

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES 52405 ⑩ A 1  
⑫ FECHA DE PRESENTACION  
14-10-76

P.- 64.275  
2.37381  
CASE 3613 B

PATENTE DE INVENCION

⑤① PRIORIDADES:		
⑤② NUMERO	⑤② FECHA	⑤③ PAIS
621.763 707.235	14-10-75 21-7-76	EE.UU. " "
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	
⑤④ TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2(1H)-PIRIDINONAS"		
⑦① SOLICITANTE (S)		
STERLING DRUG INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.		
⑦② INVENTOR (ES)		
GEORGE YOHE LESHNER y CHESTER JOSEPH OPALKA, JR.		
⑦③ TITULAR (ES)		
⑦④ REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

LFG/

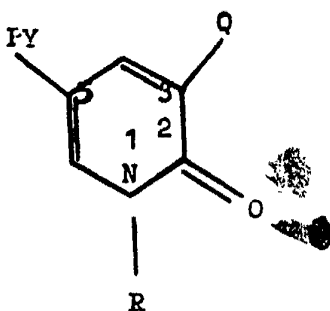
POOR  
QUALITY

Esta invención se relaciona a 3-amino-5-(piridinil) (1H)-piridinonas, útiles como agentes cardiotónicos, a su preparación y los intermediarios utilizados en la misma.

La patente Británica No. 1,322,318 describe como intermediarios el 1,2-dihidro-2-oxo-6-(4-6 3-piridinil) nicotinonitrilo, 6-(4-6 3-piridinil)-2-(1H)-piridinona y 6-(4-6 3-piridinil)-2-piridinamina. La patente de los Estados Unidos No. 3,848,156, describe como intermediarios los ácidos 1,2-dihidro-2-oxo-6-Q''-nicotínicos en los que Q'' es 4(6 3)-piridinilo o 4 (6 3-piridinilo que tienen uno o

dos sustituyentes de alquilo inferior. La patente Japonesa No. 20,295/67, publicada en octubre 11 de 1967, enseña 1-(x'-amino-2'-piridinil)-2-piridinonas que se dice tienen "actividad analgésica y antiflogística". Específicamente, se muestra la 1-(5'-amino-2'-piridinil)-2-piridinona.

La invención reside en los compuestos que tienen la formula I



en la que FY es 4- ó 3- ó 2-piridinilo ó 4- ó 3- ó 2-piridinilo que tiene uno o dos sustituyentes de alquilo inferior, R es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior, y Q es nitro, ciano, hidrógeno, carbamilo, halógeno, amino, alquilamino inferior, di-(alquilo inferior) amino, NHAc en la que Ac es alcanoilo inferior o carbalcoxi inferior, o  $-NHCH=C(COOR_4)_2$  en la que  $R_4$  es alquilo inferior, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la formula I en el que Q es amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior o NHAc son útiles como agentes cardiotónicos, de acuerdo como queda determinado por procedimientos de evaluación farmacológicos

POOR  
QUALITY

standar. Los compuesto de la formula I en los que Q es nitro o carbamilo son útiles como intermediarios para preparar los mencionados compuestos en los que Q es amino, y aquellos en los que Q es halógeno son útiles como intermediarios en la preparación de los compuestos en los que Q es alquilamino inferior o dialquilamino inferior. Las modalidades preferidas son aquellas de la formula I en las que Q es amino, R es hidrógeno y PY es 4-piridinilo ó 3-piridinilo. Una modalidad particularmente preferida es la 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona. Una modalidad preferida cuando Q es la última posibilidad anterior es la N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil) aminometillemalonato de dietilo.

Los compuestos que tienen la formula I en los que Q es hidrógeno o ciano no solo son útiles como intermediarios para preparar los compuestos de la formula I en los que Q es amino, sino que también son útiles como agentes cardiotónicos y, así, cuando Q es hidrógeno, son útiles como broncodilatadores, como queda determinado por procedimientos farmacológicos standar.

Se puede producir una 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) reaccionando una alfa-PY-Beta-(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N) acroleina (II) con malonamida para producir la 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinamida (Ia) y reaccionar 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinamida (Ia) con un reactivo capaz de convertir el carbamilo a

Amino para producir la 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib), en la que PY se definen como en I anterior, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada una de ellas alquilo inferior, de preferencia metilo o etilo.

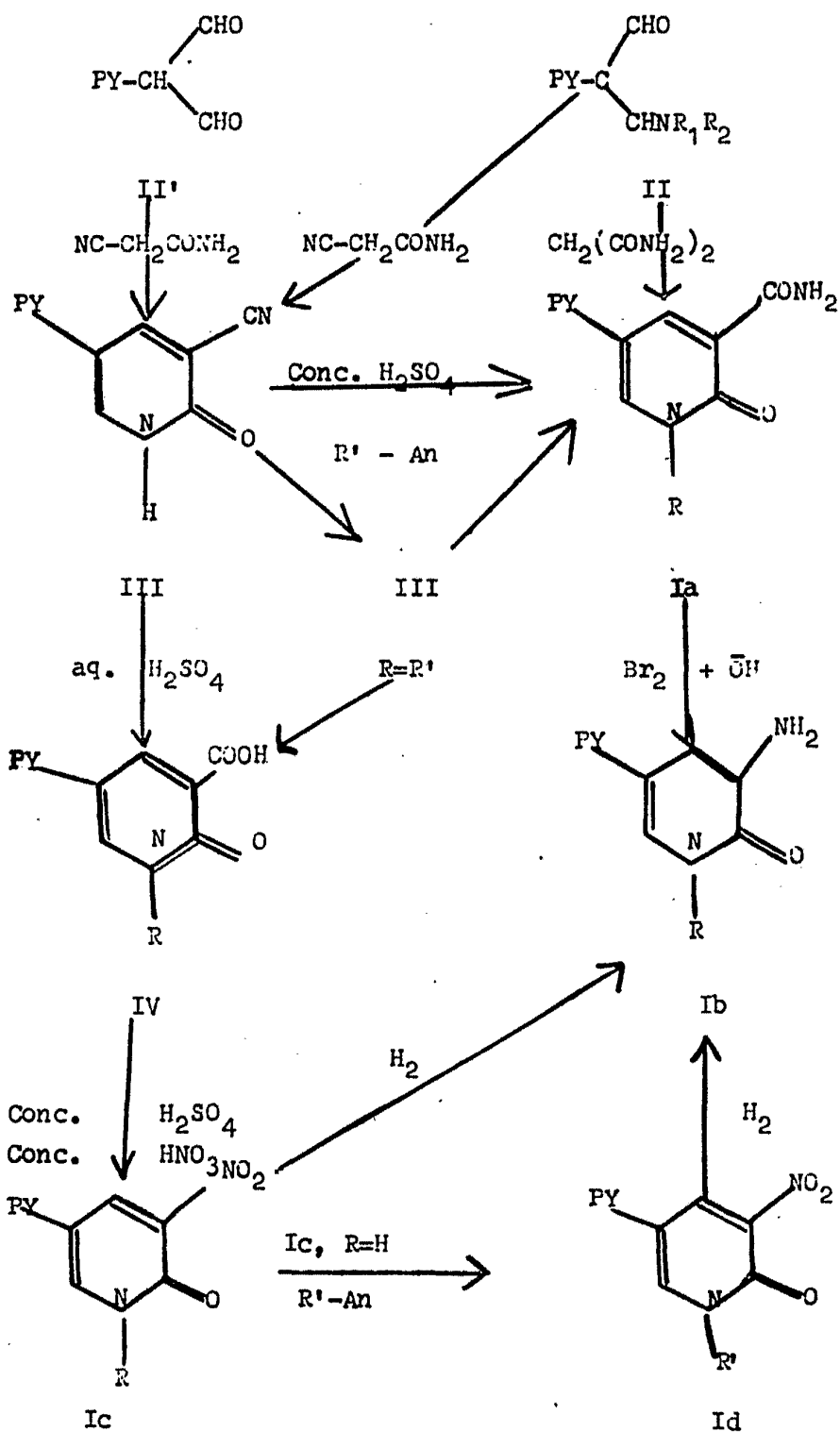
Otro procedimiento comprende reaccionar ya sea la alfa-PY-Beta-(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N) acroleina (II) o la alfa-PY-malonaldehido (II') con alfa-cianoacetamida para producir 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III=I, Q es CN, R es H) y parcialmente hidrolizar la 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III) para producir 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinamida (Ia), en la que PY se define como en I anterior, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada una de ellas alquilo inferior, de preferencia metilo o etilo.

Se puede producir una 3-amino-1-R-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) calentando primeramente ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinico (IV) con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado para producir la 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic) y luego o bien reducir la 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic) para producir 3-amino-5-PY-(1H)-piridinona (Ib), en la que R es hidrógeno en los mencionados compuestos, o bien primeramente reaccionar 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic) con un agente alquilante de la fórmula R'-An para producir la 1-R'-3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Id) y luego reducir la 1-R'-3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Id) para producir la

POOR  
QUALITY

1-R'-3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib), en la que R y PY tienen los mismos significados que se les dan anteriormente en la presente para la formula I, y R' es alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y An es un anión de un ácido- inorgánico fuerte o un ácido sulfónico orgánico. Alternativamente, la etapa de alquilación puede llevarse a cabo en sobre cualquiera de los compuestos de la\_s formulas I, III y IV en las que R es hidrógeno, para preparar el compuesto correspondiente en el que R es R', tal como antes de cualquiera de las etapas de conversión descritas.

Los procedimientos anteriores se ilustran por medio del siguiente diagrama de Flujo que también muestra la conversión del 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III) a\_1 ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotínico (IV) por medio de la hidrólisis con ácido sulfurico acuoso:



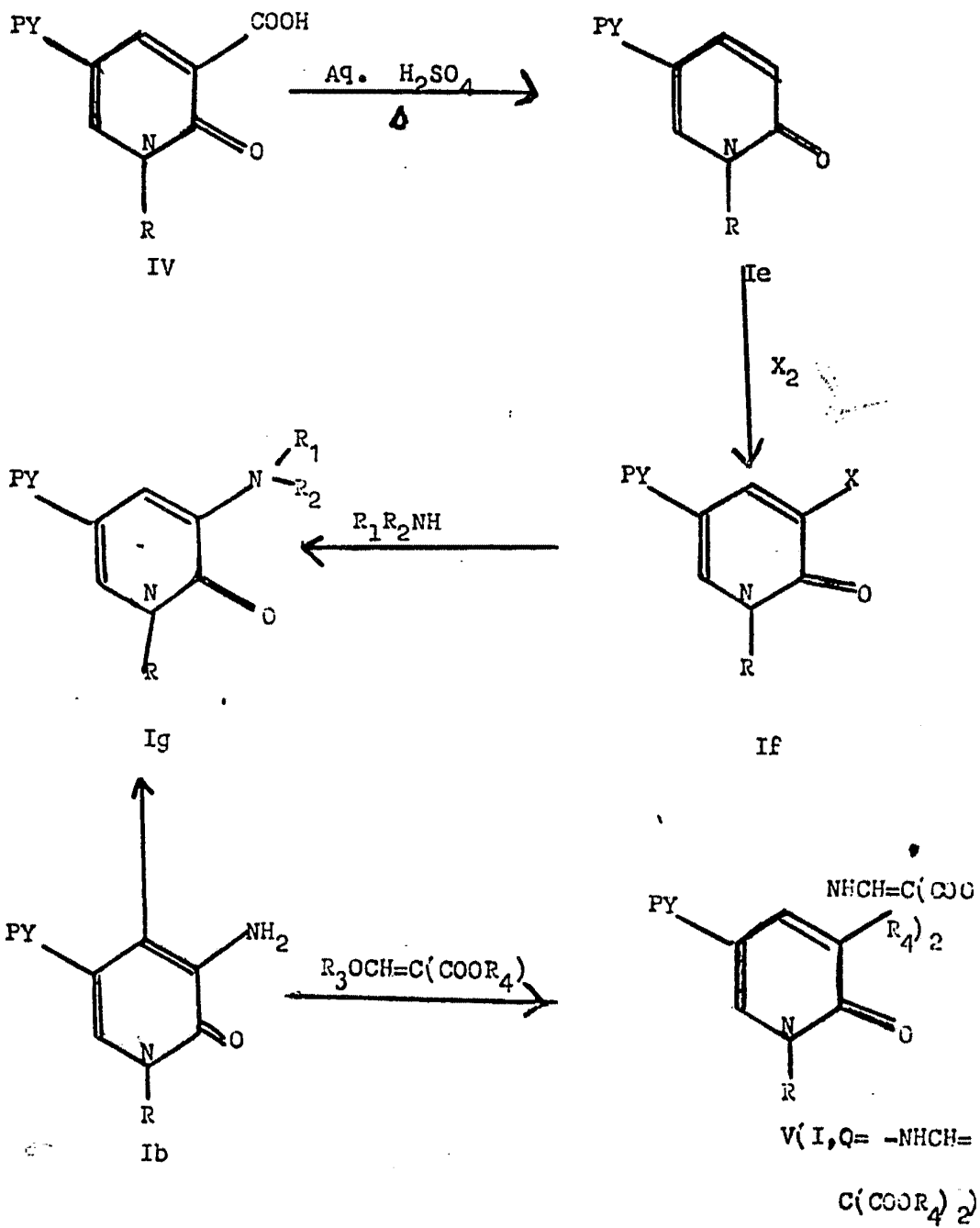
Alternativamente, utilizando el procedimiento descrito en seguida el 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III) se convierte a 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic) a través de la 5-PY-2(1H)-piridinona (Ie) refluendo primeramente el producto III con ácido sulfúrico acuoso para producir el ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotínico (IV) refluendo después el producto IV en solución (sin aislamiento) para producir el producto Ie que luego se calienta con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado para producir el producto Ic.

Un procedimiento adicional comprende calentar el 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III) o el ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotínico (IV) con un ácido mineral acuoso, de preferencia ácido sulfúrico acuoso, para producir la 5-PY-2(1H)-piridinona (Ie) al hidrolizar el compuesto III y a la descarboxilación del compuesto IV, reaccionando el compuesto Ie con halógeno, de preferencia bromo o cloro, para producir la correspondiente 3-halógeno-5-PY-2(1H)-piridinona (If) y reaccionando If con una alquilamina inferior ( $R_1NH_2$ ) o de dialquilamina inferior ( $R_1R_2NH$ ) para producir la correspondiente 3-(alquilamina inferior)-5-PY-2(1H)-piridinona (Ig en la que  $R_1$  es alquilo inferior y  $R_2$  es hidrógeno) o la 3-(dialquilamina inferior)-5-PY-2(1H)-piridinona (Ig en la que

cada una de  $R_1$  y  $R_2$  es alquilo inferior).

Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto Ig comprende reaccionar la 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona con uno o más equivalentes molares de un agente alquilante inferior. Una modalidad preferida de este procedimiento alternativo comprende reaccionar 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona con una mezcla metilante de ácido fórmico y formaldehído para producir la 3-dimetilamina-5-PY-2(1H)-piridinona en la que PY se define como anteriormente para la fórmula I.

Los procedimientos anteriores se ilustran por medio del siguiente diagrama de flujo adicional que también muestra la conversión de la 1-R-3-amino-5-Py-2(1H)-piridinona (Ib) a N-(1,2-dihidro-1-R-2-oxo-5-PY-3-piridinil)-aminometilenmalonato de dialquilo inferior (V):



En las fórmulas del diagrama de flujo anterior PY tiene el significado que se le da anteriormente en la presente para la fórmula I,  $R_1$  es alquilo inferior,  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior, y  $R_3$  y  $R_4$  son cada una de ellas alquilo inferior.

En otro aspecto la invención reside en el procedimiento de producir 1-R-3-Q'-5-PY-2(1H)-piridinona (Ie) que comprende reaccionar 1-R-3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) con un agente alcanoilante inferior o un agente carbalcoxilante inferior en la que PY y R tienen los significados que se les dan anteriormente en la presente para los compuestos de la fórmula I y Q' es NHAc en la que Ac es alcanoilo inferior o carbalcoxi inferior, respectivamente.

Ciertos compuestos de la invención son útiles en una composición cardiotónica para aumentar la contractividad cardíaca, cuya composición comprende un portador farmacéuticamente aceptable. El componente activo de dicha composición es una 1-R-3-Q-5-PY-2(1H)-piridinona cardiotónica que tiene la fórmula 1 anterior, en la que PY y R son cada una de ellas como se define en la fórmula I y Q es ciano, hidrógeno, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior o NHAc en la que Ac es alcanoilo inferior, carbalcoxi inferior, o  $-NHCH=C(COOR_4)_2$  o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

de los mismos.

Los compuestos activos pueden ser utilizados para aumentar la contractibilidad cardíaca en un paciente que requiera dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una 1-R-3-Q-5-PY-2(LH)-piridinona cardiotónica que tiene la formula I en la que PY y R son cada una de ellas como se define en la formula I y Q es ciano, hidrógeno, amino, alquilamino inferior, y dialquilamino inferior o NHAc en la que Ac es alcanóilo inferior o carbalcoxi inferior, o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma.

El término "alquilo inferior", se utiliza en la presente, por ejemplo, como uno de los significados para R o como un sustituyente para PY en la formula I o como se utiliza en el sustituyente Q cuando es alquilamino inferior o dialquilamino inferior, significan radicales alquilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono que puede ser dispuestos como radicales de cadena recta o de cadena ramificada, ilustrados por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, isobutilo, n-amilo, n-hexilo, y similares.

El término "hidroxialquilo inferior", como se utiliza en la presente, por ejemplo como uno de los significados para R en la formula I, significa radicales

hidroxialquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen su grupo hidróxi y su ligadura de valencia libre (o el eslabonamiento conectante) en diferentes átomos de carbono, ilustrados por 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxí-2-metilpropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxí-1,1-dimetiletilo 4-hidroxibutilo, 5-hidroxiamilo, 6-hidroxihexilo, y similares.

Ilustrativos de PY en la formula I en la que PY es 4- 3- o 2-piridinilo que tienen uno o 2 substituyentes de alquilo inferior son los siguientes (observese que "piridinilo" como se utiliza en la presente es lo mismo que "piridilo", siendo ahora el primero el término preferido que se utiliza Chemical Abstracts): 2-metil-4-piridinilo, 2,6-dimetilo-4-piridinilo, 3-metil-4-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 6-metil-3-piridinilo (alternativamente conocido con el nombre de 2-metil-5-piridinilo), 4-metil-2-piridinilo, 6-metil-2-piridinilo, 2,3-dimetilo-4-piridinilo, 2,6-dimetilo-4-piridinilo, 4,6-dimetil-2-piridinil, 2-etil-4-piridinilo, 2-isopropil-4-piridinilo, 2-n-butil-4-piridinilo, 2-n-hexil-4-piridinilo, 2,6-dietil-4-piridinilo, 2,6-dietil-3-piridinilo, 2,6-diisopropilo-4-piridinilo, 2,6-di-n-hexil-4-piridinilo, y similares.

El término "alcanoilo inferior", como se utiliza en la presente, por ejemplo como uno de los significados para Ac en la formula I, significa radicales alcanoilo que tienen de uno a 6 átomos de carbono, incluyendo los radicales de cadena recta y de cadena ramificada, ilustrados por formilo, acetilo, propionilo (N-propanoil), butirilo (N-butanoil), y isobutirilo (2-metil-n-propanoyl) y caproilo (n-hexanoilo).

El término "carbalcoxi inferior" como se utiliza en la presente, por ejemplo como uno de los significados para Ac en la formula I, significa radicales carbalcoxi en los que la porción alcoxi puede ser de cadena recta o de cadena ramificada y tiene de uno a seis átomos de carbono, como quedan ilustrados por carbometoxi, carbetoxi, carbo-n-propoxi, carbisopropoxi, carbo-n-butoxi, carbo-terc-butoxi y carbo-n-hexoxi.

Los compuestos de las formulas I y V son útiles tanto en la forma de base libre como en la forma de las sales de adición de ácido; y, ambas formas quedan dentro del alcance de la invención. Las sales de adición de ácido simplemente son una forma más conveniente para utilizarse; y en la práctica, el uso de la forma de sal inherentemente implica el uso de la forma de base. Los ácidos que pueden ser utilizados para preparar las sales de adición de ácido incluyen de preferencia aquellos que

producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones son relativamente inocuos al organismo animal en las dosis farmacéuticas de las sales, de tal manera que las propiedades cardiotónicas benéficas inherentes de las bases libres no sean viciadas por los efectos laterales atribuibles a los aniones. Al practicar la invención se ha encontrado conveniente formar el sulfato, el fosfato, el metansulfonato o el lactato. Sin embargo, otras sales farmacéuticamente aceptables apropiadas dentro del alcance de la invención son aquellas derivadas de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido sulfámico; y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido etansulfónico, el ácido benzensulfónico, p-toluensulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido quínico, y similares, los que dan el clorhidrato, el sulfamato, el acetato, el citrato, el tartrato, el etansulfonato, el benzensulfonato, el p-toluensulfonato, el ciclohexilsulfamato y el quínato, respectivamente.

Las sales de adición de ácido de los mencionados compuestos básicos se preparan ya sea disolviendo la base libre en una solución acuosa o en solución de alcohol acuosa o cualquier otro disolvente apropiado

que contenga el ácido apropiado y aislando la sal por evaporación de la solución, o reaccionando la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede ser obtenida por concentración de la solución.

Aún cuando las sales farmacéuticamente aceptables de los mencionados compuestos básicos son las preferidas, todas las sales de adición de ácido quedan dentro del alcance de nuestra invención. Todas las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre aún cuando una sal en particular de por sí se desea solamente como un producto intermedio, como por ejemplo cuando la sal se forma solamente con el fin de purificación o identificación, o cuando se utiliza como un intermediario para preparar una sal farmacéuticamente aceptable por procedimientos de intercambio iónico.

Las estructuras moleculares de los compuestos (I) de la invención fueron asignados sobre la base de la evidencia proporcionada por los espectros infrarrojo, ultravioleta, de resonancia magnética nuclear y de masa, por las mobilities cromatográficas, y, por la correspondencia de los valores calculados y encontrados para los análisis elementales de los ejemplos representativos.

se describirá ahora de manera general la forma

para hacer y utilizar la presente invención de tal manera como para permitir que una persona hábil en el arte de la química farmacéutica haga uso de la misma, de la manera siguiente:

La preparación de la 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinamida (Ia) reaccionando la alfa-PY-Beta-(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N) acroleína (II) con malonamida se lleva a cabo de preferencia mezclando los reactivos en un disolvente apropiado en la presencia de un agente de condensación básico. La reacción convenientemente se lleva a cabo utilizando un alcohol inferior como el disolvente, de preferencia metanol o etanol, y un alcóxido inferior alcalino, de preferencia metóxido de sodio o etóxido de sodio, respectivamente, como el agente de condensación básico. Al practicar la invención la reacción se lleva a cabo en metanol refluente utilizando metóxido de sodio. Otros agentes de condensación básicos incluyen hidruro de sodio, dietilamida de litio, diisopropilamida de litio, y similares, y un disolvente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ether, benceno, dioxano, y similares.

El intermediario mencionado anteriormente la alfa-PY-Beta-(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N) acroleína (II) generalmente es conocido y se prepara por métodos convencionales. Por ejemplo, el compuesto II se produce reaccionando un ácido

alfa-PY-acético con el producto de reacción obtenido reaccionando dimetilformamida con oxihaluro de fósforo, de preferencia oxiclورو o oxibromuro. La reacción de la dimetilformamida con el oxihaluro de fósforo se lleva a cabo de preferencia a una temperatura inferior a 10°C y el producto de reacción resultante se calienta con ácido alfa-PY-acético hasta una temperatura aproximada de entre 50 y 80°C para producir el compuesto II. Los intermediarios de los ácidos alfa-PY-acéticos generalmente son compuestos conocidos que se preparan por métodos convencionales; por ejemplo, se produce fácilmente calentando la acetilpiridina correspondiente de la fórmula PY-COCH<sub>3</sub> con azufre y morfolino para producir la PY-tioacetomorfolinamida correspondiente que al refluarse con ácido clorhidrico 12N produce el ácido alfa-PY-acético, por ejemplo, el ácido alfa-(3-etil-4-piridinil)acético, se produce a partir de la 4-acetil-3-etilpiridina a través de la 3-etil-4-piridiniltioacetomorfolinamida (Jain y colaboradores, Indian Journal of Chemistry 10, 455 (1972)). Las acetilpiridinas, es decir, PY-COCH<sub>3</sub>, también generalmente son compuestos conocidos que se preparan por procedimientos convencionales, por ejemplo, la producción a partir de las cianopiridinas correspondientes, es decir, PY-CN, (Reilly Tar & Chem. Corp. patente Bri-

tánica No. 920,303, publicada en marzo 6 de 1963; Case y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 78, 5842 (1956)).

La conversión de la 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinamida (Ia) a 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib), se lleva a cabo reaccionando el compuesto Ia con un reactivo capaz de convertir el carbamilo a amino. Esta reacción convenientemente se lleva a cabo calentando una mezcla acuosa conteniendo hipohalito de metal alcalino, de preferencia hipobromito tal como utilizando bromo un hidroxido de metal alcalino o un hipoclorito de metal alcalino, y el compuesto Ia, y luego acidificando la mezcla de reacción, de preferencia con un ácido mineral acuoso, por ejemplo ácido clorhidrico. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y 100°C, de preferencia entre aproximadamente 60°C y 100°C.

La reacción de la alfa-PY-Beta-(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N) acroleína (II) con la alfa-cianoacetamida para producir el 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III), se lleva a cabo de preferencia mezclando los reactivos en un disolvente apropiado en la presencia de un agente de condensación básico. La reacción convenientemente se lleva a cabo utilizando un alcohol inferior como disolvente, de preferencia metanol o etanol, y un alcoxido inferior alcalino, de preferencia metoxido de sodio o

etoxido de sodio, respectivamente, como el agente de condensación básico. Al practicar la invención, la reacción se lleva a cabo en metanol refluente utilizando metoxido de sodio. Otros agentes de condensación básicos incluyen hidruro de sodio, dietilamida de litio, diisopropilamida de litio, y similares, en un disolvente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ether, benceno, dioxano, y similares.

La reacción del alfa-PY-malonaldehído (II') con la alfa-cianoacetamida para producir 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III), se lleva a cabo calentando los reactivos en la presencia de un agente de condensación catalítico, de preferencia morfolino o piperidino y/o su acetato. La reacción convenientemente se lleva a cabo refluente una solución en benceno conteniendo los reactivos en la presencia de morfolino, piperidina, acetato de morfolino, acetato de piperidina o mezclas de los mismos, de preferencia con un separador de agua conectado al recipiente de reacción para recoger el agua producida por la reacción.

La hidrólisis parcial del 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III) para producir la 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinamida (Ia), se lleva a cabo calentando el compuesto III con ácido sulfúrico concentrado. Aún

cuando la reacción convenientemente y de preferencia se lleva a cabo calentando los reactivos sobre un baño de vapor, la gama de temperatura para la reacción puede variar entre aproximadamente 25 y 135°C. Alternativamente, la conversión del compuesto III al compuesto Ia puede llevarse a cabo calentando el compuesto III a una temperatura aproximada de entre 100 y 175°C con ácido polifosforico durante entre aproximadamente de una y cinco horas.

La hidrólisis del 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III) para producir el ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotínico (IV) convenientemente se lleva a cabo calentando el compuesto III sobre un baño de vapor con un ácido mineral acuoso, de preferencia ácido sulfurico al 50%.

La conversión del ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotínico (IV) a la 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic), se lleva a cabo calentando el compuesto IV con una mezcla de ácido sulfurico concentrado y ácido nítrico concentrado. El calentamiento de los reactivos se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60 y 100 °C, de preferencia a entre, aproximadamente 70 y 90°C. Aún cuando puede suponerse que el ácido nítrico (IV) se descarboxila primeramente para producir la correspondiente 3-sin substituir-5-PY-2(1H)-piridinona,

Que luego se nitra en la posición 3 es de observarse, como se muestra anteriormente, que el calentamiento del\* nicotinonitrilo correspondiente (III) con ácido sulfurico concentrado solo da por resultado la hidrolisis parcial que produce la nicotinamida correspondiente (Ia).

Alternativamente, el 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo (III), facilmente se convierte, por etapas, a la 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic) calentando primeramente el compuesto III con ácido sulfurico acuoso durante un período mas prolongado (en lo anterior) que lo que se requiere para formar el ácido 1,2-dihidro-2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinico (IV), con lo que el compuesto IV se forma primeramente y luego se descarboxila al calentamiento continuado para producir la 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-piridina que luego se nitra bajo las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente para convertir el compuesto IV al compuesto Ic, es decir, calentando la 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-piridina con una mezcla de ácido sulfurico concentrado y ácido nítrico concentrado para producir la 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic).

La reacción de la 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Ic) con un agente alquilante inferior para producir la 1-R'-3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Id) generalmente se lleva a cabo reaccionando el compuesto Ic con un ester de

alquilo inferior o un ester de hidroxialquilo inferior de un ácido inorgánico fuerte o un ácido orgánico sulfónico, y el mencionado ester tiene la formula  $R'-An$ , en la que  $An$  es un anión de un ácido inorgánico fuerte o un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato, benzensulfonato y paratoluensulfonato (o tosilato), y  $R'$  es alquilo inferior o hidroxialquilo inferior. Esta alquilación de preferencia se lleva a cabo utilizando un ligero exceso del agente alquilante aún cuando las cantidades equimolares dan resultados satisfactorios. Se prefiere el cloruro, el bromuro, el yoduro, o el tosilato debido a la fácil disponibilidad de los haluros o tosilatos de alquilo inferior requeridos; y, la reacción se lleva a cabo de preferencia en la presencia de un aceptor de ácido. El aceptor de ácido es una sustancia básica que de preferencia forma subproductos libremente solubles en agua fácilmente separables del producto de la reacción, incluyendo por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, alcoxidos de sodio, alcoxidos de potasio, amida de sodio, y similares. El aceptor de ácido recoge el haluro de hidrógeno o el tosilato (ó HAN) el que se separa durante el curso de la reacción. La reacción de preferencia se lleva a cabo en la presencia de un disolvente apropiado que sea inerte bajo las condi-

ciones de reacción, por ejemplo, un disolvente tal como alcohol inferior, acetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfoxido, hexametilfosforamida, o mezclas de disolventes, por ejemplo una mezcla de agua y de un alcohol inferior. La reacción generalmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente (entre aproximadamente 20 y 25°C) y 150°C, de preferencia calentando sobre un baño de vapor en una mezcla agitada de dimetilformamida y carbonato de potasio anhidro.

La reducción de la 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona o de la 1-R'-3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona (Id) para producir la 1-R-3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) puede llevarse a cabo ya sea por medios reductivo catalíticos o químicos. Al practicar la invención, la hidrogenación del compuesto Ic o Id para producir el compuesto Ib convenientemente se lleva a cabo en un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilformamida, en la presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladios sobre carbón vegetal, a la temperatura ambiente (entre aproximadamente 20 y 25°C), hasta que ha cesado la absorción del hidrógeno. Otros disolventes apropiados incluyen tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua (conteniendo una base, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, etc.) y similares. Otros catalizadores de hidrogenación apropiados

incluyen el níquel de Raney, el óxido de platino, y similares. Agentes reductores químicos útiles en la reducción del compuesto Ic o Id para producir el compuesto Ib, incluyen hierro y ácido acético, zinc y ácido clorhídrico, y similares.

La acilación de 1-R-3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) para producir la correspondiente 1-R-3-Q<sup>1</sup>NH-5-PY-3(1H)-piridinona (Ie), se lleva a cabo reaccionando al compuesto Ib con un agente alcañoilante inferior o un agente carbalcoxilante inferior, por ejemplo, haluro de alcanóilo inferior, de preferencia el cloruro, anhídrido alcanóilico inferior, haloformato de alquilo inferior, y similares, de preferencia en la presencia de un aceptor de ácido, como se ilustra anteriormente en la presente para la reacción anterior de alquilación inferior. La reacción de carbalcoxilación inferior puede llevarse a cabo en etapas reaccionando primeramente la 1-R-3-amino-5-PY-1-R-2(1H)-piridinona (Ib) con 1,1'-carbonildiimidazol en la presencia de un disolvente apropiado, por ejemplo dimetilformamida, para producir la N/(1-R-1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-3-piridinil)-imidazol-1-carboxamida la que se calienta después con alcohol inferior para producir el N-(1-R-1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-3-piridinil) carbamato de alquilo inferior.

La reacción de la 5-PY-2(1H)-piridinona (Ie) con halógeno para producir la 3-halógeno-5-PY-2(1H)-piridinona

(If) se lleva a cabo de preferencia mezclando los reactivos en un disolvente apropiado inerte bajo las condiciones de reacción, siendo un disolvente preferido el ácido acético. La reacción convenientemente se lleva a cabo a la temperatura ambiente o calentandola a temperatura moderadas hasta de aproximadamente 100°C. Los halógenos preferidos son el bromo y el cloro. Puede utilizarse cualquier disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, cloroformo, etanol, y similares.

La reacción de la 3-halo-5-PY-2(1H)-piridinona (If) con alquilamina inferior o con dialquilamina inferior para producir la correspondiente 3-(alquilamina inferior)-5-PY-2(1H)-piridinona (Iq; R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es hidrógeno) o 3-(dialquilamino inferior)-5-PY-2(1H)-piridinona (el compuesto Ig; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada una de ellas alquilo inferior), respectivamente, se lleva a cabo calentando los reactivos en una autoclave a una temperatura de entre aproximadamente 100 y 180°C, de preferencia entre aproximadamente 125 y 160°C y de preferencia utilizando un disolvente apropiado, por ejemplo, agua, dimetilformamida, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares, o mezclas de los mismos.

Un método preferido para preparar la 3-dimetilamino-5-PY-2(1H)-piridinona se lleva a cabo reaccionando 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) con una mezcla de formal-

dehído y ácido fórmico para efectuar la dimetilación del grupo 3-amino primario. Esta reacción convenientemente se lleva a cabo reflujiendo la 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) con un exceso tanto de formaldehído, de preferencia en una solución acuosa del mismo, como de ácido fórmico, de preferencia más del doble de exceso molar de cada uno de ellos.

La conversión de la 1-R-3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) a 1-R-N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-3-piridinil) aminometilenmalonato de dialquilo inferior (V) convenientemente se lleva a cabo agitando a la temperatura ambiente (entre aproximadamente 20 y 25°C) o calentando hasta una temperatura de entre aproximadamente 80 y 120°C los reactivos, la 1-R-3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona (Ib) y el alfa-(alcoxi etileno inferior) malonato de dialquilo inferior de la fórmula  $R_3OCH=C(COOR_4)$ , de preferencia en una relación molar de 1:1 y de preferencia en la presencia de un disolvente inerte apropiado, por ejemplo, alcohol inferior, de preferencia metanol o etanol. Pueden utilizarse otros disolventes inertes, por ejemplo, acetonitrilo, alcohol isopropílico, dimetilformamida, benceno, y similares. Alternativamente, esta reacción puede llevarse a cabo preparando el reactivo de alfa-alcoximetilenmalonato inferior de dialquilo inferior in situ sin su aislamiento real calentando una mezcla de cantidades equimolares de la 1-R-3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona, ortoformato de trialquilo inferior de preferencia ester trietilico,

y dialquilmalonato inferior utilizando condiciones de reacciones similares a las presentadas anteriormente adn cuando aqui los reactivos de preferencia se calientan en un disolvente inerte apropiado, de preferencia alcanol inferior, por ejemplo, etanol, a una temperatura de entre aproximadamente 60 y 90°C

Los siguiente ejemplos ilustran adicionalmente la invención, sin embargo, sin limitar la misma.

A 1,2-DIHYDRO-2OXO-5-(PIRIDINIL) NICOTINONITRILOS

A-1. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotino-  
nitrilo - se calienta a reflujo una mezcla de reacción conteniendo 35g de alfa- (4-piridinil)-Beta-dimetilamino-acroleina, 21.6 g. de metóxido de sodio, 500 mililitros de metanol y 17 g. de alfa-cianoacetamida, con agitación después de los cual se inicia una reacción exotérmica suficiente para hacer que la mezcla de reacción continúe a reflujo sin el uso de calor externo. La mezcla de reacción se refluja después con agitación durante 30 minutos adicionales, y se precipita el sólido después de aproximadamente 5 minutos de reflujo. La mezcla de reacción se enfrío, el precipitado se recogió, se lavo con eter etílico y se seco. El producto sólido se recristalizó de metanol y se seco al vacío a una temperatura de 80°C para producir 13 g de 1,-2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil) nicotinonitrilo como su sal de sodio, punto de fusión

-300°C. Las concentraciones subsecuentes del licor madre produjeron fracciones adicionales de 10g, 6.5 g y 3g. del producto, con lo que se obtuvo un resultado total de 32.5g de la mencionada sal de sodio, la que se convirtió fácilmente por tratamiento con ácido clorhídrico como en el ejemplo A-2 al correspondiente compuesto N-H, es decir, el 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinonitrilo.

Un método alternativo para preparar el 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinonitrilo es el que da en seguida:

Se refluja durante aproximadamente 24 horas una mezcla conteniendo 15 g de alfa-(4-piridil)malonaldehído, 9.3 g. de alfa-cianoacetamida, 11 g de morfolino, 13 g de ácido acético y 1 litro de benceno con un separador de agua conectado al recipiente de reacción y luego se deja reposar durante el fin de semana. El sólido que se separa se recogió se recristalizó de dimetilformamida y seco al vacío a una temperatura de 90°C durante aproximadamente 15 horas para producir 5 g del 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinonitrilo, punto de fusión -300°C.

A-2. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)nicotinonitrilo - se refluja con agitación durante dos horas una mezcla conteniendo 93 g de alfa-(3-piridinil)-Beta-dimetilaminoacroleína, 54g. de alfa-cianoacetamida, 65g de

metóxido de sodio y 900 mililitros de metanol, y luego se dejó reposar a la temperatura ambiente durante toda la noche. La torta semisólida resultante se enfrió y el sólido se recogió, se lavo con alcohol isopropílico y luego con eter etílico y se seco. El sólido (sal de sodio) se disolvió en agua, la solución acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 6N, y la solución ácida se enfrió. El sólido separado se recogió, se lavo sucesivamente con alcohol isopropílico y eter y se seco al vacío a una temperatura de 80°C para producir 41g de 1,2--dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)-nicotinonitrilo, punto de fusión signo mayor que 300°C.

El intermediario anterior de alfa-3piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína se preparó de la manera siguiente: a 740 mililitros de dimetilformamida mantenida por debajo de 10°C, se añadieron, gota a gota con agitación, 294 g. de oxiclورو de fósforo y la agitación se continuó durante otros 15 minutos y luego se añadieron 88 g de ácido alfa-(3-piridinil)acético y la mezcla de reacción resultante se agito a la temperatura ambiente durante una hora y luego se calentó con agitación hasta una temperatura aproximada de 70°C durante dos horas y luego se enfrió. La mezcla de reacción se evaporó después al vacío para eliminar todos los materiales volátiles y el residuo se añadió lentamente a 1.24 litros de

una solución de carbonato de potasio saturada y 500 mililitros de benceno, con enfriamiento. La mezcla se dejó reposar durante toda la noche y luego se extrajo con cuatro porciones de 50/50 (v/v) de benceno/etanol. Los extractos combinados se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporaron al vacío para eliminar el solvente y se produjeron en esta forma 136 g. de un material aceitoso oscuro que contenía la alfa-(3-piridinil)-beta-dimetilacroleína.

A-3. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil)nicotino-nitrilo - Se reflujo con agitación durante cuatro horas una mezcla conteniendo 51g de alfa-(2-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína, 24g. de alfa-cianoacetamida, 31g de metóxido de sodio y 500 mililitros de metanol, y luego se dejó reposar a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para eliminar los materiales volátiles. El residuo se disolvió con agua y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 6N. El sólido separado se recogió, se lavó sucesivamente con agua, etanol y éter y luego se secó a una temperatura de 80°C al vacío, para producir 18 g. de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil)nicotinonitrilo.

El intermediario anterior alfa-(2-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo A-2, utilizando 50 g. de clorhidrato de ácido alfa-(2-piridinil) acético, 336 mililitros de dimetilformamida y 80 ml. de oxiclورو de fósforo.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo A-2 pero utilizando en lugar de alfa-(3-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína una cantidad equivalente molar de la alfa-PY-beta-dimetilaminoacroleína, apropiada, se obtuvo el 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo de los ejemplos de A-4 a A-7. Las alfa-PY-beta-dimetilaminoacroleína intermediarias utilizadas en los ejemplos de A-4 a A-7 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el segundo párrafo del ejemplo A-2 para producir la alfa-(3-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína pero utilizando en lugar del ácido alfa-(3-piridinil)acético una cantidad equivalente molar del ácido alfa-PY-acético apropiado.

A-4. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)-nicotinonitrilo, utilizando alfa-(2-metil-3-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína, a su vez preparada a partir del ácido alfa-(2-metil-3-piridinil)-acético.

A-5. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)-nicotinonitrilo, utilizando alfa-(5-metil-3-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína, a su vez preparado a partir del ácido

alfa-(5-metil-3-piridinil)-acético.

A-6. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(3-etil-4-piridinil)-nicotinonitrilo, utilizando alfa-(3-etil-4-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleina, a su vez preparado a partir del ácido alfa-(3-etil-4-piridinil)-acético.

A-7. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-nicotinonitrilo, utilizando alfa-(4,6-dimetil-2-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleina, a su vez preparada a partir del ácido alfa-(4,6-dimetil-2-piridinil)-acético.

B. ACIDOS 1,2-DIHIRO-2-OXO-5-(PIRIDINIL) NICOTINICO

B-1. Acido 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotínico - se reflujo durante un periodo de cinco horas una mezcla que contenia 227 g de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinonitrilo y 2.6 litros de ácido sulfúrico acuoso al 50%, y luego se dejo reposar a la temperatura ambiente durante toda la noche (aproximadamente 15 horas). La mezcla de reacción se vacio después sobre un litro de agua y la mezcla se enfrió. El precipitado se recogió, se lavo sucesivamente con agua, etanol y éter, y se secó durante toda la noche en un horno al vacío a una temperatura de 80°C para producir 206g del producto crudo como un sólido color

rosa. Una porción de 40 g. del producto crudo se mezcló con agua y la mezcla se neutralizó añadiendo carbonato de potasio. El sólido se recogió, se lavo sucesivamente con agua, metanol, y éter, y luego se recristalizó de dimetilformamida seguido por el lavado sucesivo con metanol y éter, y luego se seco al vacío a una temperatura de 80°C para producir, como un sólido blanco, 27 g. de ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotínico, punto de fusión signo mayor que 300°C.

B-2. Acido 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil) nicotínico - se reflujo durante un periodo de dos horas una mezcla conteniendo 41 g. de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)nicotinonitrilo y 410 ml. de ácido sulfúrico acuoso al 50%, y luego se vacio sobre 1.5 kg. de una mezcla de hielo y agua. La mezcla ácida se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 35% y la mezcla se enfrió. El sólido separado se recogió, se lavo con agua y se seco al vacío a una temperatura de 80°C para producir 47 g. de ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)nicotínico el que se utilizó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa descrita en seguida como ejemplo C-2.

B-3. Acido 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil) nicotínico, se obtuvieron 14 g. siguiendo el procedimiento

descrito en el ejemplo B-2 utilizando 18 g. de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil)-nicotinonitrilo, 180 ml. de ácido sulfúrico acuoso al 50% y reflujiendolo durante un período de cuatro horas.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo B-2 pero utilizando en lugar del 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)-nicotinonitrilo una cantidad equivalente molar de 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo, se obtienen los ácidos 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotínico correspondientes de los ejemplos de B-4 a B-7.

B-4. Acido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)-nicotínico utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)-nicotinonitrilo.

B-5. Acido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)-nicotínico utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)-nicotinonitrilo.

B-6. Acido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-etil-4-piridinil)-nicotínico utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-etil-4-piridinil)-nicotinonitrilo.

B-7. Acido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-nicotínico utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-

(4,6-dimetil-2-piridinil)-nicotinonitrilo.

C. 3-NITRO-5-(PIRIDINIL)-2(1H)-PIRIDINONAS

C-1. 3-Nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinone - a una solución agitada mantenida a una temperatura comprendida entre 5 y 10°C y conteniendo 154 g. de ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotínico en 450 ml. de ácido sulfúrico concentrado, se añadió gota a gota una solución conteniendo 45 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 160 ml. de ácido nítrico al 90%. La mezcla de reacción se calentó cuidadosamente a una temperatura de 80°C durante un período de tres horas y luego se vació dentro de 3.3 lts. de una mezcla de hielo y agua. La mezcla se filtró y el precipitado se lavo con agua. Los filtrados combinados se añadieron lentamente a un litro de una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%, con agitación. La solución se neutralizó añadiendo carbonato de potasio y luego se hizo alcalina añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. El producto precipitado se recogió, se lavo sucesivamente con una pequeña cantidad de agua fría, alcohol isopropílico y éter, y luego se seco al vacío a 80°C para producir 89 g. del producto. Una porción de 30g del producto se recristalizó de dimetilformamida para producir 20 g de 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona,

punto de ebullición signo mayor que 300°C.

Alternativamente se preparó el 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona por etapas comenzando con el 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinonitrilo de la manera siguiente: Se reflujo durante un período de 24 horas, una mezcla conteniendo 197 g. de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinonitrilo, 600 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 150 lts. de agua, la que se enfrió y se vacio en 10 lts. de una mezcla de hielo y agua. La mezcla se neutralizó con hidróxido de amonio y el precipitado separado se recogió, se lavo con una pequeña cantidad de agua fria y se seco al vacio a una temperatura de 80°C para producir 148 g de 5-(4-piridinil)-(1H)-piridinone, punto de ebullición entre 258 y 26 °C. Una porción de 80g. de la 5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinone se añadió a 288 ml. de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calentó a una temperatura de 70°C. A esta solución agitada mantenida a una temperatura comprendida entre 70 y 80°C, se añadió, gota a gota, una mezcla conteniendo 102 ml. de ácido nítrico al 90% y 29 ml. de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 80°C durante un período de tres horas después de la adición de la mezcla de los ácidos. La mezcla de reacción se enfrió después y se vacio sobre una mezcla de hielo y agua con agitación. El precipitado se recogió y se seco. Se formo una pasta con

agua de este precipitado y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de potasio al 10%. El precipitado se recogió, se lavo con agua y se seco al vacío a una temperatura de 80°C para producir 56g de 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinone.

Siguiendo el procedimiento descrito en el párrafo inmediatamente precedente, pero comenzando con una cantidad equivalente molar del 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo apropiado en lugar del 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinonitrilo, se obtuvieron primeramente las siguientes 5-PY-2(1H)-piridinonas: 5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona; 5-(2-piridinil)-2(1H)-piridinona; 5-(2-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona; 5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona; 5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona; y, 5-(4, 6-dimetil-2-piridinil)-2(1H)-piridinona. En la segunda etapa subsecuente, es decir, el tratamiento de la 5-PY-2(1H)-piridinona apropiada con ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado como anteriormente, se obtuvieron los compuestos 3-nitro respectivos correspondientes.

C-2. 3-Nitro-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona,  
14 g. punto de ebullición signo mayor que 300°C, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo C-1, utilizando 25g. de ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)

nicotínico, 75.4 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 26.6 ml. de ácido nítrico al 90% y 7.6 ml. de ácido sulfúrico concentrado.

C-3. 3-Nitro-5-(2-piridinil)-2(1H)-piridinona, 10 g., punto de fusión signo mayor que 300°C, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo C-1, utilizando 14 g. de ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil) nicotínico, 44 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 15 ml. de ácido nítrico al 90% y 4.4 ml. de ácido sulfúrico concentrado.

C-4. 1-Metil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona - una mezcla conteniendo 4.3 g. de 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 2.8 g. de carbonato de potasio anhidro y 40 ml. de dimetilformamida seca se agitaron bajo nitrógeno y se calentaron sobre un baño de vapor durante un período de 30 minutos. La suspensión fina resultante se enfrió a la temperatura ambiente y ella se añadieron, gota a gota con agitación, 3.7 g. de tosilato de metilo. La mezcla resultante se agitó después a la temperatura ambiente durante un período de 18 horas, a la temperatura de baño de vapor durante 90 minutos, se enfrió y luego se vació sobre hielo. El sólido separado se recogió, se lavó bien con agua y se seco a una temperatura

**POOR  
QUALITY**

de 60°C y a una presión de un tercio de atmósfera durante un período de 8 horas. El polvo resultante (3.2 g.) se cristalizó de étanol acuoso al 50% para producir agujas finas las que se lavaron bien con agua se secaron al vacío durante un período de 3 horas a una temperatura de 100°C y 10 mm. de mercurio para producir 2.2 g. de 1-metil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 250 y 252°C. A fin de demostrar que el producto obtenido aquí era el compuesto N-metilo y no el compuesto O-metilo, se llevó a cabo el siguiente experimento: A 300 g. del producto disuelto en 10 mml. de ácido acético glacial, se añadieron 2 ml. de bromuro de hidrógeno al 48% y la solución transparente resultante se calentó sobre un baño de vapor durante un período aproximado de 75 minutos, se enfrió y los solventes se destilaron eliminandolos bajo presión reducida. El sólido amarillo residual que se trituró con una solución acuosa diluida de hidróxido de amonio, se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a una temperatura de 80°C y a una presión de una tercera parte de una atmósfera durante un período de 24 horas, para producir 0.30 g. del material de partida, punto de fusión entre 252 y 254°C. Si el compuesto hubiera sido el O-metilo, es decir la 2-metoxi-3-nitro-5-(4-piridinil)piridina, el reflujo anterior con el bromuro de hidrógeno en ácido acético hubiera producido el

compuesto desmetilado, a saber, la 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

En otra prueba siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se obtuvieron 11.2 g. de 1-metil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 151 y 152°C, utilizando 21.7 g. de 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 13.8 g. de carbonato de potasio anhidro 300 ml. de dimetilformamida, 18.6 g. de tosilato de metilo y 50 ml. de dimetilformamida añadidos en una porción, y la recristalización de etanol acuoso.

C-5. 1-Etil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona - se a itó a la temperatura ambiente durante un período de una hora sobre un baño de vapor, una mezcla conteniendo 21.7 g. de 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 13.8 g. de carbonato de potasio anhidro y 400 ml. de dimetilformamida seca, y luego se dejó enfriar a la temperatura ambiente. A la suspensión color amarillo agitada se añadió una solución que contenía 20 g. de tosilato de etilo y 10 ml. de dimetilformamida, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche (aproximadamente 15 horas) y luego sobre un baño de vapor durante un período de 90 minutos. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró casi hasta secarse bajo presión reducida y se añadieron 400 ml. de

agua. El sólido color amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a una temperatura de 50°C al vacío durante 18 horas para producir 5.5 g. de agujas color amarillo pálido, punto de fusión entre 124 y 126°C. (véase lo que sigue para la recristalización e identificación). El filtrado se almacenó a una temperatura de 0°C y el precipitado cristalino color amarillo resultante se recogió y se secó a una temperatura de 100°C y a 10 mm. de mercurio durante un período de 4 horas para producir 8.0 g. del producto, el 1-etil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2 (1H)-piridinona, punto de fusión entre 175 y 176°C. Una muestra de este producto se recristalizó de étanol al 95% para producir el compuesto 1-etilo cristalino color amarillo punto de fusión entre 175 y 176°C, cuyo espectro de resonancia magnética nuclear (10% en  $CF_3COOD$ ) es consistente con la estructura N-etilo asignada. Una porción de las agujas color amarillo pálido mencionadas anteriormente que fundían a entre 124 y 126°C, se recristalizó de etanol y agua (3/1, v/v) para producir agujas color blanco, punto de fusión entre 126 y 127°C, que fueron identificadas por su espectro de resonancia magnética nuclear (10% en  $CF_3COOD$ ) como la 2-etoxi-3-nitro-5-(4-piridinil)piridina.

siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo C-1, pero utilizando en lugar del ácido-1,2-dihidro-2

-oxo-5-(4-piridinil)-nicotínico una cantidad equivalente molar del ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotínico, se obtuvieron las correspondientes 3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinonas de los ejemplos de C-6 a C-9

C-6. 3-Nitro-5-(2-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)-nicotínico.

C-7. 3-Nitro-5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)-nicotínico.

C-8. 3-Nitro-5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-etilo-4-piridinil)-nicotínico.

C-9. 3-Nitro-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando ácido 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-nicotínico.

siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo C-5 pero utilizando en lugar del tosilato de etilo una cantidad equivalente molar de el tosilato de alquilo inferior apropiado u otros agentes alquilantes inferiores,

se obtuvieron las correspondientes 1-(alquilo inferior)-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinonas de los ejemplos de C-10, C-11, C-12, y C-13.

C-10. 3-Nitro-1-n-propil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y tósilato de n-propilo.

C-11. 1-Isobutil-5-(2-metil-3-piridinil)-3-nitro-2(1H)-piridinona utilizando 5-(2-metil-3-piridinil)-3-nitro-2(1H)-piridinona y tósilato de isobutilo.

C-12. 1-n-Hexil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y tósilato de n-hexilo.

C-13. 1-(2-Hidroxietilo)-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y tósilato de 2-hidroxietilo.

C-14. 3-Nitro-1-n-propil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona - una suspensión conteniendo 62.5 g. de 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 41.5 g. de carbonato de potasio anhidro y un litro de dimetilformamida, se agitó y se calentó sobre un de vapor durante 30

POOR  
QUALITY

minutos. La mezcla de reacción se enfrió después hasta una temperatura de aproximadamente 40°C, y se añadieron 51.0 g. de ioduro de n-propilo en una porción y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante un período de 30 minutos y luego a una temperatura de 100°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta aproximadamente una tercera parte de su volumen bajo presión reducida. La mezcla resultante se vació sobre un litro de agua fría después de lo cual se separó un aceite viscoso color rojo. La mezcla se extrajo con tres porciones de 150 ml. cada una de cloroformo y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con dos porciones de 150 ml. de agua y dos porciones 150 ml. de agua salina saturada y secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se trataron con carbón vegetal descolorante y se filtraron. El filtrado se destiló bajo presión reducida para eliminar el cloroformo, con lo que quedaron 66.5 g. de un aceite viscoso oscuro. Una porción de 60g. del aceite viscoso oscuro mencionado se disolvió en 200 ml. de ácido acético glacial, se añadieron 100 ml. de bromuro de hidrógeno al 45%, y la solución se agitó sobre un baño de vapor durante seis horas. Después de destilar la mayor parte de los solventes bajo presión reducida, se añadieron 200 ml. de agua y 200 ml. de dicloruro de metileno, y la mezcla se

hizo básica un (pH de aproximadamente 10) con una solución de hidróxido de potasio 2N. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 100 ml. de dicloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se agitaron con agua salina y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El dicloruro de metileno se destiló eliminándolo bajo presión reducida para dejar 35.6 g. de un aceite viscoso color amarillo pálido el que cristalizó por completo al reposar a la temperatura ambiente. El producto cristalino se recrystalizó de agua hirviente y secó a una temperatura de 80°C y a una presión de una tercera parte de una atmósfera durante un período de 18 horas para producir una primer cosecha de 30.2 g. de 3-nitro-1-n-propil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 139 y 140°C. También se obtuvo una segunda cosecha de 3.8 g. de producto, punto de fusión entre 138 y 140°C.

D. 3-AMINO-5-(PIRIDINIL)-2(1H)-PIRIDINONAS (de compuestos 3-nitro)

D-1. 3-Amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona)  
- se hidrogenó bajo presión (3.515 kg. por cm.<sup>2</sup>) a la temperatura ambiente, una mezcla conteniendo 10 g. de 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 200 mol. de dimetil-

formamida y 1.5 g. de paladios sobre carbón vegetal al 10%, hasta que la absorción del hidrógeno cesó (aproximadamente después de 30 minutos). La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de infusorios y el filtrado se calentó al vacío para eliminar el solvente. El material residual se cristalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con etanol y éter, y se secó en un horno de vacío a una temperatura de 30°C, durante un período de 8 horas para producir 6 g. de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 294 y 297°C, con descomposición.

En los siguientes párrafos se dan las preparaciones de varias sales de adición de ácido de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

Metansulfonato - se suspendió una porción de 20g. de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona en 250 ml. de metanol caliente y se añadió ácido metansulfónico en una corriente fina hasta que el pH de la mezcla bajó hasta entre aproximadamente entre 2 y 3. La mezcla se enfrió y se recogió el sólido color naranja que se separó. El sólido cristalino se recristalizó dos veces de metanol acuoso para producir, como cristales color oro, catorce gramos de metansulfonato de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 280 y

282°C con descomposición, después de secar al vacío a una temperatura de 80°C.

Sulfato - A una solución que contenía 10 g. de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona en aproximadamente 250 ml. de metanol acuoso, se añadió, cuidadosamente, ácido sulfúrico concentrado hasta que el pH de la solución se llegó a 3. El sólido color amarillo formado y la mezcla se enfriaron. El sólido separado se recogió, se recristalizó de agua y se secó a 80°C y a 0.11 ml. para producir 16g. de sulfato de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 287 y 288°C, con descomposición.

Fósforo - Se disolvió en metanol-agua una porción de 10g. de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y la solución se hizo ácida añadiendo ácido fósforico concentrado hasta un pH de 2 y la mezcla se agitó bien y luego se dejó reposar durante el fin de semana. La mezcla se enfrió; el sólido separado se recogió y se lavó sucesivamente con etanol y éter, y luego se secó al vacío a 70°C para producir 4g. de fosfato de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona punto de fusión entre 270 y 272°C con descomposición.

D-2. 3-Amino-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona

- se hidrógenó bajo presión (3.515 kg. por cm.<sup>2</sup>) a la temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas, una mezcla conteniendo 14g. de 3-nitro-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona, 300 ml. de dimetilformamida y 1.75g. de paladio sobre carbón vegetal al 10%, y luego se filtró. El solvente se destiló eliminándolo al vacío y se hizo una pasta del residuo con alcohol isopropílico. El sólido se recogió por filtración y se lavo con éter y luego se seco. El sólido se disolvió en ácido clorhídrico acuoso diluido; la solución se trato con carbón vegetal descolorante y se filtró; y, el filtrado se evaporó al vacío. Se formó una pasta del residuo con alcohol isopropílico; el sólido se recogió por filtración; se lavo con éter y se seco a una temperatura de 80°C al vacío para producir 11g. de 3-amino-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona como su diclorhidrato, punto de fusión entre 280 y 290°C, con descomposición.

D-3. 3-Amino-5-(2-piridinil)-2(1H)-piridinona  
- se hidrógenó bajo presión (3.515 kg. por cm.<sup>2</sup>) a la temperatura ambiente durante una hora, una mezcla conteniendo 10 g. de 3-nitro-5-(2-piridinil)-2(1H)-piridinona, 150 ml. de dimetilformamida y 1.5 g. de paladios sobre carbón vegetal al 10%, y se filtró. La torta de filtro se lavó con dimetilformamida. El filtrado y los lavados

combinados se evaporaron al vacío y el material residual se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 6N. La solución ácida se evaporó al vacío y el residuo se recrystalizó de dimetilformamida, se lavo sucesivamente con alcohol isopropílico y éter, y se secó a una temperatura de 80°C al vacío para producir 2g. de 3-amino-5-(2-piridinil)-2(1H)-piridinona como su monoclórohidrato, punto de fusión entre\* 259 y 262°C con descomposición.

D-4. 3-Amino-1-metil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona - se calentó una mezcla que contenía 10.7 g de 1-metil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y 200 ml. de dimetilformamida, para disolver la nitro-piridinona y la solución se filtró a través de tierra de infusorios. El filtrado se cargó dentro de una botella de par con capacidad de 500 ml. con 1.2g. de catalizador de paladios sobre carbón vegetal al 10% y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno con una presión de 2.812 kg. por cm.<sup>2</sup> a la temperatura ambiente durante un período de tres horas, después de cuyo tiempo no hubo absorción de hidrógeno adicional. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse bajo presión reducida (0.1 mm) sobre un baño de agua a una temperatura de 40°C, dejando 10.1 g. de un sólido cristalino color marrón. El sólido se recrystalizó tres veces e

benzeno-etanol, la tercer vez utilizando carbón vegetal descolorante, para producir 4.5g. de 3-amino-1-metil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinon-, punto de fusión entre 175 y 176°C después de secar a la temperatura ambiente al vacío durante 20 horas.

D-5. 3-Amino-1-etil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona - se cargó dentro de una botella de par con capacidad de 500 mml. una solución que contenía 8.3 g. de 1-etil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona en 200 ml. de acetato de etilo y 50 ml. de etanol al 95%, junto con 1.8 g. de paladio sobre carbón vegetal al 10% y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno con una presión de 2.953 kg. por  $\text{cm}^2$  a la temperatura ambiente durante un período de 50 minutos, después de cuyo tiempo no hubo absorción de hidrógeno adicional. El catalizador se filtró eliminándolo y la solución se evaporó al vacío para dejar 7.5 g. de un sólido cristalino blanco. El sólido se recrystalizó de benzeno para producir, como agujas blancas, 5.8 g. de 3-amino-1-etil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 181 y 182 .°C después de secar a la temperatura ambiente al vacío, durante un período de 50 horas y a una temperatura de 55°C y 0.001 mm., durante 5 horas.

siguiendo el procedimiento descrito en el

ejemplo D-4 pero utilizando en lugar del 1-metil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinone una cantidad equivalente molar del 1-R-3-nitro-5-PY-2(1H)-piridinona, apropiado, se obtienen las 1-R-3-amino-5-PY-2-(1H)-piridinonas de los ejemplos de D-6 a D-13.

D-6. 3-Amino-1-n-propil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 1-n-propil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

D-7. 3-Amino-1-isobutil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizado 1-isobutil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

D-8. 3-Amino-1-n-hexil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 1-n-hexil-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

D-9. 3-Amino-5-(2-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 3-nitro-5-(2-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona.

D-10. 3-Amino-5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 3-nitro-5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona.

**POOR  
QUALITY**

D-11. 3-Amino-5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 3-nitro-5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

D-12. 3-Amino-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 3-nitro-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-2(1H)-piridinona.

D-13. 3-Amino-1-(2-hidroxi-etil)-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona utilizando 1-(2-hidroxi-etil)-3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

D-14. 3-Amino-1-n-propil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona - una solución conteniendo 15.1 g. de 3-nitro-1-n-propil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona en 400 ml. de dietilformamida seca, se cargó dentro de una botella de par con capacidad de 800 lts. junto con 1.5 cucharaditas de níquel de Raney y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno con una presión de 45.699 kg. por cm.<sup>2</sup> a la temperatura ambiente durante un período de cuatro horas, durante cuyo tiempo la temperatura de reacción no fue superior a 50°C. El catalizador se filtró eliminándolo; el filtrado se trató con carbón vegetal descolorante y se filtró; y, el solvente se destiló eliminándolo bajo presión reducida para dejar

12.7 g. de un sólido cristalino. El sólido se recristalizó de metanol para producir 7.2g. de 3-amino-1-n-propil-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, cristalino, punto de fusión entre 171 y 173°C, después de secar a una temperatura de 70°C y 0.001 mm. durante seis horas.

3. 1,2-DIHIDRO-2-OXO-5-(PIRIDINIL)NICOTINAMIDAS

3-1. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinamida (opcionalmente con el nombre de 1,2-dihidro-6-oxo(3,4'-bipiridin)-5-carboxamida) - una mezcla conteniendo 10 g de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinonitrilo y 100 ml. de ácido sulfúrico al 20% se calentó sobre un baño de vapor durante una hora y luego se vació sobre hielo. La solución ácida se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 35% y luego se hizo básica con una solución de bicarbonato de potasio al 10%. El producto separado se recogió, se lavó con agua, se secó, se recristalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con etanol y éter etílico, y se seco al vacío a una temperatura de 50°C para producir 8.5 g. de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinamida, punto de fusión signo mayor que 300°C.

En otra prueba utilizando 68 g. de 1,2-dihidro-2-oxo-4-(4-piridinil)nicotinonitrilo, y 700 ml. de ácido

sulfúrico al 50%, un período de calentamiento de dos horas sobre un baño de vapor, el aislamiento como anteriormente, la recristalización de dimetilformamida y el lavado con metanol y éter seguido por el secado, que obtuvo un rendimiento cuantitativo, 80 g. del producto, 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinamida, punto de fusión 300°C.

E-2. 1,2-Dihidro-5-(4-piridinil)nicotinamida

- Una mezcla de reacción conteniendo 17.6g. de alfa-(4-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleina, 10.0 g. de malonamida, 10.8 . de metóxido de sodio 200 ml. de metanol se reflujo durante un período de 30 minutos y se dejó enfriar. El producto separado se recogió y se secó para producir "A". El licor madre se concentró al vacío para eliminar el solvente y el material residual se diluyo con agua. La mezcla se neutralizó con ácido acético y el sólido se recogió, se lavó con agua y se secó para producir "B". "A" se disolvió en agua y la solución se neutralizó con ácido acético y la mezcla se enfrió. El sólido separado se recogió, se lavó con agua y se secó. Se combinaron "A" y "B" y se recristalaron de 400 ml. de dimetilformamida, para producir 13 g. de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinamida, punto de fusión signo mayor que 00°C. El producto obtenido por medio de este procedimiento era idéntico al compuesto obtenido en el ejemplo

E-1 e inmediatamente precedente.

siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo E-1 pero utilizando en lugar del 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinonitrilo, una cantidad equivalente molar del 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinonitrilo, apropiado, se obtuvieron las 1,2-dihidro-2-oxo-5-PY-nicotinamida de los ejemplos de E-3 a E-8.

E-3. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)nicotinamida, utilizan o 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)nicotinonitrilo.

E-4. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil)nicotinamida, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil)nicotinonitrilo.

E-5. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)nicotinamida, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)-nicotinonitrilo.

E-6. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)nicotinamida, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)-nicotinonitrilo.

E-7. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(3-etil-4-piridinil)-

nicotinamida, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-etil-4-piridinil)-nicotinonitrilo.

E-8. 1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-nicotinamida, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-nicotinonitrilo.

Los productos de E-3 a E-8 también se producen por medio del siguiente procedimiento descrito en el ejemplo E-2 utilizando en lugar de la alfa-(4-piridinil)-beta-dimetilacroleína una cantidad equivalente molar de la alfa-PY-beta-dimetilacroleína, apropiada, por ejemplo 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)nicotinamida utilizando alfa-(3-piridinil)-beta-dimetilaminoacroleína, y similares.

F. 3-AMINO-5-(-PIRIDINIL)-2(1H)-PIRIDINONAS (a partir de compuestos 3-CONH<sub>2</sub>)

F-1. 3-Amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona

- A una solución que contenía 90 g. de hidróxido de sodio en 1300 ml. de agua mantenida a una temperatura de 0°C, se añadieron, gota a gota con agitación, 23 ml. de bromo. A la mezcla de reacción se añadieron después 80 g de 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)nicotinamida y la mezcla de reacción resultante se calentó sobre un baño de

vapor durante un período de tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se acidificó lentamente con ácido clorhídrico 6N y la mezcla ácida resultante se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla ácida se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de potasio al 10% y la mezcla se enfrió. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó. El producto sólido se recristalizó de dimetilformamida, se lavó sucesivamente con metanol y éter etílico y secó al vacío a una temperatura de 80°C para producir 35 g. de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 295 y 297°C, con descomposición. Se obtuvieron otros 7 g. del producto diluyendo el licor madre con éter etílico.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo F-1 pero utilizando en lugar de la 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinamida una cantidad equivalente molar de la 1,2-dihidro-2-oxo-5-FY-nicotinamida, apropiada, se obtuvieron las tres 3-amino-5-FY-2(1H)-piridinonas de los ejemplos F-2 a F-7.

F-2. 3-Amino-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona  
utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)nicotinamida.

F-3. 3-Amino-5-(2-piridinil)-2(1H)-piridinona

utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-piridinil)nicotinamida.

F-4. 3-Amino-5-(2-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)-nicotinamida.

F-5. 3-Amino-5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinone, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)-nicotinamida.

F-6. 3-Amino-5-(4-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-etil-4-piridinil)-nicotinamida.

F-7. 3-Amino-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4,6-dimetil-2-piridinil)-nicotinamida.

G. 1,2-DIHI-DRO-3-(ACILAMIDA)-5-(PIRIDINIL)-2(1H)-PIRIDINONAS

G-1. N-(1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)acetamida, - se calentó sobre un baño de vapor durante un período de 1 hora una mezcla conteniendo 9.4 g de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 5.6 g. de

anhidrido acético y 120 ml. de piridina, y luego se dejó enfriar. El producto separado se recogió, se lavó con éter y secó, y se recristalizó dos veces de dimetilformamida para producir 8 g. de N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil) acetamida, puntos de fusión signo mayor que 300°C.

G-2. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)carbamato de metilo - una mezcla conteniendo 10g. de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 100 ml. de dimetilformamida y 24 g. de 1,1'-carbonildiimidazol\* se agitó la temperatura ambiente durante dos horas y el disolvente se destiló después al vacío. Se añadió agua fría al residuo y la mezcla se agitó hasta que terminó la evolución del dióxido de carbono. El sólido se recogió, se lavó con agua y secó. Se hizo en seguida una pasta de sólido con acetona, se recogió y se secó. El sólido se disolvió en 200 ml. de dimetilformamida, la solución se trato con carbón vegetal descolorante y la mezcla se filtró. El filtrado se calentó al vacío para eliminar la dimetilformamida. El material restante, que consistía primordialmente de N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)-imidazol-1-carboxamida, se calentó con metanol después de lo cual se provocó una reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el producto se-

parado se recogió y secó para producir 3.5 g. de N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)carbamato, punto de fusión signo menor que 300°C.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo G-1 pero utilizando en lugar de anhídrido acético una cantidad equivalente molar del agente acilante apropiado, se obtuvieron los compuestos de los ejemplos de G-3 a G-5.

G-3. N-(1,2-Dihidro--oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)propionamida, utilizando anhídrido propiónico.

G-4. N-(1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)isobutiramida, utilizando anhídrido isobutírico.

G-5. N-(1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)caproamida, utilizando anhídrido caproico.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo G-2 pero utilizando primeramente en lugar de la 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona una cantidad equivalente molar correspondiente de la 3-amino-5-PY-2(1H)-piridinona apropiada para producir la correspondiente N-(1,2-dihidro

-2-oxo-5-PY-3-piridinil)-imidazol-1-carboxamida y luego reaccionando la mencionada imidazol-1-carboxamida con alcohol apropiado en lugar de metanol, se obtuvieron los correspondientes N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-5PY-3-piridinil) carbamatos de alquilo inferior de los ejemplos de G-6 a G-8.

G-6. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)carbamato de etilo primeramente utilizando la 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y luego utilizando etanol.

G-7. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil) carbamato de n-Hexilo, utilizando 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y luego reaccionando la N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)-imidazol-1-carboxamida resultante con n-hexanol.

G-8. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)-3-piridinil)carbamato de isobutilo primeramente utilizando 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y luego reaccionando la N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)-1-imidazol-1-carboxamida resultante con alcohol isobutílico.

G-9. N-(1,2-Dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)formamida (tambien conocida con el nombre de N-(1,6-dihidro-6-oxo-(3,4'-bipiridin)-5-yl)formamida) - Una mezcla de reacción conteniendo 28 g. 3,-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona , 200 ml. de ácido fórmico al 97% se calentó sobre un baño de vapor durante un periodo de tres horas, se enfrió y el exceso de ácido fórmico se destiló eliminandolo bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la solución acuosa se hizo alcalina con hidróxido de amonio. El producto precipitado se recogió, se lavo con agua, se secó, se recristalizó de dimetilformamida, se lavo con éter y se seco para producir 26 g. de N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)formamida, punto de fusión entre 299 y 300°C, con descomposición.

H. 3-HALO-5-(PIRIDINIL)-2(1H)-PIRIDINONAS

H-1. 3-Bromo-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona (también conocido con el nombre de 5-bromo-(3,4'-bipiridin)-6(1h)-ona) - se calentó hasta una temperatura aproximada de 60°C una mezcla conteniendo 51.6 g. de 5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y 600 ml. de ácido acético para efectuar la solución completa. El calor se removió y se añadieron gota, a gota, 52.8 g. de bromo dentro de un periodo

de aproximadamente 20 minutos con lo que se separó un sólido durante la adición. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, se diluyó con éter y la mezcla se enfrió después en hielo. El sólido se recogió, se lavó con éter, se secó, se formó una pasta con agua y se neutralizó con una solución de bicarbonato de potasio al 10%. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó. El sólido se disolvió después en ácido clorhídrico diluido y se añadió alcohol isopropílico a la solución para precipitar la sal de clorhidrato que se recristalizó de agua y se secó para producir 55 g. de 3-bromo-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, como su clorhidrato, punto de fusión signo mayor que 300°C.

ii-2. 3-Chloro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona (también conocido con el nombre de 5-cloro-(3,4'-bipiridin)-6(1H)-ona) - se calentó sobre un baño de vapor una mezcla conteniendo 17 g. de 5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y 100 ml. de ácido acético y se trató con cloro burbujeante dentro de la misma durante cuatro horas. Después de dejar que se enfriara la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, el sólido se recogió, se lavó con éter y se secó. El sólido se disolvió en agua y la solución acuosa se neutralizó con una solución acuosa de

hidróxido de potasio 2N y la mezcla se enfrió. El sólido separado se refregó, se lavó con agua, se secó, y se recristalizó de etanol para producir 6.5 g. de 3-cloro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de fusión entre 295 y 29 °C.

H-3. 3-Cloro-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo H-2 pero utilizando una cantidad equivalente molar de 5-(3-piridinil)-2(1H)-4-piridinona, en lugar de la 5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

H-4. 3-Cloro-5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo H-2 utilizando una cantidad equivalente molar de 5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona en lugar de la 5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

H-5. 3-Bromo-5-(5-metil-3-(piridinil)-2(1H)-piridinona se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo H-1 utilizando 5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona en lugar de la 5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

I. 3-(ALQUILAMINO INFERIOR)- Y 3-(DIALQUILAMINO INFERIOR)-5-(PIRIDINIL)-2(1H)-PIRIDINONAS

I-1. 3-Metilamino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona (también conocido con el nombre de 5-metilamino-(3,4'-bipiridin)-6-(1H)ona) - Una mezcla conteniendo 55 g de 3-bromo-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 200 ml. de monometilamina acuosa al 40% y 500 ml. de agua se trató en una autoclave a una temperatura de 140°C durante 120 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiente, el sólido se recogió se lavó con agua, se secó, se recristalizó de dimetilformamida, se lavo sucesivamente con metanol y éter, y secó para producir 10 g. de 3-metilamino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinone, punto de fusión entre 296 y 299°C, con descomposición. Se obtuvieron otros 8 g. del producto separando bajo presión reducida el filtrado acuoso de la mezcla de reacción, formando una pasta del residuo resultante con una cantidad de agua, recogiendo el sólido y recristalizandolo de dimetilformamida.

I-2. 3-Dimetilamino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona (también conocido con el nombre de 5-(dimetilamino)-(3,4-bipiridin)-6-(1H)-ona) - se reflujo durante dos horas y media una mezcla conteniendo 36 g. de 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, 40 g. de una solución de formaldehído acuosa al 30% de 400 ml. de ácido fórmico, y se enfrió. La mezcla de reacción se calentó

al vacío para eliminar el exceso de formaldehído y el ácido fórmico y el material restante se neutralizó con una solución de bicarbonato de potasio al 10% y se dejó reposar a la temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla acuosa se extrajo con 3 porciones de 150 ml. de dicloruro de metileno y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se trataron con carbón vegetal descolorante, se filtraron y el filtrado se calentó al vacío para eliminar el dicloruro de metileno. El residuo se recrystalizó dos veces de acetonitrilo se lavó con éter y se secó en un horno al vacío a una temperatura de 80°C para producir 12.5 g. de 3-dimetilamino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, punto de ebullición entre 190 y 194°C.

siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo I-1 pero utilizando en lugar de la 3-bromo-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y/o monometilamina cantidades equivalentes molares respectivas de la 3-halo-5-(piridinil)-2(1H)-piridinona y apropiada y/o alquilamino inferior o dialquilamino, inferior, se obtuvieron los compuestos de los ejemplos de I-3 a I-7.

I-3. 3-Etilamino-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 3-cloro-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona y monoetilamina.

I-4. 3-Dietilamino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 3-bromo-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y dietilamina.

I-5. 3-n-Propilamina-5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 3-cloro-5-(3-etil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona y n-propilamina.

I-6. 3-(Diisopropilamino)-5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 3-bromo-5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona y diisopropilamina.

I-7. 3-n-Hexilamino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, utilizando 3-bromo-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona y mono-n-hexilamina.

J. N-(1,2-DIHIDRO-2-OXO-5-(PIRIDINIL)-3PIRIDINIL)AMINOMETILEN MALONATO DE DIALQUILO INFERIOR

J-1. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)aminometilenmalonato de dietilo (también conocido con el nombre de (1,6-dihidro-6-oxo-(3,4'-bipiridin)-5-ilaminometilen)propandioato de dietilo) - se reflujo con agitación sobre un baño de vapor durante un período de seis horas y media una mezcla conteniendo 9.4 g. de 3-aminó-5-(4-piridinil)-2(1H)-

piridinona, 10.8 g. de etoximetilenmalonato de dietilo y 100 ml. de etanol. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de infusorios y el filtrado se destiló al vacío para eliminar el disolvente. El residuo sólido se reprecipitó una vez de etanol y luego una vez de metanol utilizando carbón vegetal descolorante, se lavó sucesivamente con alcohol isopropílico y éter y luego se secó para producir 22 g. de N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-3-piridinil)aminometilenmalonato de dietilo, punto de fusión entre 218 y 222°C.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo J-1 pero utilizando en lugar del etoximetilenmalonato de dietilo una cantidad equivalente molar del alcoximetilenmalonato inferior de dialquilo inferior apropiado y/o utilizando en lugar de la 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona una cantidad equivalente molar de la 3-amino-5-(piridinil)-2(1H)-piridinona, apropiada, se obtuvieron los compuestos de los ejemplos de J-2 a J-6.

J-2. N-(2-dihidro-2-oxo-5-(2-metil-3-piridinil)-3-piridinil)aminometilenmalonato de dimetilo utilizando metoximetilenmalonato de dimetilo y 3-amino-5-(2-metil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

J-3. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(3-piridinil)-3-piridinil)aminometilenmalonato de dietilo utilizando etoximetilenmalonato de dietilo y 3-amino-5-(3-piridinil)-2(1H)-piridinona.

J-4. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(5-metil-3-piridinil)-3-piridinil)aminometilenmalonato de diisopropilo utilizando isopropoximetilenmalonato de diisopropilo y 3-amino-5-(5-metil-3-piridinil)-2(1H)-piridinona.

J-5. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(2-metil-4-piridinil)-3-piridinil)aminometilenmalonato de di-n-butilo utilizando n-butoximetilenmalonato de di-n-butilo y 3-amino-5-(2-metil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

J-6. N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-piridinil)aminometilenmalonato de di-n-hexilo utilizando n-hexoximetilenmalonato de di-n-hexilo y 3-amino-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2(1H)-piridinona.

La utilidad de los compuestos de la formula I en las que Q es: amino (preferido), alquilamino inferior, dialquilamino inferior, NHAc, hidrógeno o ciano y los compuestos de la formula V como agentes cardiotónicos queda demostrada por su efectividad en los procedimientos de pruebas farmacológicas standard, por ejemplo, al provocar un aumento significativo en la fuerza de contracción de la atria de un gato aislada y el músculo papilar y en provocar un aumento significativo en la fuerza de contracción cardíaca en el perro anestesiado con bajos cambios o cambios mínimos en las pulsaciones del corazón y en la presión de la sangre. Estos procedimientos de prueba se describen en los siguientes párrafos.

X-1. Procedimiento de la Atria del gato aislado y el músculo papilar

- gatos de ambos sexos, que pesaban entre 1.5 y 3.5 kg. se anestesiaron cada uno de ellos con 30 mg./Kg. por medio de una inyección intraperitoneal de pentobarbital sodico y se desangraron. Se abrió el pecho de cada uno de los gatos, se saco el corazón, se enjuagó con agua salina, y las dos atrias y uno o más músculos papilares pequeños delgados del ventrículo derecho se disectaron. Los tejidos son transferidos después a un plato de petri lleno con una solución de Tyrode's modificada fria y burbujeada

con  $O_2$ . Se unió un alambre de plata a cada uno de los dos extremos opuestos del tejido y uno de los alambres se conectó a un electrodó de vidrio. La preparación se monta inmediatamente después en un baño del órgano de entre 40 y 50 ml. lleno con solución de Tyrode's modificada a una temperatura de  $37^\circ C$ . El segundo alambre se conecta a un transductor de desplazamiento de fuerza y se ajusta la tensión para obtener una fuerza de contracción máxima (músculo papilar  $1. \pm 0.5$  g., atria izquierda  $3.0 \pm 0.6$  g., atrio derecho  $4. \pm 0.8$  g.). El transductor se conecta a un polígrafo de Grass se registra continuamente la fuerza y el régimen de la contracción. El atrio derecho late espontáneamente debido a la presencia del nodo senoatrial, mientras que el atrio izquierdo y el músculo papilar se estimulan eléctricamente a un régimen de dos latidos por segundo por medio de una pulsación por debajo del umbral rectangular de 0.5 ml. de duración.

La solución de Tyrode's modificada que baña la preparación tiene la siguiente composición (en milimoles): NaCl 136.87, KCl 5.36,  $NaH_2PO_4$  0.41,  $CaCl_2$  1.8,  $MgCl_2$   $6H_2O$  1.05,  $NaHCO_3$  11.9, glucosa 5.55 y EDTA 0.04. La solución se equilibra con una mezcla de gas que consistía de 95% de  $O_2$  y 5% de  $CO_2$  y el pH se ajusta a 7.4 con una solución diluida de bicarbonato de sodio.

La preparación se deja hasta que se equilibre

durante una hora antes de que se administre cualquier compuesto, y el fluido del baño se cambia entre 3 y 4 veces durante el tiempo de equilibrio. El compuesto disuelto durante en un vehículo (por ejemplo la solución de Tyrode's o solución acuosa de la sal de adición de ácido del compuesto probado) o el vehículo solo se añade al baño del tejido y se registra la respuesta completa. Los tejidos se lavan entre dosis y dosis hasta que se obtienen los valores de control de predroga del régimen y la fuerza de la contracción. Se dan de 4 a 6 dosis para la misma preparación durante un período de entre 4 y 6 horas.

Cuando se prueba por medio del procedimiento de atrio de gato aislado y de músculo papilar descrito anteriormente, los compuestos de la formula I en los que Q es amino, NHAc, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, NHAc, hidrógeno o ciano y los compuestos de la formula V, cuando se prueban a dosificaciones de entre 3 y 100 mg./ml., se ha encontrado que provocaban un aumento significativo, es decir, mayor del 25%, en la fuerza del músculo papilar y un aumento significativo, es decir, mayor que el 5%, en la fuerza del atrio derecho, mientras que solo provocaban un bajo porcentaje de aumento (aproximadamente una tercera parte o menos que el aumento del porcentaje en la fuerza del atrio derecho o del músculo papilar) en el régimen del atrio derecho.

X-2. Procedimiento del Perro anestesiado - perros de raza Mongrel de ambos sexos que pesaban entre 9-5 kg. se utilizaron para este procedimiento. Los perros se anestesiaron cada uno de ellos con 30 ml./kg. de pentobarbital sódico intravenoso. Se administraron, cuando era necesario, dosificaciones suplementarias de pentobarbital. Se insertó una cánula intratraqueal y la ventilación se llevo a cabo por medio de una bomba de presión positiva de volumen constante marca Harvard utilizando el aire del cuarto. La arteria femoral derecha se canuló y cánula se conectó a un transductor de presión Statham P23A para la medición de la presión de sangre arterial. Se canuló la vena femoral derecha y se utilizó para la administración intravenosa de los compuestos que iban a probarse. Se unieron electrodos de puros a la pata delantera derecha, a la pata trasera derecha y a la pata trasera izquierda, y se observó electrocardiograma del conductor II.

Se hace una incisión ventrodorsal en el tercer espacio intercostal, se expone el corazón y un medidor de esfuerzos de Walton-Brodie se sutura a la pared del ventrículo derecho para la medición de la fuerza de contracción cardíaca, es decir, la contractibilidad cardíaca. Se mide el flujo de la sangre aórtica y coronaria con una sonda de flujo de campo electromagnético en pulsaciones (Carolina Medical Electronics) insertada alrededor del vaso

sanguíneo en cuestión. Se utiliza el flujo sanguíneo aórtico como el índice aproximado de la salida cardíaca y la resistencia periférica total se calcula del flujo aórtico y la presión media arterial. Todos los parámetros anteriores medidos se registran simultáneamente en un polígrafo de Grass de canales múltiples.

Se inyecta un compuesto determinado en la vena femoral a un régimen de entre 0.03 y 0.10 mg./kg./minuto hasta que se obtiene el efecto inotrópico, o máximo. La inyección del compuesto se continúa después por más de 10 minutos para mantener un equilibrio a éste efecto inotrópico máximo. Al finalizar el período de tiempo de equilibrio se detiene la infusión o inyección y se observa el régimen de declinación en la fuerza de contracción cardíaca. Alternativamente, el compuesto se administra intravenosamente como una sola inyección de 0.30 y 30 mg./kg.

Cuando se prueban por medio del Procedimiento del Ferro anestesiado, descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I en los que Q es amino (preferido), alquilamino inferior, dialquilamino inferior, NHAc, hidrógeno o ciano y los compuestos de la fórmula V, cuando se administran intravenosamente a un régimen de entre aproximadamente 0.03 y 0.10 mg./kg./minuto o como una sola inyección de entre 0.30 y 30 mg./kg, provocan un aumento significativo, es decir, mayor del 25%, en la fuerza de contracción cardíaca

**POOR  
QUALITY**

o contractibilidad cardíaca con cambios solo muy bajos o mínimos (menos de 25%) en los latidos del corazón y en la presión de la sangre.

Los técnicos versados en los procedimientos de pruebas farmacológicas pueden obtener fácilmente, de acuerdo con los procedimientos de prueba standard descritos anteriormente, la determinación real de los datos cardiotónicos numéricos definitivos para un compuesto particular de la invención, sin ninguna necesidad de experimentación extensa.

Las modalidades preferidas se someten a procedimientos de prueba standard adicionales. Por ejemplo, se encontró que la 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridina, una modalidad particularmente preferida, cuando se administra oralmente a perros sin anestesiar a dosificaciones de 1.9, 3.8, 7.5 o 10 mg./kg, provocaban respectivamente, un aumento de 39, 44, 47, ó 98% en la fuerza de contracción cardíaca con una duración de acción de más de tres horas; no se observaron cambios significativos en la presión de la sangre con estas dosificaciones y solo se observó un aumento significativo en el latido o régimen del corazón a dosificaciones más elevadas de 10.3 ml./kg.

La presente invención incluye dentro de su alcance una composición cardiotónica para aumentar la

contractividad cardíaca, cuya composición comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, componente activo de la misma, la 1-R-3-Q-5-Py-2(1H)-piridinona cardiotónica de la fórmula I en la Q es amino (preferido), alquilamino inferior, dialquilamino inferior, NHAc, hidrógeno ciano, o un N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(piridinil)-3-piridinil)aminometileno malonato de dialquilo inferior cardiotónico de la fórmula V, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos. La invención también incluye dentro de su alcance el método para aumentar la contractividad cardíaca en un paciente que requiere dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de la mencionada 1-R-3-Q-5-Py-2(1H)-piridinona de la fórmula I en la que Q es amino (preferido), alquilamino inferior, dialquilamino inferior, NHAc, hidrógeno o ciano, o un N-(1,2-dihidro-2-oxo-5-(piridinil)-3-piridinil)aminometileno malonato de dialquilo inferior cardiotónico de la fórmula V, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de lo mismo. En la práctica clínica los mencionados compuestos de la fórmula I o de la fórmula V normalmente serán administrados oral o parenteralmente en una amplia variedad de formas de dosificación.

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen tabletas comprimidas, píldoras, polvos y granu-

los. En dichas composiciones sólidas, cuando menos uno de los compuestos activos se mezcla con cuando menos un diluyente inerte tal como almidón, carbonato de calcio, sucrosa o lactosa. Estas composiciones también contienen sustancias adicionales distintas a las de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco y similares.

Las composiciones líquidas para administración oral incluye emulsiones, suspensiones, jarabes, suspensiones y élixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes los que comúnmente se utilizan en el arte, tales como agua y parafina líquida. Además de los diluyentes inertes dichas composiciones también puede contener adyuvantes, tales como agentes humectantes y de suspensión, y edulcorantes, agentes proporcionadores de sabor, de perfume y preservativos. De acuerdo con la invención, los compuestos para administración oral también incluye cápsulas de material absorbible, tales como gelatina, que contienen el mencionado componente activo con o sin la adición de diluyentes o excipientes.

Las preparaciones de acuerdo con la invención para la administración parenteral incluye soluciones, suspensiones, y emulsiones acuosas estériles, acuosas orgánicas y orgánicas. Ejemplos de disolventes orgánicos o medios de suspensión son el propilenglicol, el polietilengli-

col, los aceites vegetales tales como el aceite de oliva y los ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de éti-  
lo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes  
tales como agentes estabilizantes, preservantes, humectantes,  
emulsificantes y dispersantes.

Pueden también ser esterilizados, por ejemplo por  
filtración a través de un filtro de retención de bacterias  
por la incorporación y agentes esterilizantes en las compo-  
siciones, por irradiación o por calentamiento. También  
pueden ser fabricados en la forma de composiciones sólidas  
estériles las que pueden ser disueltas en agua estéril o  
algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de  
ser utilizadas.

El porcentaje del componente activo en la mencio-  
nada composición y el método para aumentar la contractivi-  
dad cardíaca puede variar de tal manera que se obtenga  
una dosificación apropiada. La dosificación administrada  
a un paciente en particular es variable dependiendo del  
juicio del médico utilizando como criterio: la vía de  
administración, la duración del tratamiento, el tamaño y  
la condición del paciente, la potencia del componente ac-  
tivo y la respuesta del paciente al mismo. Una cantidad  
de dosificación efectiva del componente activo, de esta  
manera, solo puede ser determinada por el clínico, conside-  
rando todos los criterios y utilizando su mejor juicio para  
beneficio del paciente.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar 2(LH)-piridinonas que tienen la formula I (en la presente) en la que PY es 4- ó 3- ó 2-piridinilo ó 4- ó 3- ó 2-piridinilo que tiene uno o dos substituyentes de alquilo inferior, R es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y Q nítro, ciano, hidrógeno, carbamilo, halógeno, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, NHAc en la que Ac es alcanoilo inferior o carbaloxi inferior, o  $\text{-NHCH=C(COOR}_4\text{)}_2$  en la que  $R_4$  es alquilo inferior, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado por;

a. reaccionar un compuesto de la formula II (en la presente) en la que  $R_1$  y  $R_2$  son cada una de ellas alquilo inferior, con malonamida para preparar un compuesto en el que R es hidrógeno y Q es carbamilo, ó


b. reaccionar o bien un compuesto de la formula II' o II (en la presente) con alfa-cianoacetamida, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son cada una de ellas alquilo inferior, para

preparar un compuesto en el que R es hidrógeno y Q es ciano.

si se desea, reaccionar un compuesto obtenido anteriormente o en cualquiera de las etapas siguientes en el que R es hidrógeno, con un agente alquilante de la formula  $R'-An$  en la que R' es alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y An es un anión de un ácido inorgánico fuerte o de un ácido sulfónico orgánico para preparar el compuesto correspondiente en el que R es R';

si se desea, parcialmente hidrolizar un compuesto obtenido en el que Q es ciano para obtener el compuesto correspondiente en el que Q es carbamilo o reaccionar un compuesto obtenido en el que Q es ciano con un ácido mineral acuoso para obtener un compuesto de la formula IV, si se desea, con calentamiento suficiente como para producir un compuesto de la formula I en el que Q es hidrógeno, y calentar un compuesto de la formula IV obtenido con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y de ácido nítrico concentrado para producir un compuesto de la fórmula I en el que Q es nitro o descarboxilar el mencionado compuesto de la formula IV para obtener un compuesto de la formula I en el que Q es hidrógeno;

si se desea, reaccionar un compuesto obtenido



en el que Q es carbamilo con un reactivo capaz de convertir el carbamilo a amino para preparar el compuesto correspondiente en el que Q es amino;

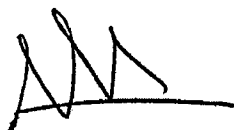
si se desea, reducir un compuesto obtenido en el que Q es nítrico, para obtener el compuesto correspondiente en el que Q es amino;

si se desea, reaccionar un compuesto obtenido en el que Q es hidrógeno con un halógeno para obtener el correspondiente compuesto en el que Q es halógeno;

si se desea, reaccionar un compuesto de la formula I en el que Q amino con un agente alcanoilante inferior o un agente carbalcoxilante inferior para preparar el compuesto correspondiente en el que Q es NHAc en la que Ac es alcanoil inferior o carbalcoxi inferior;

si se desea, reaccionar un compuesto obtenido en el que Q es halógeno con una alquilamina inferior para obtener un compuesto en el que Q es alquilamino inferior o con una dialquilamina inferior para obtener un compuesto en el que Q es dialquilamino inferior o en el que Q es dimetilamino reaccionando un compuesto en el que Q es amino con más del doble de exceso molar de formaldehído y de ácido fórmico;

si se desea, reaccionar un compuesto obtenido en el que Q es amino con  $R_3OCH=(COOR_4)$  en la que  $R_3$  es alquilo inferior, para preparar un compuesto en el que




Q es  $-\text{NHCH}=\text{C}(\text{COOR}_4)_2$ ; y

si se desea, convertir una base libre obtenida a una sal de adición de ácido del mismo.

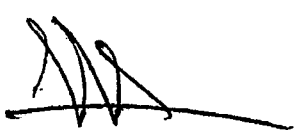
2.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, para preparar 3-amino-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, caracterizado en que como etapa final se reduce la 3-nitro-5-(4-piridinil)-2(1H)-piridinona, o se reacciona 1,2-dihidro-2-oxo-5-(4-piridinil)-nicotinamida con un reactivo capaz de convertir el carbamilo a amino.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizado en preparar un compuesto de la fórmula I, en el que R es hidrógeno y Q es carbamilo, reaccionando un compuesto de la fórmula II (en la presente) en la que  $R_1$  y  $R_2$  son cada una de ellas alquilo inferior con malonamida o preparando un compuesto de la fórmula I en la que R es hidrógeno y Q es ciano, ya sea con un compuesto de la fórmula II' o II (en la presente) con alfa-cianoacetamida, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son cada una de ellas alquilo inferior; y uno o más de las etapas opcionales de preparar un compuesto de la fórmula I en el que Q es carbamilo y R es hidrógeno hidrolizando parcialmente un compuesto de la fórmula I (en la presente) en la que Q es ciano y R es hidrógeno, preparar un compuesto



de la formula I en la que Q es amino y R es hidrógeno reaccionando un compuesto de la formula I en la que Q es carbamilo y R es hidrógeno, con un reactivo capaz de convertir el carbamilo a amino, preparar un compuesto de la formula I en la que Q es nitro y R hidrógeno calentando un compuesto de la formula IV (en la presente), en la que R es hidrógeno con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y de ácido nítrico concentrado, preparar un compuesto de la formula I en la que Q es amino reduciendo un compuesto de la formula I en la que Q es nitro, o preparando un compuesto de la formula I en la que R es alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y Q es nitro, reaccionando un compuesto de la formula I en la que R es hidrógeno y Q es nitro, con un agente alquilante de la formula  $R' \text{--} \text{An}$  en la que R' es alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y An es un anión de un ácido inorgánico fuerte o de un ácido sulfónico orgánico.

4.- Un procedimiento de acuerdo con la clausula 3, caracterizado por una o más de las etapas de preparar un compuesto de la formula I en la que Q es hidrógeno y R hidrógeno, calentando un compuesto de la formula IV o de la formula I en la que Q es ciano y R es hidrógeno con un ácido mineral acuoso; preparar un



compuesto de la formula I en la que Q es halógeno y R hidrógeno que comprende reaccionar un compuesto de la formula I en la que Q es hidrógeno y R es hidrógeno, con un halógeno; preparar un compuesto de la formula I en la que Q es NHAc en la que Ac es alcanilo inferior o carbalcoxi inferior y R es hidrógeno, reaccionando un compuesto de la formula I en la que Q es amino y R es hidrógeno, con un agente alcanoilante inferior o un agente carbalcoxilante inferior; preparar un compuesto de la formula I en la que Q es alquilamino inferior y R es hidrógeno, reaccionando un compuesto de la formula I en la que Q es halógeno y R es hidrógeno con una alquilamina inferior; preparar un compuesto de la formula I en la que Q es dialquilamino inferior y R es hidrógeno, reaccionando un compuesto de la formula I en la que Q es halógeno y R hidrógeno con una dialquilamina inferior, o para preparar un compuesto en el que Q es dimetilamino y R es hidrógeno, reaccionar un compuesto en el que Q es amino y R es hidrógeno con más del doble de exceso molar de cada uno de formaldehido y de ácido fórmico; o preparar un compuesto de la formula I en el que Q es  $\text{-NHCH=C(COOR}_4)_2$  y R es hidrógeno, reaccionando un compuesto de la formula I en la que Q es amino y R hidrógeno con  $\text{R}_3\text{OCH=C(COOR}_4)_2$ , en la que  $\text{R}_3$  es alquilo inferior.



5. UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2(1H)-PIRIDINO  
NAS.

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

Esta Memoria consta de ochenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. OCT. 1976

P.A.

Fernando de Elzaburu

Por Poder.

