-(4-metil-1-piperazini-  
nil)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 4570 g de hi-  
dróxido de potasio acuoso al 20% se calienta a 105° en un  
5 autoclave de acero inoxidable agitado durante 40 horas y se  
vierte después en una mezcla de 1,4 kg de hielo y 1,4 litros  
de ácido clorhídrico concentrado. El pH de la mezcla resul-  
tante se ajusta a pH 6,5 con hidróxido de sodio acuoso al  
5% y el precipitado de ácido 6- $\square$ p-(4-metil-1-piperazini-  
10 fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico se recoge por filtración,  
se lava con agua, luego con etanol del 95%, y se seca; p.f.  
300° (descomposición).

De una manera similar, se preparan los ácidos si-  
guientes por hidrólisis del nitrilo correspondiente con diez  
15 veces su peso de hidróxido de potasio acuoso al 20%, seguida  
por acidificación y ajuste adecuado del pH.

- b) Acido 6- $\square$ p-(dimetilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotí-  
nico.
- c) Acido 6- $\square$ m-(dimetilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotí-  
nico  $\square$ p.f. 275-280° (descomposición), después de cristali-  
20 zación en sulfóxido de dimetilo acuoso $\square$ .
- d) Acido 6- $\square$ p-(4-propil-1-piperazini-  
nil)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico  $\square$ p.f. 268-269° (descomposición) $\square$ .
- e) Acido 6-(p-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.
- f) Acido 6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico  
25  $\square$ p.f. > 300° (descomposición) $\square$ .
- g) Acido 6- $\square$ p-(4-piperidinopiperidino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-  
oxonicotínico.
- h) Acido 6- $\square$ p-(4-ciclohexil-1-piperazini-  
nil)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico  $\square$ p.f. 300-305° (descomposición) $\square$ .

- 1 i) Acido 6- $\int$ p-(4-bencil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico  $\int$ p.f. 276-280<sup>o</sup> (descomposición) $\int$ .
- j) Acido 6- $\int$ p-(4-etil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico  $\int$ p.f. 295-296<sup>o</sup> $\int$ .
- 5 k) Acido 6- $\int$ p- $\int$ 4-(m-clorofenil)-1-piperazinil $\int$ fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.
- l) Acido 6- $\int$ p-(4-fenil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.
- m) Acido 6- $\int$ p- $\int$ 4-(1-pirrolidinil)piperidino $\int$ fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.
- 10 n) Acido 6- $\int$ p-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.
- o) Acido 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotínico.
- 15 p) Acido 6- $\int$ o-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Una mezcla de 14,7 g de 6- $\int$ o-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 246 ml de hidróxido de sodio acuoso al 17% se agita y se calienta a reflujo durante 43 horas, después de lo cual se filtra en caliente. El filtrado se vierte en una solución de 63 ml de ácido clorhídrico concentrado en 350 ml de agua de hielo. El precipitado resultante de ácido 6- $\int$ o-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico se recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f. 214,5-215,5<sup>o</sup> (descomposición) después de cristalización en tolueno-ciclohexano.

20

25

- q) Acido 6- $\int$ m-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

30 Se carga un autoclave de acero inoxidable con 14,0

1 g de 6- $\square$ <sub>m</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-nico  
tinonitrilo y se añade una solución de 30 g de hidróxido de  
potasio en 120 ml de agua. La mezcla se calienta a 105° du-  
rante 41 horas y luego se vierte sobre hielo y ácido clorhí-  
5 drico. Se ajusta el pH a 6,4 y se recogen 15,6 g (89%) de  
clorhidrato del ácido 6- $\square$ <sub>m</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ -  
1,2-dihidro-2-oxonicotínico en forma de un sólido amarillo;  
p.f. 309-310°, con descomposición.

r) Acido 6- $\square$ <sub>m</sub>-(dietilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotí-  
10 nico.

Se carga un autoclave de acero inoxidable con 15,4  
g (0,0577 moles) de 6- $\square$ <sub>m</sub>-(dietilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-  
2-oxonicotinonitrilo, y se añade una solución de 30 g de  
KOH en 120 ml de agua. Se calienta la mezcla a 105° durante  
15 41 horas y se vierte luego sobre hielo más HCl concentrado.  
Se ajusta el pH a 6,4 y se recoge el producto precipitado.  
La recristalización en SODM/agua da 15,4 g (93,4%) de ácido  
6- $\square$ <sub>m</sub>-(dietilamino)fenil $\square$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico, p.f.  
256-258°, con descomposición.

s) Acido 6- $\square$ <sub>p</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ -1,2-dihidro-1-  
20 metil-2-oxonicotínico.

Se calientan 2 g de 6- $\square$ <sub>p</sub>-(4-metil-1-piperazinil)  
fenil $\square$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinonitrilo durante 40  
horas a 105° en 16 ml de agua que contiene 4 g de hidróxido  
de potasio. La hidrólisis es incompleta. El material recupe-  
25 rado, parcialmente hidrolizado (1,74 g, p.f. 291-30°), se  
trata en un recipiente de presión con 4 ml de agua, 12 ml  
de etilenglicol y 4 g de hidróxido de potasio a 170° duran-  
te 38 horas. Se vierte la mezcla de reacción en 6,5 ml de  
ácido clorhídrico concentrado y 7 g de hielo. Se filtra la  
30

1 solución ligeramente turbia y se lleva a sequedad el filtrado en un baño de vapor de agua utilizando un evaporador rotatorio a vacío. El residuo se mezcla con 12 ml de agua fría (pH aproximado, 3,3) y se filtra. El filtrado deposita  
5 más tarde una cantidad adicional de sólido que se separa también por filtración y se combina para dar un total de 0,58 g de ácido 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotínico después de secado sobre pentóxido de fósforo a vacío.

10 t) Acido 6- $\int$ 3-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se calientan 3,3 g de 6- $\int$ 3-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo bajo presión a 105° en aproximadamente 25 ml de hidróxido de potasio al 20% durante 40 horas. Se filtra la solución acidificada (pH 5-7), se disuelve el precipitado recogido en ácido clorhídrico diluido (concentración inferior al 10%) y se precipita de nuevo llevando a pH 5-7,5 con hidróxido de sodio 1N. El precipitado de ácido 6- $\int$ 3-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico se recoge y se  
20 cristaliza en SODM más tetrahidrofurano/CH<sub>3</sub>CN 1:1, dando 1,8 g  $\lambda = 329 \text{ m}\mu$ ,  $E_1^1 = 596$  (metanol).

u) Acido 6- $\int$ 3-bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -4 (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

25 Se disuelven 3,13 g (0,01 mol) de ácido 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico en 100 ml de ácido sulfúrico 2N con ayuda de agitación a la temperatura ambiente. Se añaden 3,2 g de bromo (1,1 ml, 0,02 moles) a la solución, gota a gota, haciendo que precipite un sólido. Se agita la suspensión durante 1 hora y se fil-  
30

1 tra. El precipitado amarillo fino se lava con etanol y se di-  
suelve en agua por adición de hidróxido de sodio (pH = 12).  
La solución básica se filtra para separar el sólido insoluble  
y se acidifica el filtrado con ácido sulfúrico 2N a pH  
5 5,5-6,0. Precipita el producto, constituido por el ácido 6-  
[3-bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4 (ó 5)-bromo-1,2-  
dihidro-2-oxonicotínico, que se recoge por filtración, se lava  
va con agua y se seca.

v) Acido 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

10 Se calienta una suspensión de 147 g (0,608 moles)  
de 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo en 3,7  
litros de hidróxido de potasio al 5% en el baño de vapor de  
agua durante 46 horas (solución completa antes de 42 horas).  
La solución se trata dos veces en condiciones severas con  
15 carbón vegetal, y el filtrado se vierte en aproximadamente  
2 kg de hielo que contienen 250 ml de ácido clorhídrico con-  
centrado. El precipitado amarillento se recoge por filtra-  
ción y se lava dos veces con agua y dos veces con metanol,  
y por último con éter etílico, dando 69,8 g (60,6%) después  
de secado a vacío durante 72 horas. El producto, ácido 6-(m-  
20 nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se cristaliza ulte-  
riormente en ácido acético glacial con carbón vegetal, se  
lava con ácido acético y luego con éter etílico, p.f. 303-  
304°.

25 w) Acido 6-[m-(1-pirrolidinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonico-  
tínico.

Se calientan 2,08 g de 6-[m-(1-pirrolidinil)fe-  
nil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo a presión a 105° en  
20 ml de hidróxido de potasio al 20% durante 40 horas. Se  
vierte la mezcla de reacción en 6,5 ml de ácido clorhídrico  
30

1 concentrado y 10 g de hielo. El producto, ácido 6- $\overline{\text{m}}$ -(1-pi-  
polidinil)fenil $\overline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se recoge por  
filtración, obteniéndose 1,9 g,  $\lambda = 326 \text{ m}\mu$ ,  $E_1^1 = 470$  (en  
tampón de pH 7).

5 x) Acido 6-( $\overline{\text{m}}$ -piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se disuelve 6-( $\overline{\text{m}}$ -piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-  
oxonicotinonitrilo (5,6 g, 20 milimoles) en 300 ml de hidró-  
xido de potasio al 6% en un recipiente de acero inoxidable  
y se calienta en el baño de vapor de agua durante todo un  
10 fin de semana. Se cambia el sistema de calentamiento por una  
manta Glascol y se calienta a reflujo la solución (100°) du-  
rante 3 horas más. Se vierte la solución en 200 ml de mezcla  
agua-hielo y se acidifica a aproximadamente pH 3 con ácido  
clorhídrico. El sólido recogido, ácido 6-( $\overline{\text{m}}$ -piperidinilfe-  
15 nil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se lava con agua y luego  
con acetonitrilo (250 ml), dando un rendimiento de 5,35 g  
de un sólido amarillo claro,  $\lambda = 324$ ,  $E_1^1 = 482$  (en tampón  
de pH 7).

20 y) Acido 6- $\overline{\text{m}}$ -(metilamino)fenil $\overline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotíni-  
co.

Se carga un autoclave de acero inoxidable con 4,03  
g de 6- $\overline{\text{m}}$ -(metilamino)fenil $\overline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitri-  
lo, y se añade una solución de 8,0 g de hidróxido de potasio  
en 32 ml de agua. Después de mantener a 105° durante 41 ho-  
25 ras, se vierte la solución sobre hielo y ácido clorhídrico.  
Se ajusta el pH a 6,4 con hidróxido de sodio diluido. Des-  
pués de agitar durante 1 hora, se recogen 4,04 g del ácido  
bruto. La recristalización en SODM/agua da 3,83 g de ácido  
6- $\overline{\text{m}}$ -(metilamino)fenil $\overline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico en for-  
30 ma de un sólido amarillo, p.f. 283-284° con descomposición.

1 z) Acido 6- $\int$ m-(propilamino)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se carga un autoclave de acero inoxidable con 5,92 g de 6- $\int$ m-(propilamino)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, y se añade una solución de 13 g de hidróxido de potasio en 48 ml de agua. Se mantiene la solución a 105<sup>o</sup> durante 40 horas, y se vierte luego sobre hielo y ácido clorhídrico. Se ajusta el pH a 6,3 con hidróxido de sodio diluido y se agita la suspensión durante 1 hora. Se recoge el ácido broto y se seca. La recristalización en SODM/agua da 3,8 g de ácido 6- $\int$ m-(propilamino)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico en forma de un sólido pardo-amarillento, p.f. 251-54<sup>o</sup>, con descomposición.

15 D) CLORHIDRATOS DE CLORURO DE 1,2-DIHI-DRO-2-OXONICOTINILO SUSTITUIDOS EN LA POSICION 6

a) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Una mezcla de 100 g de ácido 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico y 1,0 litro de cloruro de tionilo se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se diluye luego con 1,0 litro de diclorometano. El precipitado resultante de clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge por filtración, se lava con diclorometano y se seca.

De un modo similar, se preparan los siguientes clorhidratos de cloruro de ácido por reacción del ácido correspondiente con cloruro de tionilo.

b) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ p-dimetilamino)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

30

- 1 c) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>m</sub>-dimetilamino)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- d) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(4-propil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- 5 e) Clorhidrato de cloruro de 6-( $\int$ <sub>p</sub>-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- f) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(4-piperidinopiperidino)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- g) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- 10 h) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(4-bencil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- i) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(4-etil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- 15 j) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>- $\int$ <sub>4</sub>-( $\int$ <sub>m</sub>-clorofenil)-1-piperazinil $\int$ fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- k) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(4-fenil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- l) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>- $\int$ <sub>4</sub>-(1-pirrolidinil)-piperidino $\int$ fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- 20 m) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.
- n) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>p</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo.
- 25 o) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ <sub>o</sub>-(4-pentil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Una mezcla de 3,44 g de ácido 6- $\int$ <sub>o</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico finamente dividido y 35 ml de cloruro de tionilo se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y se diluye luego con 150 ml

1 de diclorometano. La solución resultante se evapora a pre-  
sión reducida y el precipitado resultante de clorhidrato de  
cloruro de 6- $\int$ o-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-  
2-oxonicotinilo se recoge por filtración, se lava con diclo  
5 rometano y se seca.

p) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ m-(4-metil-1-piperazinil)  
fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Se añade clorhidrato del ácido 6- $\int$ m-(4-metil-1-  
piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico (1,5 g) a 75  
10 ml de SOCl<sub>2</sub> que contienen 20 gotas de N,N-dimetilformamida.  
El material resultante es parcialmente soluble y al cabo de  
unos cuantos minutos comienza a aparecer un sólido nuevo. La  
suspensión se agita a la temperatura ambiente durante una  
noche. Se añade luego diclorometano y el sólido amarillo cla  
15 ro se recoge y se lava con diclorometano. Se obtienen 1,44  
g de clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ m-(4-metil-1-piperazinil)  
fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

q) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ m-(dietilamino)fenil $\int$ -1,2-  
dihidro-2-oxonicotinilo.

20 Una suspensión de 3,0 g (10,48 milimoles) de áci-  
do 6- $\int$ m-(dietilamino)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico en  
50 ml de diclorometano se trata, bajo nitrógeno, con 0,85  
ml (11,54 milimoles) de cloruro de tionilo. Se produce inme  
diatamente la disolución y al cabo de 15 minutos aproxima  
25 damente, comienza a aparecer un sólido. Se deja la suspensión  
en agitación a la temperatura ambiente durante una noche.  
El clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ m-(dietilamino)fenil $\int$ -1,2-  
dihidro-2-oxonicotinilo sólido se recoge y se lava con di-  
clorometano. Se obtienen 3,28 g del clorhidrato de cloruro  
30 de ácido.

1 r) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo.

Se añaden 0,5 g de ácido 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotínico a 5 ml de cloruro de tionilo. El sólido se disuelve rápidamente con efervescencia y la solución resultante se agita durante 3 horas. El producto se precipita por adición de 10 volúmenes de hexano y el clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ p-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo sólido se separa por decantación. Se repite varias veces el lavado con hexano por decantación y finalmente, se pone en suspensión el producto en tetrahidrofurano y se utiliza en forma de suspensión en la preparación de los compuestos de esta invención.

15 s) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ 3-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Se añaden 1,73 g de ácido 6- $\int$ 3-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico (0,005 moles) a 50 ml de cloruro de tionilo, con agitación mecánica. Se agita la mezcla durante una noche (temperatura máxima, aproximadamente 28°). Se añade un gran volumen de hexano y el producto clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ 3-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo a un vacío elevado. El producto se utiliza inmediatamente en la preparación de compuestos de la invención.

25 t) Clorhidrato de cloruro de 6- $\int$ 3-bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -4 (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Se añaden 2,36 g de ácido 6- $\int$ 3-bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\int$ -4 (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotí-

1 nico a 25 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se deja en  
agitación a la temperatura ambiente durante una noche. La  
solución se separa por filtración de unas trazas de sólido  
y el producto se precipita por adición de hexano (en gran  
5 volumen). La goma solidifica al dejarla en reposo, se sepa-  
ra por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo para  
dar clorhidrato de cloruro de 6- $\overline{\text{3}}$ -bromo-4-(4-metil-1-pipe-  
razinil)fenil $\overline{\text{7}}$ -4 (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.  
u) Cloruro de 6-( $\underline{\text{m}}$ -nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

10 Se pone en suspensión una muestra de 5 g de ácido  
6-( $\underline{\text{m}}$ -nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico en 100 ml de  
cloruro de tionilo y se agita a la temperatura ambiente du-  
rante una noche. El producto, cloruro de 6-( $\underline{\text{m}}$ -nitrofenil)-  
1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, se separa cuidadosamente por  
15 filtración y se lava con hexano, utilizándose directamente  
en la preparación de compuestos de la presente invención.  
v) Clorhidrato de cloruro de 6- $\overline{\text{m}}$ -(1-pirrolidinil)fenil $\overline{\text{7}}$ -  
1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

20 El ácido 6- $\overline{\text{m}}$ -(1-pirrolidinil)fenil $\overline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-  
2-oxonicotínico (1,9 g) se pone en suspensión en 40 ml de  
cloruro de tionilo y se agita a la temperatura ambiente du-  
rante 4 horas. Se separan por filtración las trazas de sólido  
que no se han disuelto y se diluye el filtrado con 500  
ml de hexano. Una goma que se forma al principio se trans-  
25 forma en un sólido de color canela por agitación continuada.  
El sólido resultante, clorhidrato de cloruro de 6- $\overline{\text{m}}$ -(1-pi-  
rrolidinil)fenil $\overline{\text{7}}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, se recoge rá-  
pidamente por filtración y se seca sobre pentóxido de fósfo-  
ro durante una noche a vacío. Los 1,8 g de producto así ob-  
30 tenido se utilizan en la etapa siguiente sin purificación

1 ulterior.

w) Clorhidrato de cloruro de 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

5 Se añaden 5,22 g de ácido 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (0,0165 moles) a 100 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente. El sólido resultante, clorhidrato de cloruro de 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, se separa por filtración, se lava tres veces con 100 ml  
10 de hexano y se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío. El producto puede utilizarse directamente en la etapa siguiente.

x) Clorhidrato de cloruro de 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{m} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

15 Se añade ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{m} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (1,0 g) a 10 ml de  $\text{SOCl}_2$  que contienen 10 gotas de dimetilformamida. Se produce la disolución al poco tiempo y al cabo de aproximadamente 15 minutos comienza a aparecer un nuevo sólido. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno y el clorhidrato de cloruro de 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{m} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge y se lava con cloruro de metileno.  
20

y) Clorhidrato de cloruro de 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{m} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -(propilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

25 Se añade ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{m} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -(propilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (1,0 g) a 10 ml de cloruro de tionilo que contienen 10 gotas de dimetilformamida. Se produce la disolución al poco tiempo y al cabo de media hora aparece un nuevo sólido. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno y el clorhidrato de cloruro de 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{m} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -(propilamino)fenil]-1,2-  
30

1 dihidro-2-oxonicotinilo se recoge y se lava con cloruro de metileno.

z) Clorhidrato de cloruro de 6- $\square$ <sub>o</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ <sub>7</sub>-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

5 Una mezcla de 3,44 g de ácido 6- $\square$ <sub>o</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ <sub>7</sub>-1,2-dihidro-2-oxonicotínico finamente dividido y 35 ml de cloruro de tionilo se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y se diluye luego con 150 ml de diclorometano. La solución resultante se evapora a presión reducida y el precipitado resultante de clorhidrato de cloruro de 6- $\square$ <sub>o</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ <sub>7</sub>-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge por filtración, se lava con diclorometano y se seca.

10 E. ESTER DE TRIMETILSILILO DE LA D-N-(TRIMETILSILIL)-2-FENIL-

15 GLICINA

Una mezcla de 16,6 g de D-(-)-2-fenilglicina, 30 ml de cloruro de trimetilsililo y 35 ml de trietilamina en 1,0 litros de diclorometano se agita durante 1 hora a presión reducida, lo que da por resultado una solución que contiene el éster de trimetilsililo de la D-N-(trimetilsilil)-2-fenilglicina.

20 F. D-(+)-N- $\square$ <sub>6</sub>- $\square$ <sub>p</sub>-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)FENIL $\square$ <sub>7</sub>-1,2-DIHI-  
2-OXONICOTINIL $\square$ <sub>7</sub>-2-FENILGLICINA.

25 La solución arriba indicada que contiene D-N-(trimetilsilil)-2-fenilglicina, se enfría a 5° y se añaden 24,8 g de clorhidrato de cloruro de N- $\square$ <sub>6</sub>- $\square$ <sub>p</sub>-(4-metil-1-piperazinil)fenil $\square$ <sub>7</sub>-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo $\square$ <sub>7</sub> en porciones y con agitación enérgica. Se añade después gota a gota una solución de 35 ml de trietilamina en 50 ml de diclorometano, con agitación, a lo largo de un período de 1 hora. La mezcla re

30

1 sultante se deja en reposo a la temperatura ambiente duran-  
 te tres horas y se diluye luego con 5 ml de agua en 100 ml  
 de dimetilformamida. La mezcla resultante contiene D-(+)-N-  
 [6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicot-  
 5 tínil]-2-fenilglicina.

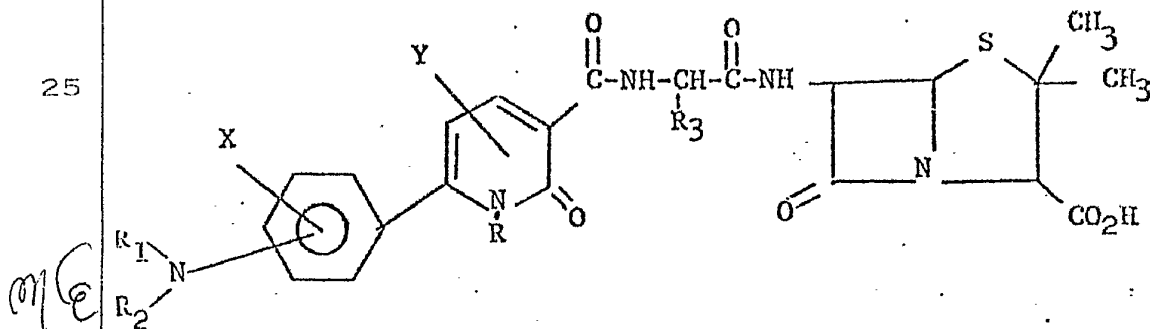
[La D-(+)-N-[6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-  
 1,2-dihidro-2-oxonicotínil]-2-fenilglicina puede aislarse,  
 si se desea, por dilución de la mezcla de reacción con agua  
 y aislamiento del producto por filtración; p.f. 212-215°  
 10 (descomposición),  $\alpha_D^{25} +101^{\circ}$  (1,08% en dimetilformami-  
 da-piridina 3:1)].

15

- REIVINDICACIONES -

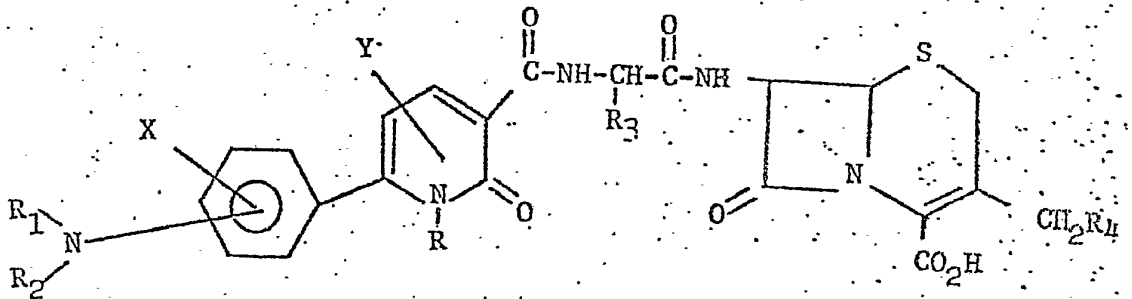
Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-  
 20 gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la producción de compues-  
 tos amídicos antibacterianos de la fórmula

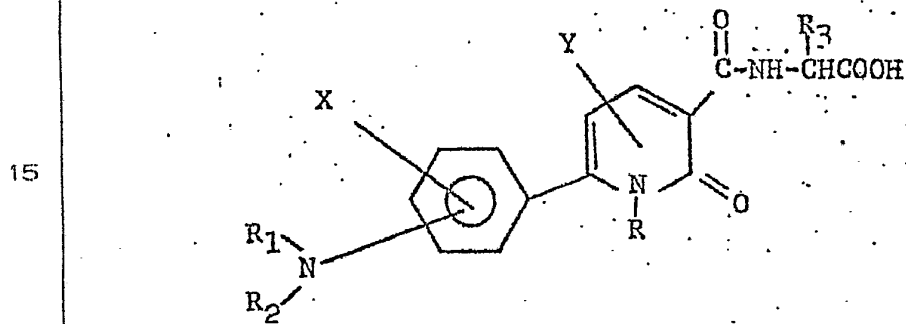


30

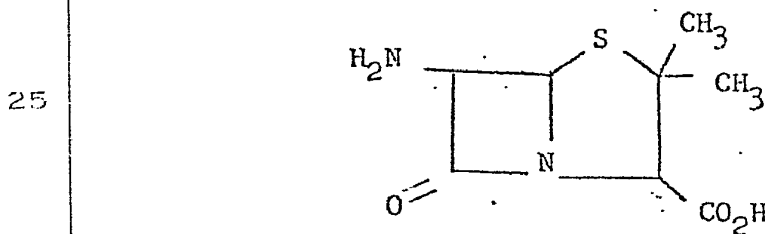
1 y de la fórmula



10 y sales de los mismos; caracterizado porque un compuesto de la fórmula

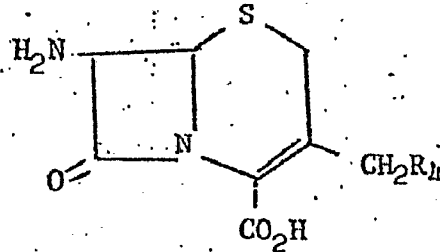


20 o una sal o un derivado reactivo del mismo se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



M/E

30 o de la fórmula



o una sal o un derivado silitado del mismo; y el producto se aísla en forma del aminoácido libre o en forma de sal; donde R es hidrógeno o metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, grupos alcoholo inferior de cadena recta o ramificada que tienen de uno a seis átomos de carbono, o bien R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N considerado como un todo es nitro, 4-R<sub>5</sub>-1-piperazinilo, 4-metil-1-homopiperazinilo, 1-pirrolidinilo, morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-(1-pirrolidinil)piperidinilo ó 4-(1-piperidinil)piperidinilo, donde R<sub>5</sub> es un grupo alcoholo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono, ciclohexilo, bencilo, fenilo o halofenilo; R<sub>3</sub> es fenilo, p-hidroxifenilo, 2-tienilo o ciclohexa-1,4-dien-1-ilo; R<sub>4</sub> es hidrógeno, acetoxi, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio, (2-pirimidinil)tio ó 1-piridilo, con la condición de que cuando R<sub>4</sub> es 1-piridilo, el CO<sub>2</sub>H es -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>; X es hidrógeno, cloro o bromo; e Y es hidrógeno o bromo.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N es nitro y el producto obtenido se hace reaccionar con un agente reductor, con lo que R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N se convierte en un grupo amino primario.

3ª.- Procedimiento para la producción de compuestos amídicos antibacterianos.

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

ME  
30

1            Esta Memoria consta de cincuenta y seis hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. SEPT. 1976

P.A.

5

**Fernando de Elzaburu**  
Por Poder.



10

15

20

25