

347 190

P.- 36.744

AA 2361 Spa/ih

Memoria descriptiva



15 ENE 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA

entidad / de nacionalidad sueca

con domicilio en Södertälje, Suecia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
INHIBIDORES DE LA MOVILIZACION DE LOS LIPIDOS DEL SUERO
EN ANIMALES" (Clase Internacional A61k C07d)

30.12.68.

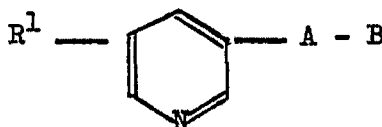


La presente invención se refiere a derivados de piridina para reducir la cantidad de lípidos en el suero que tienen también propiedades vasodilatadoras, a su preparación, y a preparados farmacéuticos que los contienen.

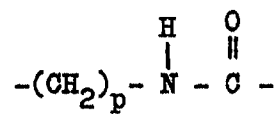
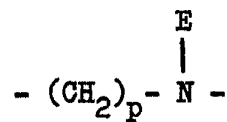
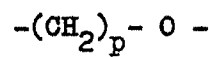
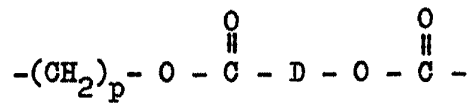
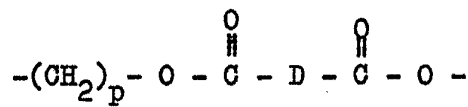
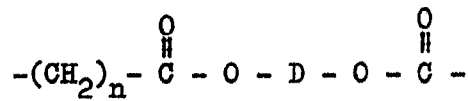
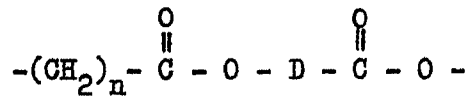
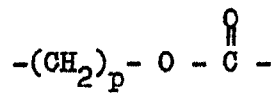
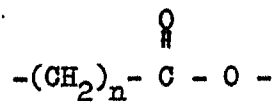
En vista de la acumulación de evidencia que indica que las concentraciones excesivas de lípidos en el suero están correlacionadas con mecanismos patógenos básicos y con síntomas de varias enfermedades, tales como enfermedades vasculares, diabetes mellitus e hipertiroidismo, durante el tratamiento de tales enfermedades es importante reducir la concentración de lípidos en el suero.

La reducción de la concentración de lípidos en el suero se puede obtener por inhibición de la movilización de lípidos, por ejemplo por disminución del desprendimiento neto de lípidos a la circulación, en forma de ácidos grasos libres, a partir de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo.

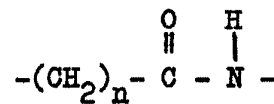
Se ha hallado ahora que los compuestos de fórmula general:



y sus sales terapéuticamente aceptables tienen propiedades vasodilatadoras, y son un valor particular para reducir las concentraciones excesivas de lípidos en el suero, en cuya fórmula, R^1 es hidrógeno, halógeno o NH_2 ; A es un radical elegido de la clase que consta de:



y

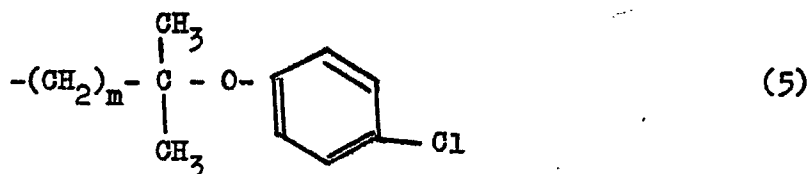
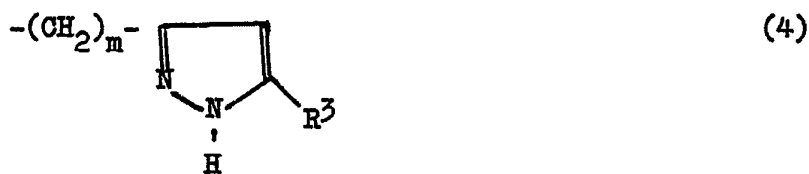
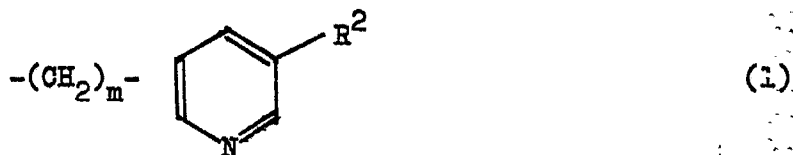


22.12.67.



5

B y E son miembros de la clase que consta de hidrógeno, grupos alcoholo rectilíneos, ramificados, saturados e insaturados que contienen como máximo 12 átomos de carbono, conteniendo el grupo de átomos -D-B 12 átomos de carbono como máximo, cuando B es alcoholo; cicloalcoholo, fenilalcoholo, alcoxi alcoholo, ariloxi alcoholo, amino alcoholo, alcoholo inferior-amino alcoholo, dialcoholo amino alcoholo,

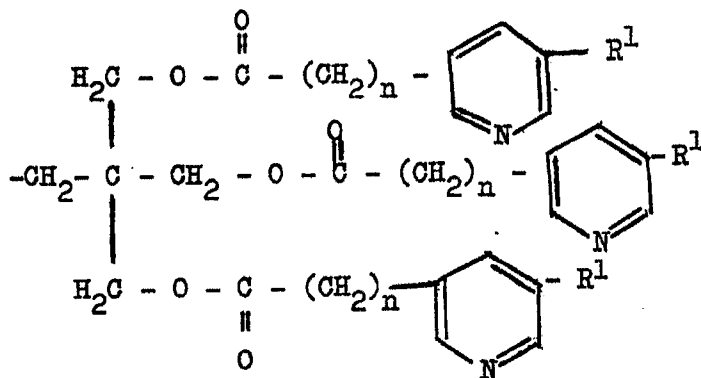
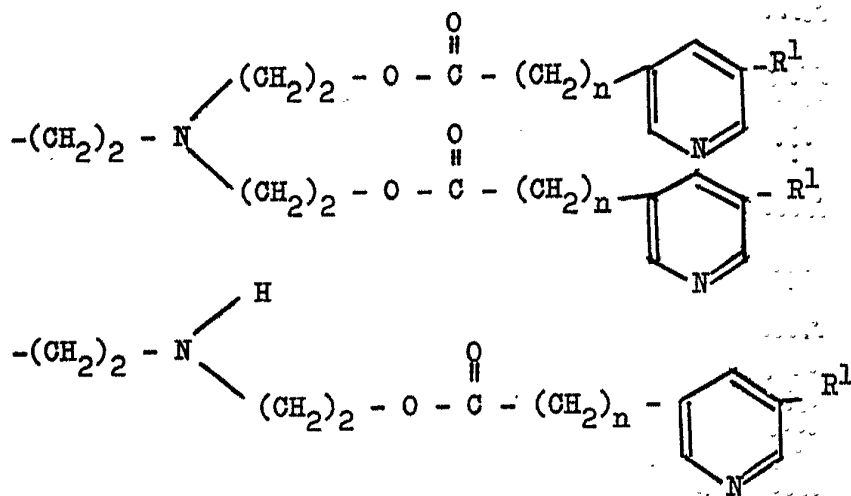


cuando A es $-(CH_2)_p-O-$, B puede ser también piranilo y, cuando A es $-(CH_2)_n-C-O-$, B también puede ser un miembro

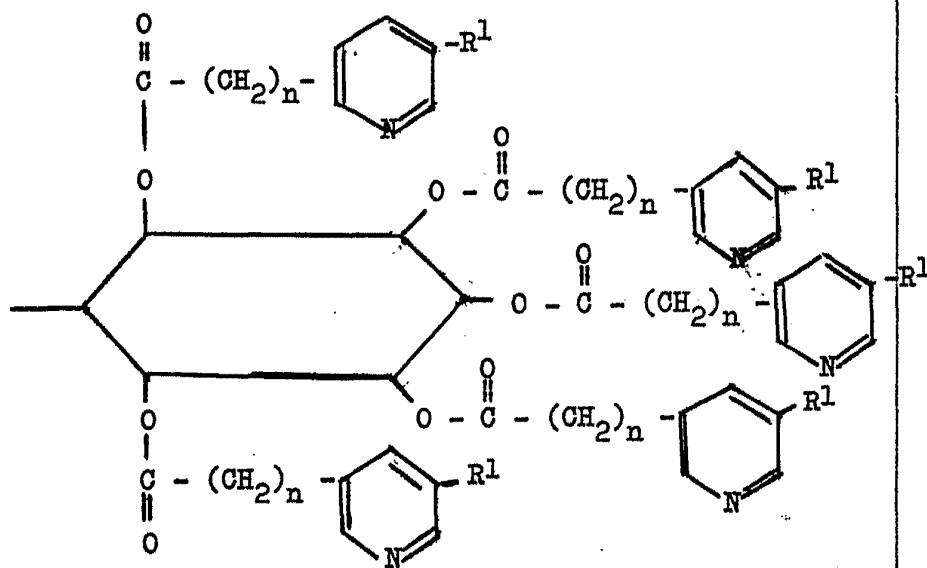
9
22.12.67.



del grupo que consta de:



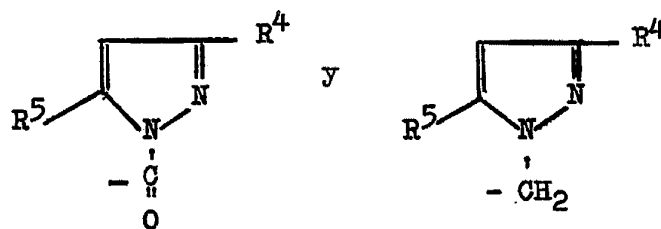
y



22.12.67.



no siendo B hidrógeno cuando A es $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-O-}$ y R^1 es H; no
 siendo B hidrógeno cuando A es $\text{-CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-O-}$ y R^1 es un miem-
 bro del grupo que consta de hidrógeno, halógeno y -NH_2 ;
 5 en las cuales fórmulas, n es un entero de 0 a 3 inclusive,
 siendo R^1 hidrógeno cuando n es 1; p es un entero de 1 a
 4 inclusive, siendo R^1 hidrógeno cuando p es 2; m es un
 entero de 0 a 4 inclusive, siendo m mayor que cero cuando
 B es un miembro de la clase que consta de los radicales
 10 (1) a (4) y está unido a A a través de un miembro del gru-
 po que consta de átomos de oxígeno y nitrógeno; R^2 es un
 miembro del grupo que consta de hidrógeno, halógeno y
 -NH_2 ; R^3 es un miembro del grupo que consta de hidrógeno,
 halógeno, -NH_2 , grupos alcohilo rectilíneos, ramificados,
 15 saturados e insaturados; D se elige de la clase que consta
 de grupos alcohileno rectilíneos, ramificados, satura-
 dos e insaturados, que contienen 6 átomos de carbono como
 máximo; el grupo de átomos -A-B puede ser también un miem-
 bro de la clase que consta de:



25 donde R^4 y R^5 se eligen de la clase que consta de grupos
 alcohilo rectilíneos, ramificados, saturados e insatura-
 dos, y grupos hidroxialcohilo y carboxialcohilo.

Se reconoce en la técnica que la expresión
 "sal terapéuticamente aceptable" designa una sal de adición
 de ácido que es fisiológicamente inocua cuando es adminis-

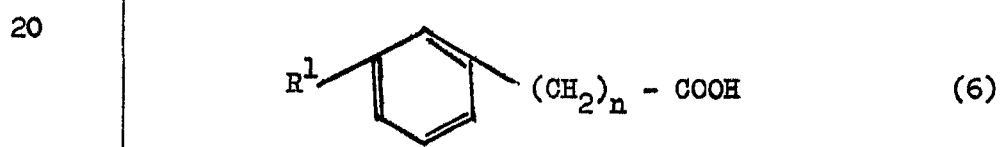


trada en dosis y a intervalos (por ejemplo frecuencia de administración) que sean eficaces para el uso terapéutico indicado del compuesto de que procede. Entre las sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables típicas se incluyen, sin estar limitadas a ellas, las sales de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, láctico, levulínico, cítrico, fumárico, maleico, succínico, tartárico y benzoico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, y ácido sulfámico.

La presente invención proporciona además procedimientos para preparar los compuestos antes mencionados.

Los compuestos usados como materiales de partida en los diferentes procedimientos se pueden preparar según métodos conocidos.

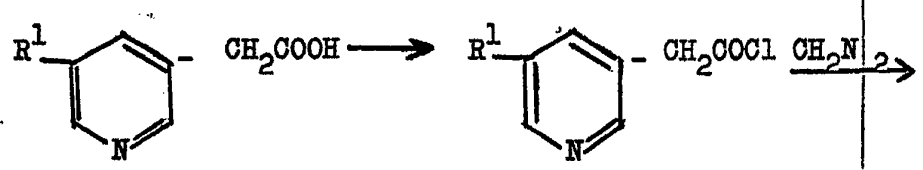
a) Los compuestos de fórmula:

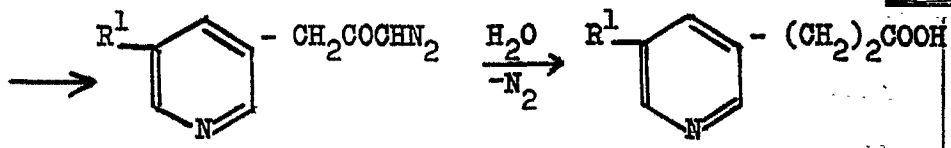


donde n es uno de los enteros 0, 2 y 3, y R¹ es hidrógeno, halógeno o -NH₂, siendo R¹ halógeno cuando n es 0, se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción:

1) Método de Arndt-Eistert:

22.12.67.

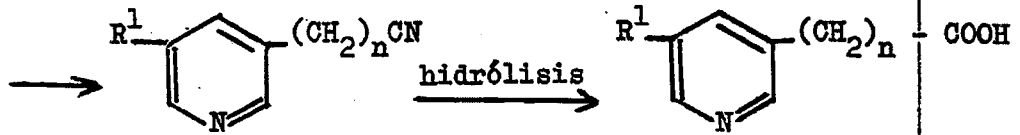
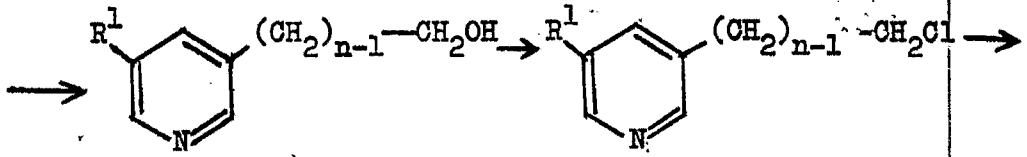
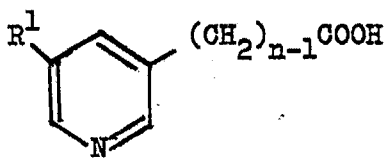




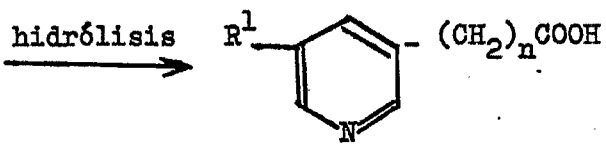
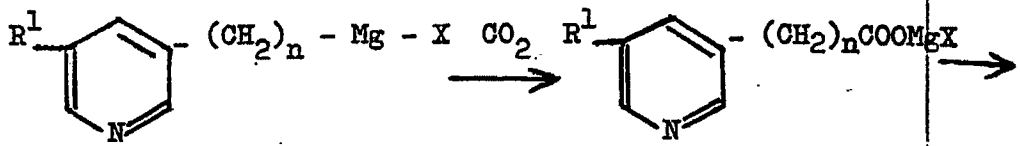
5

Los homólogos se preparan de forma análoga.

2) Preparación por el método general:



3) Preparación por carbonatación de reactivos de Grignard (X es halógeno):



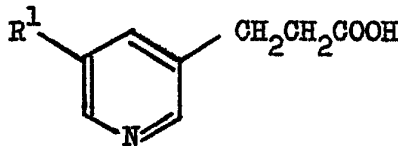
4) Preparación por oxidación del alcohol o aldehído correspondiente.

6

22.12.67.

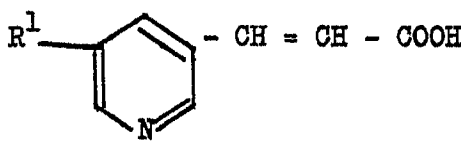


Un método específico para preparar:



5

es la reducción del ácido 3-acrílico correspondiente:



10

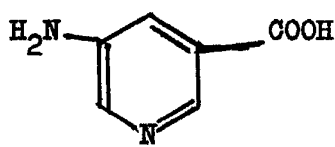
El ácido piridinoacrílico se puede preparar por condensación de 3-piridinocarboxaldehído 5-sustituído con ácido malónico, o bien (por las condensaciones similares de Perkin y Claisen) con anhídrido acético y acetato de etilo. La reducción del ácido 3-piridinoacrílico 5-sustituído se puede efectuar por hidrogenación catalítica, o usando diversos agentes reductores, tal como una mezcla de fósforo rojo y ácido yodhídrico. El método preferido es la condensación de ácido malónico con 3-piridinocarboxaldehído 5-sustituído, y reducción del ácido acrílico.

15

20

Los compuestos de fórmula (6), donde R¹ es fluoro o cloro y n es 0, se pueden preparar también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

25



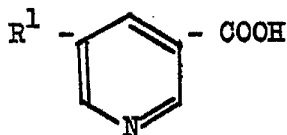
con nitrilo sódico y: (1) cloruro cúprico en solución en ácido clorhídrico, preferiblemente en presencia de peque-

30
22.12.67.



5
 10
 15
 20
 25
 30
 22.12.67.

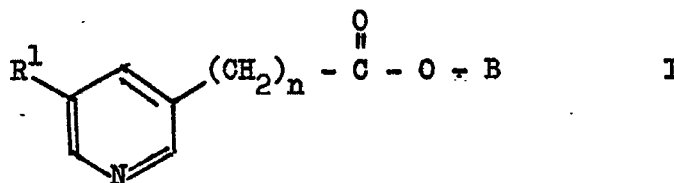
ñas cantidades de cloruro cuproso, o (2) ácido fluobórico en solución acuosa, y calentando la sal fluoborato así formada, hasta formación de un compuesto de fórmula:



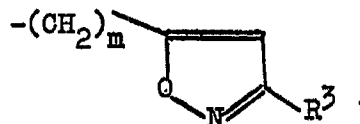
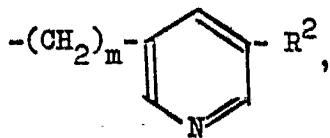
donde R^1 es un átomo de fluor o cloro.

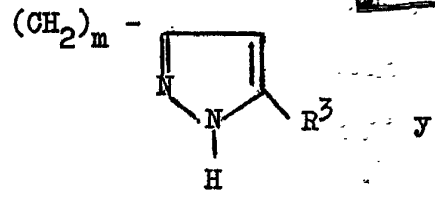
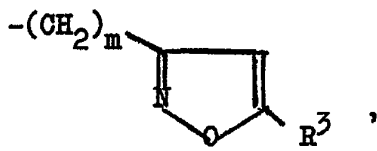
Preferiblemente, la reacción del ácido aminonicotínico se efectúa en solución en agua fría, que también contiene tetrahidrofurano.

b) Los compuestos de fórmula:

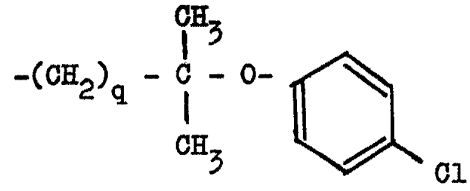


donde R^1 tiene el significado especificado en a); particularmente, R^1 puede ser hidrógeno, o bien, siempre que n sea 0, un átomo de hidrógeno o fluor; n es un entero de 0 a 3 inclusive, siendo R^1 hidrógeno cuando n es 1; y B es un miembro de la clase que consta de grupos alcohilo rectilíneos, ramificados, saturados e insaturados que contienen 12 átomos de carbono como máximo, cicloalcohilo, fenilalcohilo, alcohiloxialcohilo, ariloxialcohilo, aminoalcohilo, alcohilo inferior-aminoalcohilo, dialcohilaminoalcohilo,





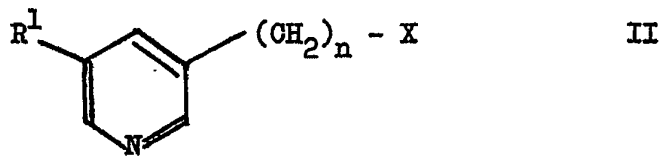
5



10

no siendo B etilo cuando n es 0 y R¹ es H; donde q es un entero de 0 a 4 inclusive, m es un entero de 1 a 4 inclusive, R² es hidrógeno, halógeno o -NH₂, y R³ es hidrógeno, halógeno, -NH₂ o un grupo alcohilo que puede ser rectilíneo, ramificado, saturado o insaturado, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20

con un compuesto de fórmula:



25

donde R¹, n y B tienen el significado antes especificado, Y es halógeno o un grupo hidroxilo, y X es carboxilo, un grupo carboxilato metálico o un grupo carboxilo activado, en cuyo caso el compuesto de fórmula II es un cloruro de ácido, un éster alcohílico, un anhídrido de ácido o un anhídrido mixto con ácidos alcoxi fórmicos o ácidos carboxílicos, ésteres sulfónicos o inorgánicos, o derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y una

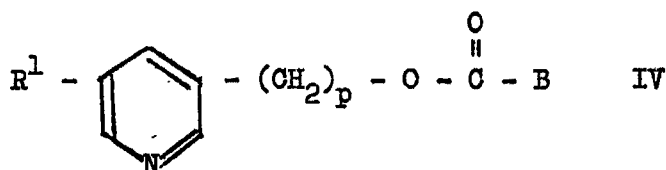
30
22.12.67.



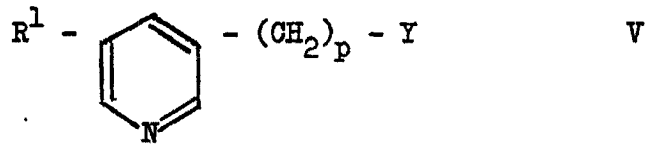
carbodiimida, o compuestos de función similar tales como N,N¹-carbonildiimidazol o 3¹-sulfonato de N-etil-5-fenilsoxazolio, siendo X un grupo carboxilato metálico cuando Y es halógeno, tras lo cual el compuesto de fórmula I así
 5 obtenido, si es necesario, es transformado en sal terapéu-
 ticamente aceptable, por reacción con el ácido apropiado.

La reacción se puede efectuar en presencia de disolventes orgánicos acuosos o anhidros, tales como cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno y tolueno, o sin disolvente. Particularmente, cuando X representa un grupo carboxilo e Y es un grupo hidroxilo, se
 10 puede usar un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, o sales de fuerza ácida entre grande e
 15 intermedia, incluyendo incluso intercambiadores de iones saturados de iones hidrógeno. En este caso, para obtener un equilibrio más favorable, el agua formada durante la reacción puede ser eliminada de la mezcla de reacción por destilación azeotrópica, o captada por agentes de secado
 20 tales como sulfato cúprico o de manganeso anhidros, y tamices moleculares. Cuando el compuesto de fórmula II es un haluro de ácido, el haluro de hidrógeno liberado puede ser neutralizado, y la reacción catalizada por una base tal como piridina y trietilamina.

25 c) Los compuestos de fórmula:



30 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



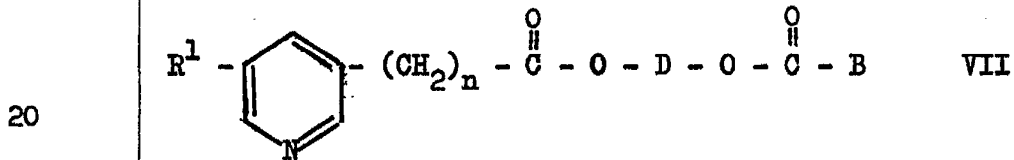
5 con un compuesto de fórmula:



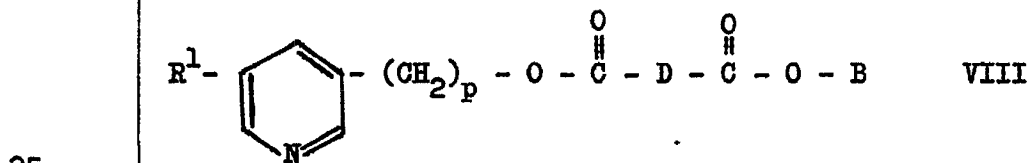
10 donde p es un entero de 1 a 4 inclusive, R^1 , B, X e Y tienen el significado especificado en b), incluyendo en B el etilo; siendo R^1 hidrógeno cuando p es 2; particularmente, R^1 puede ser un átomo de fluor o cloro. Las condiciones de reacción son las mismas que en b). Los compuestos de fórmula IV así obtenidos son transformados, si es necesario, en sal terapéuticamente aceptable, por reacción con el ácido apropiado.

15

d) Los diésteres de piridina de fórmulas generales:

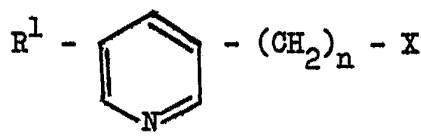


y



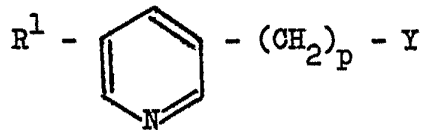
donde n, p, R^1 , D y B tienen el significado antes especificado, excluyéndose de B el hidrógeno y siendo R^1 hidrógeno cuando n es 1 o cuando p es 2, se preparan haciendo reaccionar:

22.12.67.



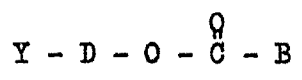
o respectivamente:

5



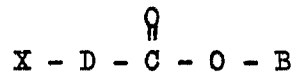
con compuestos de fórmulas:

10



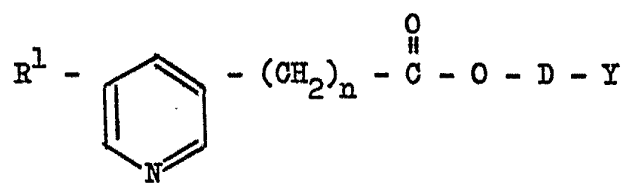
o respectivamente:

15



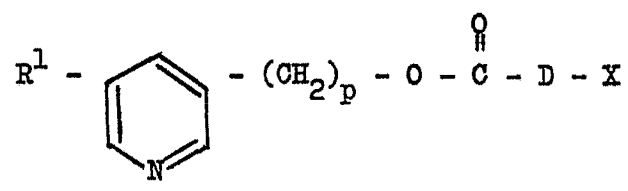
o haciendo reaccionar compuestos de fórmula:

20

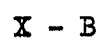


o respectivamente:

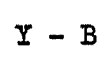
25



con compuestos de fórmula:



o respectivamente:



30
22.12.67.

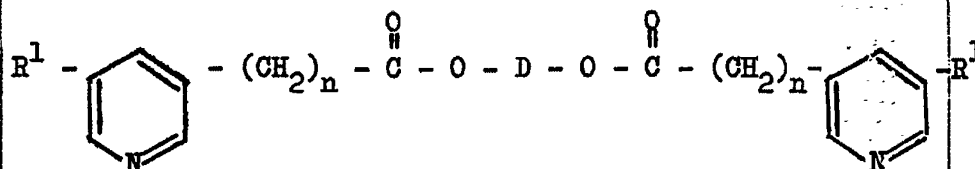


donde X e Y tienen el significado especificado en b). Las condiciones de reacción son las mismas que en b). Si E es un grupo aminoalcohilo o alcoholaminoalcohilo, se puede aumentar el rendimiento protegiendo al grupo amino.

5

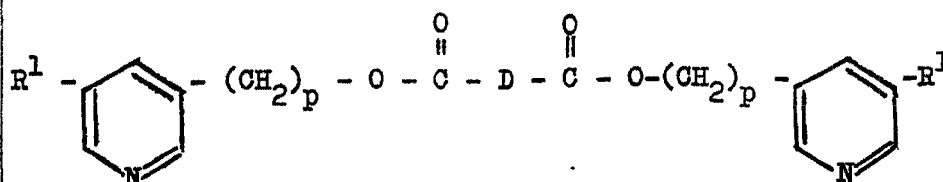
En el caso de que los compuestos de fórmulas VII y VIII sean:

10



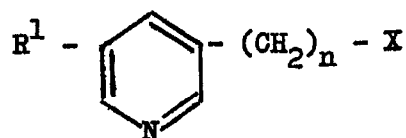
o respectivamente:

15



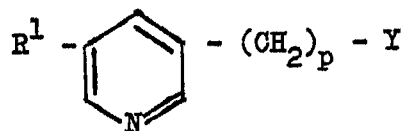
se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas:

20



o respectivamente:

25



con compuestos de las fórmulas:



30
22.12.67.



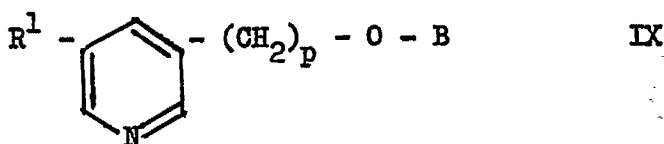
o respectivamente



donde X e Y tienen el significado antes especificado. Las condiciones de reacción son las mismas que en b).

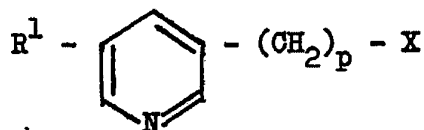
5

e) Los compuestos de fórmula:



10

se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



15

con un compuesto de fórmula:



donde p es un entero de 1 a 4 inclusive, R^1 y B tienen el significado antes especificado, excluyéndose de B el hidrógeno, y siendo R^1 hidrógeno cuando p es 2; particularmente, R^1 puede ser un átomo de hidrógeno, fluor o cloro; X e Y se eligen del grupo que consta de hidroxilo, grupos óxido metálico y halógeno; siendo X diferente de Y cuando X e Y se eligen del grupo que consta de grupos halógeno y óxido metálico.

25

Cuando tanto X como Y son grupos hidroxilo, se puede usar un agente deshidratante, tal como ácido sulfúrico o alúmina, a temperaturas mayores. Cuando Y es un átomo de halógeno y X es un grupo óxido metálico, la reac

30

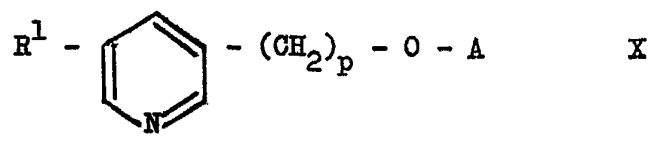
22.12.67.



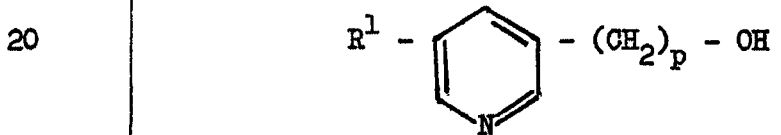
5 ción se efectúa preferiblemente en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano y benceno, o el alcohol correspondiente al alcoholato metálico. En este último caso, el alcoholato metálico en el alcohol disolvente se podría obtener disolviendo una cantidad adecuada del metal, por ejemplo sodio, en un exceso de alcohol.

El compuesto de fórmula IX así obtenido se transforma, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable, por reacción con el ácido apropiado.

10 Los éteres de fórmula:



15 donde p y R¹ tienen el significado antes especificado, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2, y A es un grupo alcohilo o piranilo, se pueden preparar añadiendo de forma conocida un alcohol de fórmula:



25 al doble enlace carbono-carbono de un alqueno o dihidropirano, preferiblemente en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico.

30 Cuando se hace reaccionar el alcohol con dihidropirano, la reacción se puede efectuar en ausencia o presencia de disolventes tales como éter, tetrahidrofurano, benceno o un exceso de dihidropirano, preferiblemente en presencia de catalizadores ácidos tales como áci-

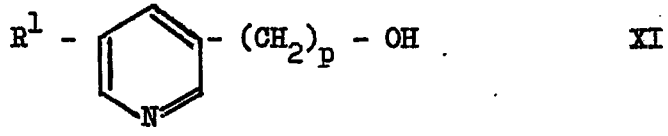
22.12.67.



dos minerales, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico o intercambiadores de iones saturados de iones hidrógeno.

f) Para preparar compuestos de fórmula:

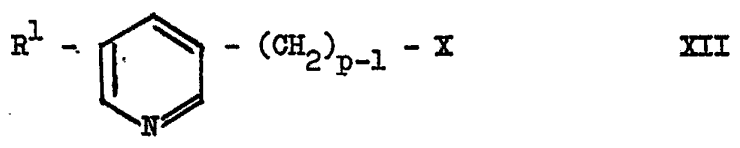
5



10

donde p es un entero de 1 a 4 inclusive; particularmente p puede ser 1; y R¹ es hidrógeno, halógeno o -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2; particularmente R¹ puede ser un átomo de fluor, cloro o bromo; un compuesto de fórmula general:

15



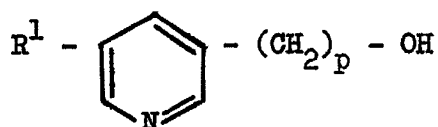
20

o una sal del mismo, donde R¹ y p tienen el significado antes especificado; particularmente R¹ puede ser un átomo de fluor, cloro o bromo; y X es un grupo formilo, carboxilo, clorocarbonilo, alcóxicarbonilo, tioléster

25

($\text{C}(=\text{O})\text{-S-}$ alcoholo) o ciano, es reducido por métodos de los que se sabe que son aplicables a la reducción de los análogos no sustituidos, por ejemplo hidrogenación catalítica y reducción mediante un hidruro metálico complejo, hasta la formación de un compuesto de fórmula general:

22.12.67.

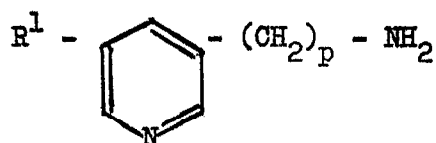


XI

5 y cuando se requiere una sal terapéuticamente aceptable se hace reaccionar el compuesto de fórmula XI con el ácido apropiado.

10 Según una realización preferida, un compuesto de fórmula XII, donde $p = 1$, R^1 es fluor, cloro o bromo, particularmente R^1 es fluor, y X es un grupo alcoxicarbonylo de 5 átomos de carbono como máximo, es reducido mediante hidruros metálicos complejos, tales como borohidruro sódico o potásico, e hidruro de litio y aluminio. En los casos en que se use como agente reductor borohidruro sódico o potásico, la reacción se puede efectuar en disolventes tales como metanol, etanol, agua, o mezclas de ellos. Cuando se usa hidruro de litio y aluminio como agente reductor, la reacción se efectúa preferiblemente en disolventes inertes tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.

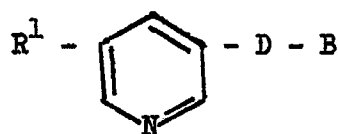
20 También se pueden preparar compuestos de fórmula XI tratando una amina de fórmula:



25 con un nitrito tal como nitrito sódico, en solución acuosa, bajo condiciones tales que el compuesto intermedio de diazonio se descomponga y reaccione con agua, formando un alcohol.

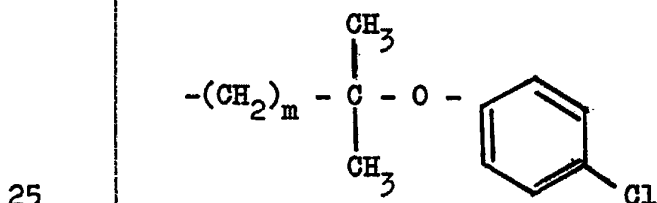
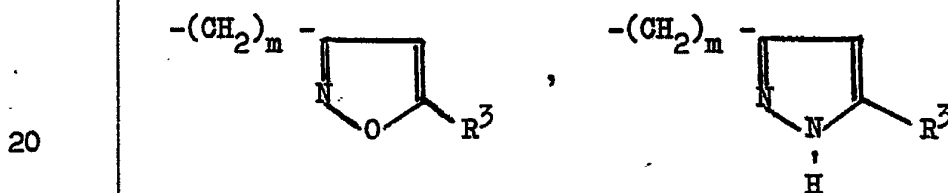
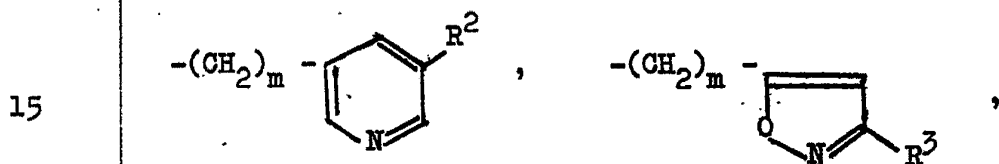
30
22.12.67.

g) Los compuestos de fórmula:



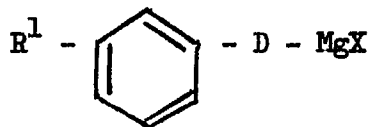
5 donde R^1 es hidrógeno, halógeno o $-\text{NH}_2$, D es un grupo alcohileno rectilíneo, ramificado, saturado o insaturado, que contiene 6 átomos de carbono como máximo, y B es un miembro de la clase que consta de hidrógeno y grupos alcohilo rectilíneos, ramificados, saturados e insaturados; conteniendo el grupo -D-B 12 átomos de carbono como máximo cuando B es alcohilo; cicloalcohilo, fenilalcohilo, alcohiloxialcohilo, ariloxialcohilo, aminoalcohilo, alcohilo inferior-aminoalcohilo, dialcohilaminoalcohilo,

10



donde R^2 y R^3 tienen el significado antes especificado, y m es un entero de 0 a 4 inclusive, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

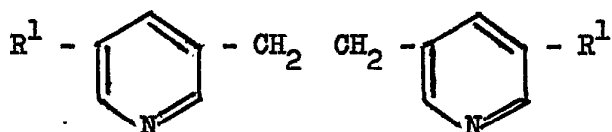
22.12.67.



5 donde R^1 y D tienen el significado antes especificado, y X es halógeno, con un compuesto que contenga un grupo carbonilo, y reduciendo el alcohol obtenido, por métodos de los que se sepa que son aplicables a compuestos análogos. Si el grupo hidroxilo no está en la posición alfa con respecto a un anillo de piridina, la reducción se efectúa después de reemplazar el grupo hidroxilo por un átomo de halógeno, tal como cloro, de forma conocida.

10

Los compuestos de fórmula:

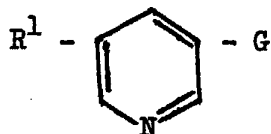


15

donde R^1 es hidrógeno o halógeno, se preparan por condensación de dos piridinoaldehidos, de forma análoga a la condensación de la benzoina, y reducción total del producto.

20

Los compuestos de fórmula:



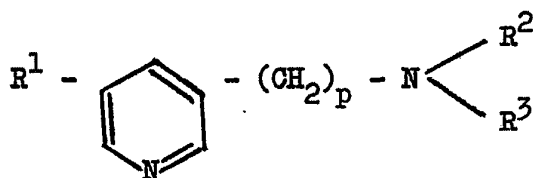
25

donde R^1 es hidrógeno, halógeno o $-\text{NH}_2$, y G es un grupo alcohol, se pueden preparar por reducción del haluro correspondiente, o reducción del alcohol en los casos en que G sea un grupo hidroximetilo.

30

22.12.67.

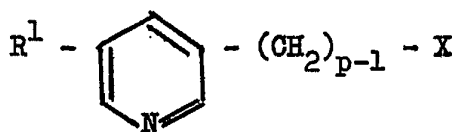
h) Los compuestos de fórmula:



XIV

5 donde R^1 es halógeno o $-\text{NH}_2$, y p es un entero de 1 a 4 inclusive, y R^2 y R^3 son hidrógeno o grupos alcohilo, que pueden ser rectilíneos, ramificados, saturados o insaturados, se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula:

10



15 donde p y R^1 tienen el significado antes especificado, y

15

X es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{C}-\text{N} \begin{matrix} / R^2 \\ \backslash R^3 \end{matrix} \end{matrix}$, $-\text{CHO}$ o $-\text{CN}$. La reducción se efectúa por

hidrogenación catalítica en presencia de una amina de fórmula

20

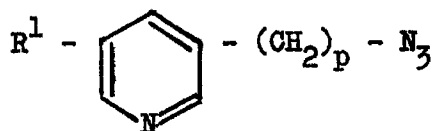
$\begin{matrix} R^2 \\ / \\ \text{N}-\text{H} \\ \backslash \\ R^3 \end{matrix}$ cuando X es $-\text{CHO}$; R^2 y R^3 son hidrógeno

cuando X es $-\text{CN}$. La reducción se puede efectuar mediante hidrogenación catalítica o usando un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio cuando X no es $-\text{CHO}$.

25

Los compuestos de fórmula XIV en los que R^2 y R^3 son hidrógeno se pueden preparar también por reducción del compuesto:

22.12.67.



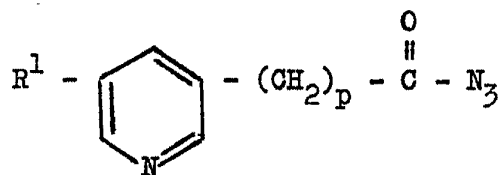
5 Cuando se reduce un grupo ciano o azido, la reducción se puede efectuar por hidrogenación en presencia de catalizadores tales como rodio, paladio, platino o níquel Raney, preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico o amoníaco, en disolventes adecuados tales como metanol y etanol secos o acuosos.

10 Cuando X es $-\text{CO}-\text{NR}^2\text{R}^3$, la reducción se efectúa preferiblemente mediante hidruro de litio y aluminio, en disolventes inertes tales como éter dietílico o tetrahidrofurano.

15 Los compuestos de fórmula XIV en los que R^2 y R^3 son hidrógeno se pueden preparar también por reducción de la oxima o hidrazona correspondientes. La oxima se puede reducir mediante cinc y ácido acético. La reducción se puede efectuar también mediante hidrogenación catalítica. También se pueden preparar aminas primarias haciendo reaccionar la amida correspondiente con NaOX , en la cual X es un átomo de cloro o bromo (redistribución o transposición de Hoffmann); haciendo reaccionar el ácido carboxílico correspondiente con HN_3 , según Schmidt; y por redistribución de un compuesto de fórmula:

20

25



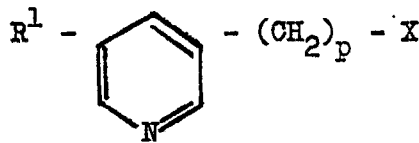
30 según Curtius.

22.12.67.

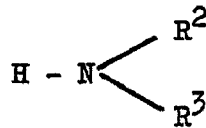


Otros métodos para preparar compuestos de fórmula XIV, en los que R² y R³ son hidrógeno, son la hidrólisis, o preferiblemente hidrazinólisis, de una imida correspondiente, tal como ftalimida. La hidrólisis se puede efectuar en presencia de ácidos o bases, y la hidrazinólisis se puede efectuar en presencia de hidrazina.

Los compuestos de fórmula XIV se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



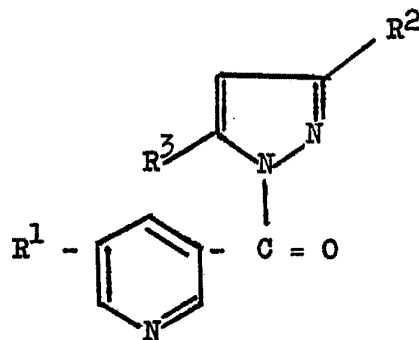
con una amina de fórmula:



donde p, R¹, R² y R³ tienen el significado antes especificado.

Si es necesario, los compuestos de fórmula XIV se transforman en sales terapéuticamente aceptables, por reacción con el ácido apropiado.

1) Los compuestos de fórmula:



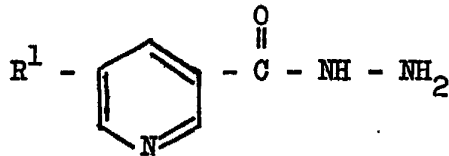
XV

30
22.12.67.



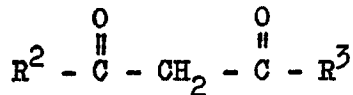
donde R^1 es hidrógeno, halógeno o $-NH_2$, R^2 y R^3 son grupos alcohol rectilíneos, ramificados, saturados o insaturados, hidroxialcohol o carboxialcohol, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

5



con un compuesto de fórmula:

10

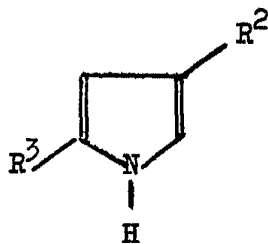


donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado antes especificado. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de disolventes tales como etanol o isopropanol, y se puede usar como catalizador un ácido tal como ácido clorhídrico.

15

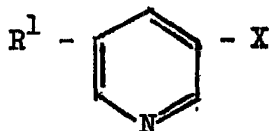
Otro método para preparar compuestos de fórmula XV consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

20



25

con un compuesto de fórmula:



30

donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado antes especificado.

22.12.67.

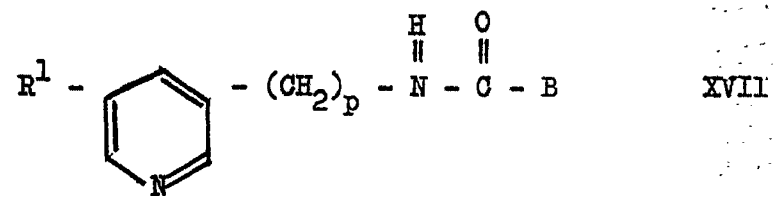


1000

do, y X es un miembro de la clase que consta de grupos
 carboxilo activados, tales como haluro de ácido, éster
 alcohólico, anhídrido de ácido, anhídrido mixto con éste-
 res fórmicos o ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos o
 inorgánicos, o derivados obtenidos por reacción entre un
 ácido carboxílico y una carbodiimida, o compuestos de fun-
 ción similar, tales como N,N¹-carbonildiimidazol o 3'-sul-
 fonato de N-etil-5-fenilisoaxazolio.

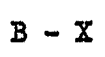
j) Los compuestos de fórmula general:

10



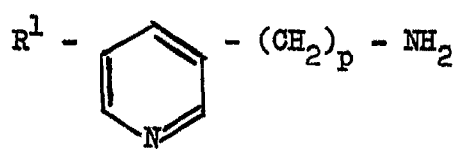
donde n, R¹ y B tienen el significado especificado en b),
 incluyéndose en B el etilo, siendo m un entero de 0 a 4
 inclusive, y p es un entero de 1 a 4 inclusive, siendo R¹
 hidrógeno cuando p es 2, se preparan haciendo reaccionar
 un compuesto de fórmula:

20



con un compuesto de fórmula:

25



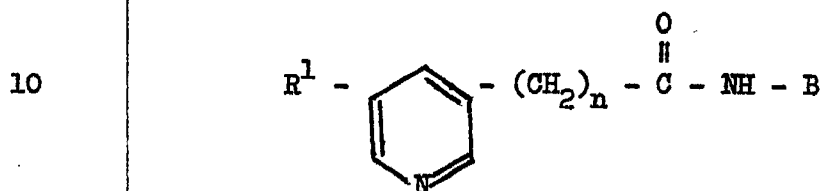
en las cuales fórmulas R¹, B y p tienen el significado an-
 tes especificado, y X es un grupo carboxilo activado, tal
 como un haluro de ácido, éster alcohólico, anhídrido de
 ácido, anhídrido mixto con ácidos alcoxi fórmicos o áci-

30
 22.12.67.

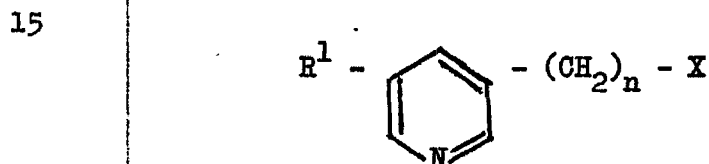


dos carboxílicos, ácidos sulfónicos o inorgánicos, o derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y una carbodiimida, o compuestos de función similar, tales como N,N¹-carbonildiimidazol o 3'-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolio. El compuesto de fórmula XVII así obtenido es transformado, si es necesario, en sal terapéuticamente aceptable, por reacción con el ácido apropiado.

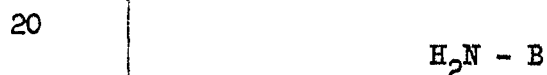
Los compuestos de fórmula:



se preparan de forma similar, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



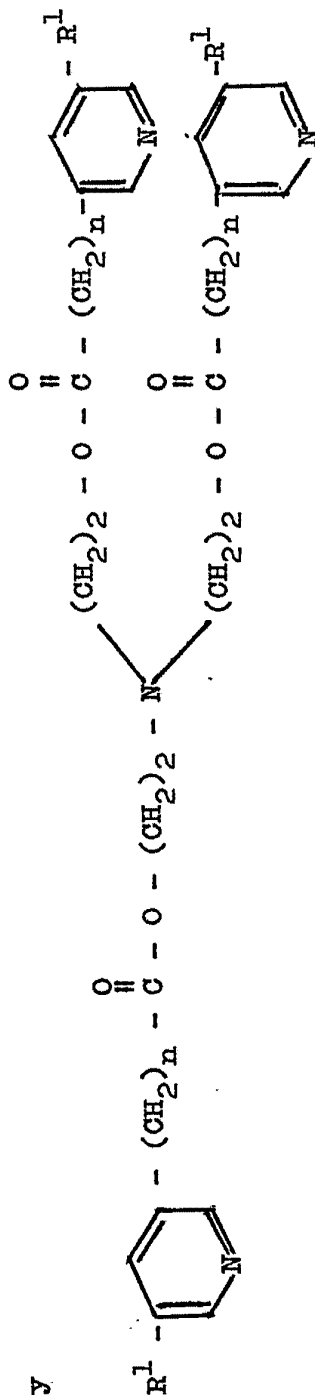
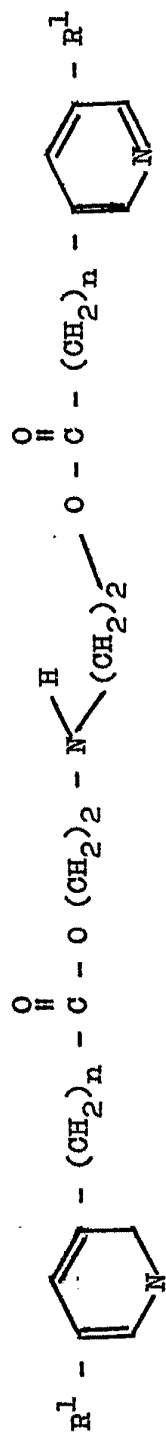
con un compuesto de fórmula:



donde n, R¹, B y X tienen el significado especificado en j), excluyendo de m el 0.

k) Los compuestos de fórmula:

22.12.67.

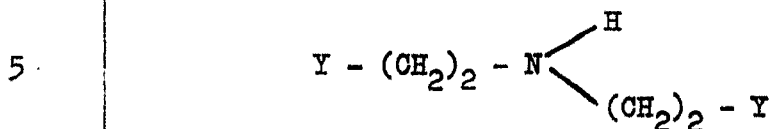


19

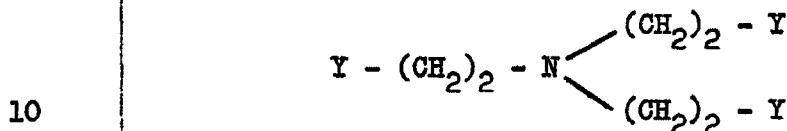




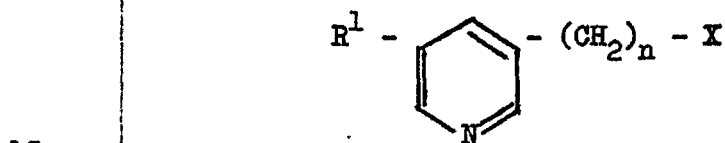
donde n y R^1 tienen el significado especificado en b),
siendo R^1 hidrógeno cuando n es 1, se preparan haciendo
reaccionar compuestos de fórmula:



o respectivamente:

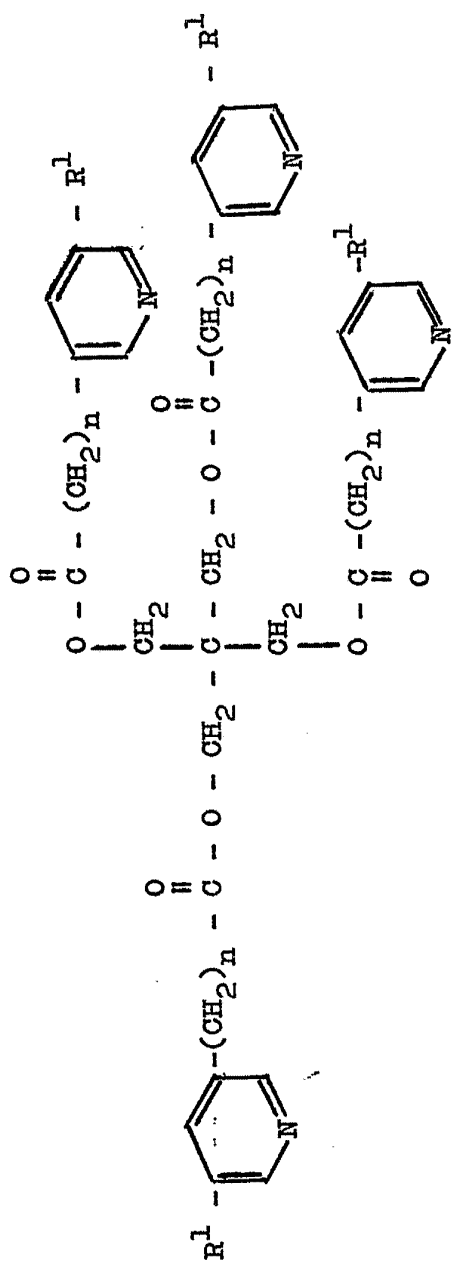


con un compuesto de fórmula:



20 donde X e Y tienen el significado especificado en b). Ven-
tajosamente, el átomo de hidrógeno unido al nitrógeno en
la dietanolamina puede ser protegido durante la reacción,
para aumentar el rendimiento. Las condiciones de reacción
son las mismas que en b).

1) Los compuestos de fórmula:

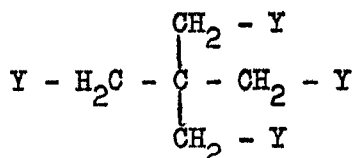


22.12.67.



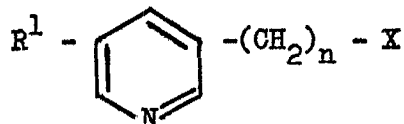
donde n y R^1 tienen el significado especificado en b),
siendo R^1 hidrógeno cuando n es 1, se preparan haciendo
reaccionar:

5



con:

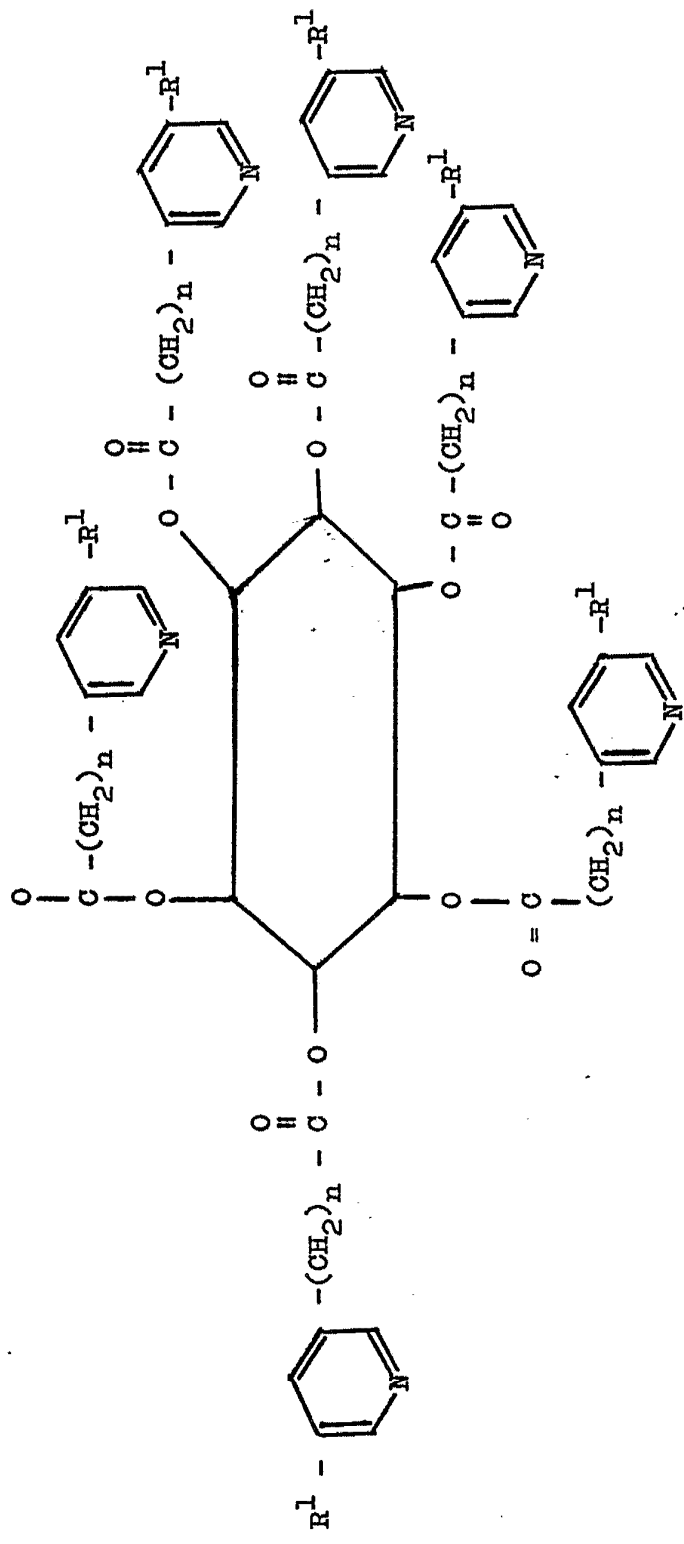
10



15

donde X e Y tienen el significado especificado en b). Las
condiciones de reacción son iguales que en b).

m) Los compuestos de fórmula:

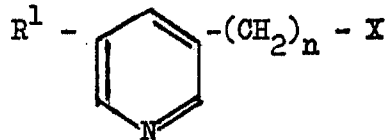


22.12.67.



donde R^1 y n tienen el significado especificado en b); se preparan haciendo reaccionar meso-inosita, o un estereoisómero de ella, con:

5



en la cual fórmula X tiene el significado especificado en j).

10

Los siguientes ejemplos ilustran a la invención.

Ejemplo 1.- Preparación de ácido 5-fluoronicotínico

15

Se enfrió en un baño de hielo-sal una mezcla de ácido 5-aminonicotínico (108 g) en 700 ml de ácido fluobórico (48-50% en peso/peso), 530 ml de tetrahidrofurano y 350 ml de agua, y se añadió con agitación nitrito sódico (71 g) en solución acuosa saturada, a tal velocidad que la temperatura fuese menor de 3°C. Se añadieron 350 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla fue agitada durante 1 hora a de -5 a -10°C. El precipitado formado fue separado por filtración y lavado concienzudamente con etanol frío, éter frío y éter de petróleo, hasta que fue casi incoloro. Esta sal fluoborato fue transferida a un matraz grande, provisto de agitador y dos condensadores de reflujo, y con aproximadamente 500 ml de ligroína seca (p. eb. aproximadamente 100°C), y el matraz fue calentado suavemente con llama abierta, en un punto. Empezó una reacción exotérmica que pronto se extendió a toda la masa de la sal. La descomposición se completó tratando a reflujo durante 30 min. La fase de ligroína fue decantada, y el producto ama

20

25

30

22.12.67.



rillo fue lavado con éter. El producto fue disuelto en bi-
 carbonato sódico acuoso diluído, y reprecipitado con áci-
 do clorhídrico acuoso diluído. El precipitado fue lavado
 con agua y secado, dando 67 g de un producto débilmente
 amarillo. Este producto puede ser purificado por recrista-
 lización, tratamiento con carbono activo y sublimación
 final, dando un producto incoloro, p. f. igual a 1942C.
 También se estableció su identidad por espectroscopia in-
 frarroja.

5

10

Ejemplo 2.- Preparación de ácido 5-cloronicotínico

Se disolvió ácido 5-aminonicotínico (93 g) en
 una solución caliente de 370 ml de ácido clorhídrico con-
 centrado en 100 ml de agua. La solución fue enfriada has-
 ta +5°C, y la suspensión resultante fue agitada mientras
 se añadía una solución de nitrito sódico (52 g) en 70 ml
 de agua, durante un período de 1 hora y a una temperatura
 no mayor de +8°C. La mezcla fue agitada durante 15 min, y
 luego se añadieron 450 ml de una solución acuosa de ácido
 clorhídrico al 10% (peso/peso). La mezcla fría fue añadi-
 da durante 30 min a una solución agitada de cloruro cúpri-
 co (140 g) y cloruro cuproso (0,69 g) en 1850 ml de ácido
 clorhídrico acuoso al 10% (peso/peso), mantenida a 60°C.
 La mezcla fue agitada durante 10 min, y enfriada luego
 hasta 10°C. A esta temperatura, se añadió sulfuro sódico
 (231 g, con 9 moléculas de agua de cristalización). El pre-
 cipitado fue separado por filtración, y el filtrado fue
 tratado con hidróxido amónico acuoso concentrado (hasta
 pH de 2,5 a 3), para precipitar el producto. El producto
 crudo fue separado por filtración y disuelto inmediatamen-
 te en 3 litros de agua. La solución fue tratada con carbo

15

20

25

30

22.12.67.



no activo, filtrada, y se dejó cristalizar el producto. Se obtuvieron 60 g de producto, con p.f. de 165 a 166°C. Una nueva recristalización elevó el punto de fusión hasta de 167 a 168°C.

5 Ejemplo 3.- Preparación de tabletas que contienen ácido 5-fluoronicotínico

Se mezclaron 100 g de ácido 5-fluoronicotínico con 50 g de lactosa y 45 g de almidón de patata, y se humedeció con una pasta de almidón preparada con 5 g de almidón de patata y agua destilada, tras lo cual se granuló la mezcla a través de un tamiz. El granulado fue secado y tamizado, tras lo cual se mezclaron con él 2 g de estearato de magnesio. Finalmente, la mezcla fue comprimida en forma de tabletas, que pesaban 202 mg cada una.

15 Ejemplo 4.- 5-fluoronicotinato de pirazol-3-metilo

Se añadieron 30 ml de trietilamina, durante 1,75 horas, a una mezcla, agitada y a reflujo, de 3-pirazolmetanol (2,95 g), clorhidrato del cloruro de ácido 5-fluoronicotínico (4/3 de equivalente) y 8 ml de hidrocloruro-éter dietílico el 30% en peso/peso, en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se siguió tratando a reflujo la mezcla agitada, durante 4,5 horas, y luego se separó por filtración el clorhidrato precipitado, que fue lavado con 300 ml de éter dietílico. El filtrado fue lavado con tres porciones de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido por una porción de agua, y fue secado sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y evaporación del disolvente dieron 6,8 g de aceite, que cristalizó por enfriamiento. Tras repetidas recristalizaciones con éter isopropílico, el producto fundió a de 88,0 a 91,5°C. La

30
22.12.67.



estructura fue confirmada por espectroscopia infrarroja y de resonancia magnética nuclear.

5 De forma análoga, se preparó también el éster siguiente: 5-fluoronicotinato de 5-metilpirazol-3-metilo; rendimiento, 70%; p.f., 77°C. La estructura fue confirmada por espectroscopia infrarroja y de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 5.- Ester etílico del ácido 5-fluoronicotínico

10 Se trató a reflujo ácido 5-fluoronicotínico (43,6 g) durante 4 horas, con 550 ml de cloruro de tionilo. Se evaporó el exceso de cloruro de tionilo. Se añadieron lentamente al clorhidrato de cloruro de ácido, así obtenido, 420 ml de etanol absoluto, a temperatura ambiente. La mezcla, que pronto se hizo homogénea, fue tratada a reflujo durante 2,5 horas. Se evaporó el exceso de etanol, y el residuo sólido fue tratado con un exceso de solución saturada de carbonato ácido sódico, para liberar la forma básica del producto. La mezcla obtenida fue sometida tres veces a extracción con éter, y la solución etérea fue secada sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente, y destilación del residuo bajo vacío, dieron 40,9 g de líquido casi incoloro, p.eb. de 92 a 94°C a 13 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4820$.

20 Análisis.- Peso equivalente: hallado, 172; calculado para $C_8H_8FNO_2$, 169.

Ejemplo 6.- Ester n-hexílico del ácido 5-fluoronicotínico

30 Se disolvió ácido 5-fluoronicotínico (4,0 g), por calentamiento, en una mezcla de 6,0 ml de ácido sulfúrico (95% en peso/peso) y 75 ml de 1-hexanol redestilado, y se dejó reposar la solución a 120°C durante 3,5 horas.

22.12.67.



La mayor parte del exceso de 1-hexanol fue expulsada bajo vacío a 80°C, y el residuo fue vertido en aproximadamente 200 ml de agua helada. Se hizo a la mezcla ligeramente alcalina con solución concentrada de amoníaco, y fue sometida a extracción con 4 porciones de éter. La solución etérea fue secada sobre sulfato sódico anhidro. Tras evaporar, el residuo fue destilado a 13 mm Hg, y dió 2,9 g de líquido incoloro; p.eb. de 146 a 147°C; $n_D^{25} = 1,4730$.

Análisis.- Hallado: C, 63,98; H, 7,22; F, 8,62; N, 6,18%.

Calculado para $C_{12}H_{16}FNO_2$: C, 63,98; H, 7,16; F, 8,43; N, 6,22%.

Ejemplo 7.- Ester etílico del ácido 5-cloronicotínico

Se trató a reflujo durante 4 horas ácido

5-cloronicotínico (121,5 g) con 1400 ml de cloruro de tionilo. Al cabo de 2,5 horas se obtuvo una solución homogénea. Se evaporó el exceso de cloruro de tionilo, y se añadieron lentamente, a temperatura ambiente, al clorhidrato de cloruro de ácido así obtenido, 1100 ml de etanol absoluto. La mezcla fue tratada a reflujo durante 3 horas, y el exceso de etanol fue expulsado luego bajo vacío. El residuo sólido fue tratado con exceso de solución de carbonato ácido sódico, para liberar la forma básica del producto. La mezcla obtenida fue sometida a extracción con éter, y la solución etérea fue secada sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente y destilación del residuo bajo vacío, dieron 126,1 g de líquido casi incoloro; p.eb. de 121 a 123°C a 14 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5175$.

Análisis.- Hallado: Cl, 18,9%. Calculado para $C_8H_8ClNO_2$: Cl, 19,1%.



Ejemplo 8.- Ester metílico del ácido 5-fluoronicotínico

Se disolvió ácido 5-fluoronicotínico (6,00 g) en una mezcla de 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml de metanol anhidro, y la solución obtenida fue tratada a reflujo durante 5 horas. El exceso de metanol fue evaporado bajo vacío, y el residuo fue vertido en aproximadamente 150 ml de agua helada. Se hizo a la mezcla alcalina con carbonato ácido sódico sólido, y fue sometida a extracción con 4 porciones de 50 ml de éter. La solución etérea fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y evaporada. El residuo cristalino incoloro pesó 5,75 g, y fundió a de 49,5 a 50,5°C. La recristalización con éter de petróleo dio 4,85 g de cristales incoloros que fundían a de 50,0 a 50,5°C.

Peso equivalente.- Hallado: 158,7. Calculado para

$C_7H_6FNO_2$: 155,1.

Ejemplo 9.- Ester alílico del ácido 5-fluoronicotínico

Se preparó de la forma siguiente una solución de cloruro de ácido 5-fluoronicotínico en piridina-cloroformo. Se trató a reflujo ácido 5-fluoronicotínico (33,0 g) con cloruro de tionilo (130 ml) durante 4 horas. Se evaporó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida, y luego se añadió cloroformo anhidro (110 ml) seguido por piridina anhidra (45 ml). Se calentó la mezcla a 90°C durante unos pocos minutos, y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió a esta solución (42 ml tomados de un volumen total de 184 ml), con agitación, durante 15 min, una solución de alcohol alílico (2,9 g) recientemente destilado, en cloroformo anhidro (20 ml). Se dejó reposar la mezcla de reacción durante 20 horas a temperatura am-

22.12.67.



biente, y luego fue añadida a una pequeña cantidad de agua. La capa de cloroformo fue separada, lavada dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con agua, y secada luego sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del cloroformo dio 7,5 g de aceite amarillo, que fue purificado por destilación bajo vacío, dando 5,6 g de líquido incoloro; p.eb. de 99 a 101°C/12 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4953$.

5
10
Análisis.- Hallado: C, 59,47; H, 4,52; F, 10,71; N, 7,92%.
Calculado para $C_9H_8FNO_2$: C, 59,67; H, 4,45; F, 10,49; N, 7,73%.

Por el mismo método, y usando la misma solución de cloruro de ácido 5-fluoronicotínico, se prepararon los ésteres siguientes:

15
Ester butílico del ácido 5-fluoronicotínico.
Rendimiento, 60%; p.eb. de 113 a 114°C/12 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4764$; peso equivalente: hallado, 200; calculado, 197.

20
Ester isopropílico del ácido 5-fluoronicotínico. Rendimiento, 60%; p.eb. de 90 a 91°C/12 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4734$. Análisis.- Hallado: C, 58,78; H, 5,33; F, 10,24; N, 7,81%. Calculado para $C_9H_{10}FNO_2$: C, 59,01; H, 5,50; F, 10,37; N, 7,65%.

25
Ester 1-undecílico del ácido 5-fluoronicotínico. Rendimiento, 60%; p.eb. de 153 a 155°C/0,1 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4711$. Análisis.- Hallado: C, 69,20; H, 8,41; F, 6,30; N, 4,93%. Calculado para $C_{17}H_{26}FNO_2$: C, 69,15; H, 8,87; F, 6,43; N, 4,74%.

30
Por el mismo método, pero usando una solución del cloruro de ácido 5-fluoronicotínico en benceno, se preparó también el éster siguiente:

22.12.67.



Ester ciclohexílico del ácido 5-fluoronicotí-

nico. Rendimiento, 60%; p.eb. de 104 a 106°C/1,0-1,3 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5017$. Análisis.- Hallado: C, 64,70; H, 6,47; F, 8,57; N, 6,19%. Calculado para $C_{12}H_{14}FNO_2$: C, 64,56; H, 6,32; F, 8,51; N, 6,28%.

5

Ejemplo 10.- 5-fluoronicotinato de 5-fluoro-3-piridinometilo.

Se trató a reflujo durante 4,5 horas ácido 5-fluoronicotínico (5,94 g) con 24 ml de cloruro de tioni-
10 lo. Se evaporó el exceso de cloruro de tionilo, y se calentó el residuo durante 10 min a 80°C, con una mezcla de cloroformo (20 ml) y piridina (8 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo, y se añadió con agitación, durante 30 min, una solución de 5-fluoro-3-piridinometanol
15 (5,10 g) en 15 ml de cloroformo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se dejó reposar durante la noche. La mezcla fue vertida sobre agua helada, y la fase de cloroformo fue separada y lavada dos veces con una solución acuosa saturada de
20 carbonato ácido sódico. La solución en cloroformo fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y evaporado el disolvente, dando 9,0 g de producto casi incoloro; p. f. de 105,5 a 106,0°C. Análisis.- Hallado: C, 57,84; H, 3,35; F, 15,41; N, 11,11%. Calculado para $C_{12}H_8F_2N_2O_2$:
25 C, 57,60; H, 3,22; F, 15,19; N, 11,20%.

15

20

25

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Nicotinato de 5-cloro-3-piridinometilo. Rendimiento, 78%; p.f. de 68,5 a 69,5°C (con éter diisopropílico). Análisis.- Hallado: C, 58,3; H, 3,45; N, 11,1;

30
22.12.67.



0, 13,15; Cl, 14,0%. Calculado para $C_{12}H_9N_2O_2Cl$: C, 57,95; H, 3,65; N, 11,26; O, 12,86; Cl, 14,25%.

5-fluoronicotinato de 3-piridinometilo. Rendimiento, 75%; p.f. de 56,6 a 57,0°C (prismas) y de 62,0 a 63,0°C (agujas). Análisis.- Hallado: C, 62,21; H, 4,02; F, 8,35; N, 12,03%. Calculado para $C_{12}H_9FN_2O_2$: C, 62,07; H, 3,91; F, 8,18; N, 12,07%.

Ejemplo 11.- 5-fluoronicotinato de 5-fluoro-3-piridinometilo.

A una suspensión agitada de ácido 5-fluoronicotínico (7,05 g) y 5-fluoro-3-piridinometanol (6,35 g) en 70 ml de dioxano anhidro, se añadió una solución de N,N-diciclohexilcarbodiimida (10,3 g) en 50 ml de dioxano anhidro, durante 1 hora, enfriando con hielo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego fue vertida sobre una pequeña cantidad de acetato de etilo frío. La urea precipitada fue separada por filtración, y se evaporó el filtrado. El residuo semi sólido amarillo fue disuelto en una pequeña cantidad de cloroformo, fue puesto en una columna corta de óxido de aluminio, y eluido con 200 ml de cloroformo. El residuo, tras evaporar la solución en cloroformo, fue recristalizado con éter de petróleo al que se añadió un poco de etanol. El producto, 4,2 g, p.f. de 105 a 106°C, era idéntico al preparado según el ejemplo 10.

5-cloronicotinato de 3-piridinometilo fue preparado de forma análoga. Rendimiento, 35%; p. f. de 90 a 91°C. Análisis.- Hallado: C, 58,1; H, 3,39; N, 11,7; O, 12,8; Cl, 14,4%. Calculado para $C_{12}H_9N_2O_2Cl$: C, 57,95; H, 3,65; N, 11,26; O, 12,86; Cl, 14,25%.

30
22.12.67.



Ejemplo 12.- Nicotinato de 5-fluoro-3-piridinometilo

Se trató a reflujo durante 1 hora ácido nicotínico (3,7 g) con cloruro de tionilo (11,9 g). La evaporación del exceso de cloruro de tionilo dio 4,95 g de clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico crudo, que fue cubierto con 10 ml de benceno anhidro. Se añadió a esta mezcla, con agitación, una solución de 5-fluoro-3-piridinometanol en una mezcla de 12 ml de trietilamina y 40 ml de benceno. La mezcla resultante fue tratada a reflujo durante 5 horas. Tras enfriar, el clorhidrato de trietilamina fue separado por filtración y lavado con benceno. Los lavados combinados, y el filtrado, fueron evaporados bajo vacío, dando un residuo semisólido. El producto crudo fue recristalizado con éter de petróleo, dando 3,5 g de cristales con p.f. de 65 a 67,5°C. Repetidas recristalizaciones con éter de petróleo dieron un producto completamente incoloro, con p.f. de 68,5 a 69,5°C. Análisis.- Calculado para $C_{12}H_9FN_2O_2$: C, 62,07; H, 3,91; F, 8,18; N, 12,07; O, 13,78%. Hallado: C, 62,03; H, 3,87; F, 8,05; N, 12,14%.

Ejemplo 13.- 3-piridinoacetato de 3-piridinoetilo

Se trató a reflujo durante 6 horas una mezcla de ácido 3-piridinoacético (10,4 g), 3-piridinometanol (9,3 g) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml) en 200 ml de benceno. El agua de reacción formada fue retirada continuamente por destilación aceotrópica. La fase bencénica fue decantada, y el residuo aceitoso fue disuelto en 50 ml de agua fría, y la solución fue hecha alcalina con carbonato sódico acuoso. La mezcla alcalina fue sometida varias veces a extracción con éter dietílico, el extracto fue secado sobre carbonato potásico anhidro, filtrado, y

30
22.12.67.



evaporado el disolvente, dando 9,1 g de producto. La destilación bajo vacío da 7,3 g de producto; p.eb. de 162 a 162,5°C/0,3 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5540$; p.f. del clorhidrato, de 126 a 127°C. Análisis (clorhidrato).- Hallado: C, 52,8; H, 5,26; N, 8,76; O, 9,96; Cl, 22,65%. Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_2Cl_2$: C, 53,34; H, 5,12; N, 8,89; O, 10,15; Cl, 22,49%.

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

10 3-piridinoacetato de 3-piridinometilo. Período de reflujo, 5 horas; rendimiento, 40%; p.f. de 53 a 54°C. Análisis.- Hallado: C, 68,1; H, 5,29; N, 12,3; O, 14,2%. Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_2$: C, 68,41; H, 5,30; N, 12,27; O, 14,02%.

15 3-piridinobutirato de 5-fluoro-3-piridinometilo.- Período de reflujo, 70 horas, con ácido p-toluenosulfónico en vez de ácido sulfúrico; rendimiento, 60%; $n_D^{25} = 1,535$. Análisis.- Hallado: C, 65,55; H, 5,49; F, 6,80; N, 10,40%. Calculado para $C_{15}H_{15}FN_2O_2$: C, 65,68; H, 5,51; F, 6,93; N, 10,21%.

20 3-piridinoacetato de 5-fluoro-3-piridinometilo.- Período de reflujo, 20 horas, con ácido p-toluenosulfónico en vez de ácido sulfúrico. Rendimiento, 60%; p.f. de 58,0 a 60,0°C. Análisis.- Hallado: C, 63,33; H, 4,77; F, 7,55; N, 11,53%. Calculado para $C_{13}H_{11}FN_2O_2$: C, 63,41; H, 4,50; F, 7,72; N, 11,38%.

Ejemplo 14.- 3-piridinoacetato de 5-cloro-3-piridinometilo

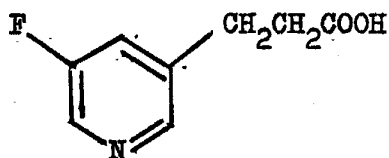
30
22.12.67. A una mezcla agitada de ácido 3-piridinoacético (5,50 g) y 5-cloro-3-piridinometanol (6,05 g) en 190



ml de éter dietílico anhidro, se añadió una solución de N,N'-ciclohexilcarbodiimida en 50 ml de éter dietílico anhidro, a 10°C, durante 10 min. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y la urea formada fue separada por filtración. El filtrado fue evaporado, dando 14,2 g de producto que fue transformado en su clorhidrato y cristalizado con etanol-éter. El clorhidrato puro tenía un p.f. de 165 a 167°C.

Análisis.- Hallado: C, 45,8; H, 4,23; N, 8,28; O, 9,58; Cl, 32,3%. Calculado para $C_{13}H_{13}N_2O_2Cl_3$: C, 46,52; H, 3,90; N, 8,35; O, 9,53; Cl, 31,69%.

Ejemplo 15



El material de partida, ácido 5-fluoro-3-piridinoacrílico (p.f. de 234 a 235°C), fue preparado por condensación de ácido malónico con 5-fluoro-3-piridinocarboxaldehído (preparado por oxidación de 5-fluoro-3-piridinometanol con tetraacetato de plomo), seguida por descarboxilación del producto intermedio.

Se trató a reflujo ácido 5-fluoro-3-piridinoacrílico (26,5 g) durante 17 horas, con una mezcla de fósforo rojo (8,6 g), ácido yodhídrico (densidad igual a 1,70, 240 ml) y ácido acético (120 ml). La parte volátil de la mezcla fue evaporada, el residuo fue tratado con agua, y se volvió a evaporar la parte volátil. El aceite residual fue lavado con etanol y cristalizado con agua.

Rendimiento, 22,3 g; p.f. de 169 a 171°C. Análisis.- Ha-

30
22.12.67.

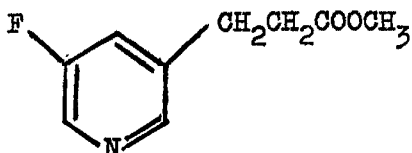


llado: C, 57,42; H, 5,11; N, 8,10%. Calculado para

$C_8H_8FNO_2$: C, 56,80; H, 4,76; N, 8,28%.

Ejemplo 16

5



10

Se añadió lentamente diazometano (0,05 a 0,06 moles) en 200 ml de éter, a temperatura ambiente, a una suspensión de ácido 5-fluoro-3-piridinopropiónico (5,1 g) en 200 ml de éter seco. Tras reposar durante la noche, la solución etérea fue filtrada, y el disolvente fué evaporado, dando 5 g de aceite. El aceite fue destilado a 0,6 mm Hg, y se obtuvieron 4,3 g de producto con p.eb. de 75 a 78°C y $n_D^{25} = 1,4862$. Análisis.- Hallado: C, 58,83; H, 5,61; N, 7,83%. Calculado para $C_9H_{10}FNO_2$: C, 59,00; H, 5,50; N, 7,65%.

15

Ejemplo 17.- 5-metilpirazol-3-carboxilato de piridino-3-metilo

20

Se trató a reflujo ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (5,05 g) y 3-piridinometanol (4,36 g), junto con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (19 g), en 100 ml de benceno. Se usó un separador de agua para retirar el agua de la mezcla de reacción. Al cabo de 27 horas, la fase bencénica de la mezcla de reacción fue decantada, y el residuo fue tratado con exceso de bicarbonato sódico acuoso. La mezcla acuosa fue sometida a extracción con la fase bencénica decantada y tres porciones de cloroformo. Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato sódico.

25

30

22.12.67.



dico anhidro, filtrados, y el disolvente fue evaporado, dando 4,9 g de un aceite amarillo que cristalizó espontáneamente al enfriar. Tras recristalizar con benceno, el producto fundió a de 123,5 a 124,5°C.

5 Análisis.- Hallado: C, 60,5; H, 5,12; N, 19,4; O, 14,9%.
Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_2$: C, 60,82; H, 5,11; N, 19,34; O, 14,73%.

De forma análoga, usando tolueno como disolvente, se prepararon también los ésteres siguientes:

10 5-metilpirazol-3-carboxilato de 5-fluoropiridino-3-metilo; rendimiento, 75%; p.f. de 141,5 a 143°C. Análisis.- Hallado: C, 55,96; H, 4,36; F, 7,96; N, 17,75%. Calculado para $C_{11}H_{10}FN_3O_2$: C, 56,17; H, 4,29; F, 8,08; N, 17,86%.

15 pirazol-3-carboxilato de 5-fluoropiridino-3-metilo; rendimiento, 75%; p.f., 162°C. Peso equivalente.- Hallado: 219. Calculado: 221.

Ejemplo 18.- Acetato de 5-fluoro-3-piridinometilo

20 Se añadió lentamente, a temperatura ambiente, 5-fluoro-3-piridinometanol (10,2 g) a 50 ml de anhídrido acético agitado. Se dejó reposar la solución de reacción durante 3 días, y el exceso de anhídrido acético fue expulsado luego bajo vacío. El residuo fue destilado bajo vacío, dando 9,3 g de producto incoloro, p.eb. de 102 a 105°C/10 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4850$.

25 Análisis.- Hallado: C, 57,02; H, 4,87; F, 11,07; N, 8,45%.
Calculado para $C_8H_8FNO_2$: C, 56,80; H, 4,76; F, 11,23; N, 8,28%.

Ejemplo 19.- Caprilato de 5-fluoro-3-piridinometilo

30 Se añadió lentamente, a temperatura ambiente, una solución de cloruro de ácido caprílico (4,9 g) en 25
22.12.67.



ml de benceno, a una solución agitada de 5-fluoro-3-piridinometanol (3,8 g) y 13 ml de trietilamina en 100 ml de benceno anhidro. La mezcla fue agitada durante 30 min a temperatura ambiente, y luego fue tratada a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, el precipitado de clorhidrato de amina fue separado por filtración, y lavado con benceno. Los lavados y filtrado combinados fueron evaporados bajo vacío, dando 8,3 g de residuo líquido. Este residuo fue destilado bajo vacío, dando 5,1 g de líquido casi incoloro, p.eb. de 145 a 150°C/0,05 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4730$.
Análisis.- Hallado: C, 66,25; H, 7,86; F, 7,33; N, 5,60%.
Calculado para $C_{14}H_{20}FNO_2$: C, 66,38; H, 7,96; F, 7,50; N, 5,53%.

Ejemplo 20.- Pivalato de 5-fluoro-3-piridinometilo

Se añadió durante 1 hora una solución de cloruro de pivaloilo (6,0 g) en 10 ml de benceno seco, a una solución bien agitada, y enfriada con hielo, de 5-fluoro-3-piridinometanol (6,35 g) y 15 ml de trietilamina en 100 ml de benceno seco. La mezcla de reacción fue agitada durante 4,5 horas a temperatura ambiente, y luego fue filtrada. El filtrado fue lavado dos veces con 50 ml de solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico, y luego fue secado sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y evaporación del disolvente dieron 8,7 g de aceite amarillo-rojo, que fue destilado bajo vacío, dando 5,45 g de producto incoloro, p. eb. de 119 a 121,5°C/13 mm Hg, $n_D^{25} = 1,470$. Análisis.- Hallado: C, 62,50; H, 6,53; F, 8,91; N, 6,80%. Calculado para $C_{11}H_{14}FNO_2$: C, 62,54; H, 6,68; F, 8,99; N, 6,63%.

30
22.12.67.

Vinilacetato de 5-fluoro-3-piridinometilo fue



preparado de forma análoga. Rendimiento, 55%; p.eb. de 89 a 91°C/0,8 mm Hg; $n_D^{25} = 1,497$. Análisis.- Hallado: C, 61,05; H, 5,55; F, 9,63; N, 7,15%. Calculado para $C_{10}H_{10}FNO_2$: C, 61,53; H, 5,16; F, 9,73; N, 7,18%.

5 Ejemplo 21.- Propionato de 5-cloro-3-piridinometilo

Se mezcló 5-cloro-3-piridinometanol (7,2 g) con 50 ml de anhídrido propiónico (recientemente destilado), y la solución de reacción se dejó reposar durante 5 días a temperatura ambiente. Se expulsó bajo vacío el exceso de anhídrido, y el residuo fue destilado bajo vacío, dando 8,8 g de producto con p.eb. de 90 a 91°C/0,07 mm Hg; $n_D^{25} = 1,513$.

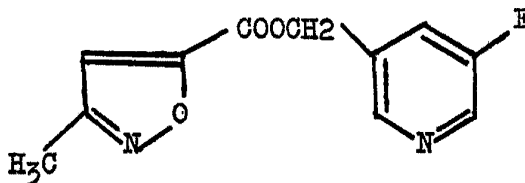
10

Análisis.- Hallado: C, 54,26; H, 5,09; N, 7,06%. Calculado para $C_9H_{10}NO_2Cl$: C, 54,14; H, 5,05; N, 7,02%.

15

Ejemplo 22.- 3-metil-5-isoxazolcarboxilato de 5-fluoro-3-piridinometilo

20



25

Se trataron a reflujo durante 47 horas, en 100 ml de tolueno, ácido 3-metil-5-isoxazolcarboxílico (6,35 g), 5-fluoro-3-piridinometanol (6,35 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (14,3 g). El agua de la mezcla de reacción fue separada continuamente por destilación aceotrópica. El residuo tras evaporar el disolvente fue tratado con un exceso de solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico. El precipitado fue separado por filtración y recristalizado con éter diisopropílico, dan-

30
22.12.67.



do 4,75 g de producto débilmente amarillo, p.f. de 79 a 81°C, que se podía elevar hasta de 80,0 a 81,5°C por repetidas recristalizaciones con éter diisopropílico. Análisis.- Hallado: C, 55,35; H, 3,80; F, 8,31; N, 11,90%. Calculado para $C_{11}H_9FN_2O_3$: C, 55,93; H, 3,84; F, 8,04; N, 11,86%.

De la misma forma se preparó 5-metil-3-isoxazolcarboxilato de 5-fluoro-3-piridinometilo; p.f. de 69,0 a 71,5°C. Análisis.- Hallado: C, 56,03; H, 3,97; F, 7,79; N, 11,54%. Calculado para $C_{11}H_9FN_2O_3$: C, 55,93; H, 3,84; F, 8,04; N, 11,86%.

Ejemplo 23.- Diéster de ácido 5-fluoronicotínico y etilén-glicol. $R^1 = R^2 = F$; $D = -CH_2CH_2-$

Se trató a reflujo durante 3,5 horas ácido 5-fluoronicotínico con 60 ml de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo fue separado por destilación bajo vacío, y el residuo fue calentado con una mezcla de piridina (25 ml) y benceno (50 ml), a de 60 a 70°C, durante 1 hora. La solución fue enfriada en un baño de hielo, y se añadió etilén-glicol (1,50 g) con agitación. Se dejó reposar la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, y luego fue vertida sobre 200 ml de agua y hielo. La mezcla acuosa fue hecha alcalina con carbonato ácido sódico, y sometida a extracción con 4 porciones de éter dietílico. El extracto fue secado sobre sulfato sódico anhidro, filtrado, y el disolvente evaporado, dando un residuo cristalino que fue triturado con un poco de éter de petróleo frío. Rendimiento, 6,21 g; p.f. de 84 a 90°C. La recristalización con éter diisopropílico dio 5,35 g de producto incoloro, con p.f. de 91,0 a 91,5°C. Análisis.-

30
22.12.67.



Hallado: C, 54,88; H, 3,39; F, 12,53; N, 9,05%. Calculado para $C_{14}H_{10}F_2N_2O_4$: C, 54,55; H, 3,27; F, 12,33; N, 9,09%.

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

5

Diéster de ácido 5-fluoronicotínico y hexano-1,2-diol; $R^1 = R^2 = F$; $D = -(CH_2)_6-$. Rendimiento, 80%; p. f. de 56,0 a 56,5°C. Análisis.- Hallado: C, 59,75; H, 5,16; F, 11,07; N, 8,17%. Calculado para $C_{18}H_{18}F_2N_2O_4$: C, 59,34; H, 4,98; F, 10,43; N, 7,69%.

10

Diéster de ácido 5-fluoronicotínico y propano

-1,2-diol; $R^1 = R^2 = F$; $D = -CH_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$. Rendimiento, 50%; p. eb. de 192 a 194°C/0,3 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5200$. Análisis.- Hallado: C, 55,66; H, 4,17; F, 11,90; N, 8,54%. Calculado para $C_{15}H_{12}F_2N_2O_4$: C, 55,91; H, 3,75; F, 11,79; N, 8,69%.

15

Diéster de ácido 5-fluoronicotínico y trans-

2-buteno-1,4-diol; $R^1 = R^3 = F$; $R^2 =$

$$\begin{array}{c} \text{-H}_2\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{-}$$

20

Rendimiento, 75%; p. f. de 115,5 a 116,0°C. Análisis.- Hallado: C, 57,67; H, 3,70; F, 11,24; N, 8,24%. Calculado para $C_{16}H_{12}F_2N_2O_4$: C, 57,49%.

Ejemplo 24.- Diéster de ácido succínico y 5-fluoro-3-piridinometanol; $R^1 = R^2 = F$; $D = -CH_2CH_2-$

25

Se trataron a reflujo durante 23 horas, en 50 ml de benceno, ácido succínico (2,36 g), 5-fluoro-3-piridinometanol (5,1 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10,0 g). El agua de la mezcla de reacción fue separada continuamente por destilación azeotrópica. La mezcla fue vertida sobre agua de hielo, y fue hecha alcalina con

30
22.12.67.



carbonato ácido sódico. El precipitado formado fue separado por filtración, lavado con agua y secado. Pesó 2,9 g, p.f. de 80,0 a 81,0°C; tras recristalizar con éter-etanol, p.f. de 80,0 a 81,5°C. Análisis.- Hallado: C, 57,30; H, 4,22; F, 11,33; N, 8,57%. Calculado para $C_{16}H_{14}F_2N_2O_4$: C, 57,14; H, 4,20; F, 11,30; N, 8,33%.

5

De forma análoga se prepararon también los siguientes compuestos:

10

Diéster de ácido adípico y 5-fluoro-3-piridinometanol; $R^1 = R^2 = F$; $D = (CH_2)_4$. - Rendimiento, 65%; p.f. de 57,0 a 57,5°C. Análisis.- Hallado: C, 59,59; H, 4,96; F, 10,59; N, 7,70%. Calculado para $C_{18}H_{18}F_2N_2O_4$: C, 59,34; H, 4,98; F, 10,43; N, 7,69%.

15

Diéster de ácido subérico y 5-fluoro-3-piridinometanol; $R^1 = R^2 = F$; $D = (CH_2)_6$. - Rendimiento, 45%; p.f. de 63,0 a 64,0°C. Análisis.- Hallado: C, 61,40; H, 5,60; F, 9,53; N, 7,09%. Calculado para $C_{20}H_{22}F_2N_2O_4$: C, 61,22; H, 5,65; F, 9,68; N, 7,14%.

20

Diéster de ácido fumárico y 5-fluoro-3-piridinometanol; $R^1 = R^2 = F$; $D =$ $\begin{matrix} H \\ > C = C < \\ & H \end{matrix}$. - Rendimiento,

25

30%; p.f. de 120,5 a 122°C. Peso equivalente (titulación como base): hallado, 167; calculado para $C_{16}H_{12}F_2N_2O_4$, 167,2. La identidad y pureza del producto fueron establecidas también por espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 25.- 5-fluoro-3-piridinometanol

A una solución agitada de 5-fluoronicotinato de etilo (54,1 g) en 270 ml de metanol, se añadió borohidruro potásico (53,9 g) con enfriamiento, durante un pe-

30
22.12.67.



ríodo de 1 hora. La mezcla fue agitada durante 30 min a temperatura ambiente, y tratada luego a reflujo durante 6 horas. La solución fue agitada durante la noche a temperatura ambiente, y luego se evaporó la mayor parte del di-
 5 solvente. El residuo fue disuelto en 300 ml de agua, y al cabo de 1 hora fue sometido a extracción con cinco porcio-
 nes de 100 ml de éter. La solución etérea fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y el disolvente eva-
 10 porado, dando 38 g de un aceite amarillo. El aceite fue destilado bajo vacío, dando 29,6 g de producto incoloro, p.eb. de 83 a 85°C/0,05-0,01 mm Hg. El clorhidrato funde (tras repetidas recristalizaciones con etanol) a 162°C.
 Análisis.- Hallado: C, 44,19; H, 4,59; N, 8,70; F, 11,42; Cl, 21,52%. Calculado para C_6H_7NOFCl : C, 44,05; H, 4,32; N, 8,56; F, 11,61; Cl, 21,68%.
 15

Ejemplo 26.- 5-fluoro-3-piridinometanol

A una solución agitada, enfriada con hielo, de hidruro de litio y aluminio (14,4 g) en 530 ml de éter anhidro, se añadió durante 1,5 horas una solución, previamente enfriada, de 5-fluoronicotinato de etilo (64,3
 20 g) en 370 ml de éter anhidro, a una temperatura de reacción no mayor de 6°C. La mezcla fue agitada con enfriamiento durante 30 min, y luego se añadieron lentamente 72 ml de solución de sulfato sódico en agua (5 ml/g), con agi-
 25 tación y enfriamiento. La mezcla fue filtrada y el material sólido fue lavado con éter. Las soluciones etéreas combinadas fueron secadas, filtradas, y el disolvente evaporado, dando 36,6 g de aceite rojo. Este aceite fue convertido en el clorhidrato, el cual, tras repetidas re-
 30 cristalizaciones con etanol, funde a 162°C. Se mostró

22.12.67.



que el producto era idéntico al preparado según el ejemplo 25.

Ejemplo 27.- 5-cloro-3-piridinometanol

5 A una solución agitada, enfriada con hielo, de
5-cloronicotinato de etilo (50 g) en 150 ml de metanol,
se añadió lentamente borohidruro sódico (31 g). La mezcla
de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambien
te, y luego fue tratada a reflujo durante 7 horas. Al ca
bo de este tiempo se añadieron 500 ml de agua y hielo, y
10 la mezcla fue acidificada hasta un pH de 1 a 0,1, con áci
do clorhídrico, y agitada durante 15 min. Luego se hizo
a la mezcla ligeramente alcalina (pH de 8 a 9) con solu
ción de hidróxido sódico al 30%, y fue sometida a extrac
ción con 4 porciones de 100 a 150 ml de acetato de etilo.
15 Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lava
dos una vez con agua y una vez con una solución de cloru
ro sódico, fueron secados, y el disolvente fue evaporado,
dando 32 g de aceite. El producto fue purificado por des
tilación bajo vacío, dando 20 g de líquido incoloro, p.eb.
20 de 100 a 106°C/0,1 mm Hg.

El clorhidrato funde a de 138 a 142°C. % de
Cl calculado (como HCl), 19,7; la titulación dio 19,5%.
El compuesto fue caracterizado también por su espectro
infrarrojo.

25 Ejemplo 28.- 5-bromo-3-piridinometanol

A una solución agitada de hidruro de litio y
aluminio (9,0 g) en 200 ml de éter anhidro, se añadió du
rante 85 min, a una temperatura de 0 a 10°C, 5-bromonico
tinato de etilo (54,7 g) disuelto en 230 ml de éter anhi
dro. Se añadieron a la mezcla de reacción amarilla 45 ml
30
22.12.67.



de una solución acuosa saturada de sulfato sódico, y las sales precipitadas fueron separadas inmediatamente por filtración y lavadas con éter. Los lavados y filtrado combinados fueron secados sobre sulfato sódico anhidro, filtrados, y el disolvente evaporado hasta que se obtuvo una pequeña cantidad de una solución roja. Esta solución fue tratada con cloruro de hidrógeno en éter, y el clorhidrato formado fue recristalizado inmediatamente con etanol. El producto, aislado de esta forma como clorhidrato, pesó 13,0 g, p.f. igual a 137°C, caracterizado también por el espectro infrarrojo. Análisis.- Hallado: Cl, 15,9%. Calculado para $C_6H_7NOBrCl$: Cl, 15,8%.

Ejemplo 29.- 5-fluoro-3-piridinometanol

El material de partida, 5-fluoro-3-cianopiridina, p.f. de 53 a 54,5°C, fue preparado por deshidratación de la 5-fluoronicotinamida, ya conocida, con pentóxido de fósforo.

Se disolvió 5-fluoro-3-cianopiridina (1,50 g) en una mezcla de 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 25 ml de agua, y fue hidrogenada a presión atmosférica y temperatura ambiente, sobre Pd/C al 10% (0,40 g). Al cabo de 8 horas se habían consumido 535 ml de hidrógeno. La hidrogenación fue interrumpida durante 3 días, y luego se volvió a hidrogenar durante 1 hora, sobre una cantidad adicional de Pd/C al 10% (0,30 g). Se consumió una cantidad total de 600 ml de hidrógeno. El catalizador fue separado por filtración y lavado con agua. El filtrado y lavados combinados fueron concentrados hasta un volumen de 25 ml, hechos alcalinos por adición de carbonato ácido sódico sólido, y sometidos cinco veces a extracción con

30
22.12.67.



40 ml de acetato de butilo. El extracto fue secado sobre sulfato sódico anhidro, filtrado, y el disolvente evaporado, dando un residuo aceitoso que fue transformado en sal clorhidrato. Este producto, que era incoloro, pesó 1,42 g, y tenía un espectro infrarrojo que era idéntico al obtenido con el producto según el ejemplo 25.

Ejemplo 30.- 5-fluoro-3-piridinometanol

Se trató a reflujo durante 4 horas ácido 5-fluoronicotínico (3,00 g) con 30 ml de cloruro de tionilo, y el exceso de cloruro de tionilo fue evaporado bajo vacío. El cloruro de ácido 5-fluoronicotínico así obtenido fue disuelto en 30 ml de diglime, y tratado, con agitación, con borohidruro sódico (2,40 g), primero durante 15 min a 35°C y luego durante 30 min a 80°C. La mezcla fue vertida en hielo y acidificada cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa fue lavada con 2 porciones de éter, y su volumen fue reducido bajo vacío hasta aproximadamente 50 ml. Luego fue hecha alcalina con amoníaco acuoso, y sometida a extracción con 5 porciones de cloroformo. La solución en cloroformo fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y el disolvente evaporado, dando un producto aceitoso que fue transformado en la sal clorhidrato. La sal seca pesó 1,35 g, y tenía un espectro infrarrojo que era idéntico al obtenido con el producto preparado según el ejemplo 25.

Ejemplo 31.- 5-fluoro-3-piridinometanol

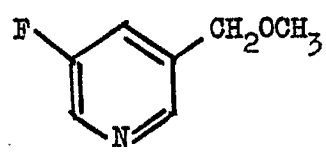
El material de partida, 5-fluoro-3-piridino-carbotioato de S-bencilo, p.f. de 42 a 44°C, fue preparado por reacción de cloruro de 5-fluoronicotinoilo con bencilmercaptano.

30
22.12.67.



Se agitó 5-fluoro-3-piridinocarbotioato de S-bencilo (1,00 g) durante 3 horas, a temperatura ambiente, con níquel Raney recientemente preparado (W4, 10 g), en 70 ml de etanol. El metal fue separado por filtración y lavado concienzudamente con etanol. Al filtrado y lavados combinados se añadió un pequeño exceso de cloruro de hidrógeno en éter. La evaporación del disolvente bajo vacío dio la sal clorhidrato, que fue lavada con éter y secada al aire. El producto incoloro pesó 0,43 g, y tenía un espectro infrarrojo que era idéntico al obtenido con el producto según el ejemplo 25.

Ejemplo 32.



5-fluoro-3-metoximetilpiridina

El material de partida, clorhidrato de 5-fluoro-3-clorometilpiridina, fue preparado haciendo reaccionar 5-fluoro-3-piridinometanol con cloruro de tionilo.

Se convirtió el clorhidrato de 5-fluoro-3-clorometilpiridina (15,0 g) a su forma de base, por tratamiento con carbonato ácido sódico acuoso, y la base fue recogida por extracción con benceno. El residuo, tras evaporar el disolvente, fue disuelto en 40 ml de metanol. Esta solución fue añadida gota a gota a una solución agitada preparada por adición de sodio (4,0 g) a 100 ml de metanol. La mezcla de reacción fue tratada a reflujo durante 1 hora, y el disolvente fue evaporado bajo vacío. El

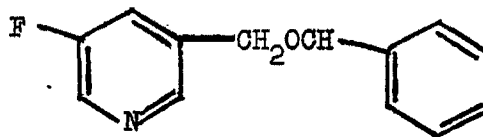
30
22.12.67.



residuo fue sometido a extracción con éter, y la solución etérea fue sometida dos veces a extracción con agua. La solución acuosa fue sometida a extracción dos veces con éter, y esta solución etérea fue combinada con la solución etérea original. La solución etérea final fue secada sobre carbonato potásico, filtrada, y el disolvente fue evaporado, dando 8,5 g de aceite. La destilación a presión reducida dio 6,6 g de líquido incoloro, p.eb. de 70 a 72°C/12,5 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4793$. Análisis.- Hallado: C, 60,25; H, 5,84; F, 13,09; N, 9,74%. Calculado para $C_{11}H_{10}FNO$: C, 59,56; H, 5,71; F, 13,46; N, 9,93%.

Ejemplo 33

15



éter 5-fluoro-3-piridinometil bencílico

20

El material de partida, 5-fluoro-3-clorometil piridina, se preparó haciendo reaccionar 5-fluoro-3-piridinometanol con cloruro de tionilo, y subsiguiente aislamiento de la base. Rendimiento, 94%.

25

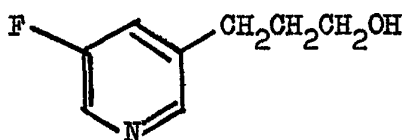
Se añadió hidruro sódico (2,70 g, dispersión al 50% en aceite) en porciones, durante 1 hora, a temperatura ambiente, a 75 ml de alcohol bencílico recientemente destilado. La mezcla fue agitada continuamente, y mantenida bajo nitrógeno. La formación de espumas se evitó en gran parte por una pequeña adición de éter dietílico (10 ml). A la mezcla agitada, mantenida bajo nitrógeno, se añadió durante 10 min, a temperatura ambiente, una solu-

30
22.12.67.



5 ción de 5-fluoro-3-clorometilpiridina (8,39 g) en 25 ml
 de alcohol bencílico recientemente destilado. La mezcla
 agitada, a la que se habían añadido 20 ml de éter dietíli-
 co, fue tratada a reflujo durante 18 horas, y luego fue
 10 enfriada hasta temperatura ambiente. El precipitado de
 cloruro sódico fue separado por filtración, y el filtra-
 do, después de evaporar los disolventes, fue destilado
 bajo vacío. Se obtuvieron 8,40 g, p.eb. de 122 a 128°C/
 0,15 mm Hg. Este producto fue disuelto en ácido clorhídri-
 15 co 5M frío. La solución ácida fue sometida a extracción
 con 3 porciones de éter de petróleo, y luego fue hecha al-
 calina por adición de un exceso de amoníaco acuoso. La so-
 lución alcalina fue sometida a extracción con 4 porciones
 de éter dietílico. La solución etérea fue secada sobre
 20 sulfato de magnesio anhidro, filtrada, y el disolvente
 evaporado, dando 7,76 g de aceite amarillo. La destila-
 ción bajo vacío dio 6,81 g de líquido incoloro, p.eb. de
 125 a 127°C/0,15 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5451$. Análisis.- Hallado:
 C, 71,51; H, 5,78; F, 9,06; N, 6,41%. Calculado para
 $C_{13}H_{12}FNO$: C, 71,87; H, 5,57; F, 8,75; N, 6,45%.

Ejemplo 34



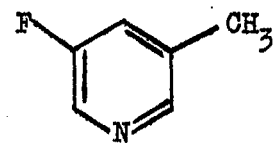
30 A una suspensión de hidruro de litio y alumi-
 22.12.67. nio (1,7 g) en 150 ml de éter, se añadió 5-fluoro-3-piri-
 dinopropionato de metilo (4,0 g) en 50 ml de éter, con
 agitación y enfriamiento con hielo, durante 30 min. La



mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min,
 y luego fue tratada suavemente a reflujo durante 1 hora.
 Tras enfriar, el exceso de hidruro fue destruido por adic-
 5 les precipitadas fueron separadas por filtración, lavadas
 dos veces con éter, y los lavados y filtrado combinados
 fueron secados sobre sulfato sódico anhidro. La filtra-
 ción y evaporación del disolvente dieron 3,8 g de aceite,
 que fue destilado dos veces, dando 1,6 g de producto in-
 10 coloro, p.eb. de 86 a 88°C/0,02 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5076$. Aná-
 lisis.- Hallado: C, 61,71; H, 6,48; N, 9,20%. Calculado
 para $C_8H_{10}FNO$: C, 61,92; H, 6,50; N, 9,03%.

Ejemplo 35

15



5-fluoro-3-metilpiridina

20

Se disolvió clorhidrato de 5-fluoro-3-piridi-
 nometanol (5,05 g) en una mezcla de 50 ml de etanol y 2
 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado, y se hidroge-
 nó sobre 0,5 g de Pd/C al 10%, a temperatura ambiente y
 presión atmosférica. Se absorbió una cantidad total de

25

740 ml de hidrógeno. El catalizador fue separado por filtra-
 ción, y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo
 fue disuelto en agua hecha alcalina con hidróxido sódico
 sólido, y el producto fue aislado por destilación con va-
 por de agua. Se separaron 3 g de producto incoloro, que se
 30 secaron sobre carbonato sódico. La estructura del compues

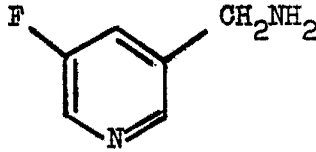
22.12.67.



to fue confirmada por espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 36

5



5-fluoro-3-aminometilpiridina

10

El material de partida, 5-fluoro-3-cianopiridina, se preparó por deshidratación de 5-fluoronicotinamida.

15

Se hidrogenó 5-fluoro-3-cianopiridina (8,0 g) a 3,2 kg/cm² y temperatura ambiente, sobre rodio en alúmina (5%), en 160 ml de una solución de amoníaco al 10% en etanol. Cuando hubo cesado la absorción de hidrógeno, el catalizador fue separado por filtración y el disolvente del filtrado fue evaporado, dando 7,3 g de aceite amarillo. Destilando dos veces a presión reducida, se obtuvieron 2,35 g, p.eb. de 93 a 94°C/14 mm Hg; $n_D^{25} = 1,520$. Análisis.- Hallado: C, 56,21; H, 5,68; F, 15,31; N, 22,53%. Calculado para C₆H₇FN₂: C, 57,13; H, 5,60; F, 15,06; N, 22,21%.

20

Ejemplo 37.- 5-fluoro-3-aminometilpiridina

25

El material de partida, 5-fluoro-3-piridinometilazida (p.eb. de 98 a 99°C/15 mm Hg, $n_D^{25} = 1,523$) fue preparado haciendo reaccionar 5-fluoro-3-clorometilpiridina (preparada por tratamiento de 5-fluoro-3-piridinometanol con cloruro de tionilo) con azida sódica.

30
22.12.67.

Se hidrogenó 5-fluoro-3-piridinometilazida



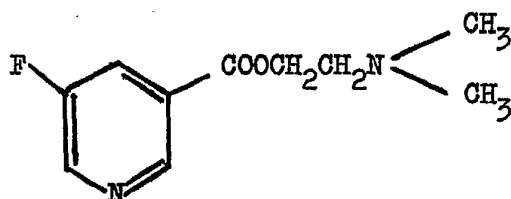
(3,2 g) sobre Pd/C al 10% (0,32 g), a temperatura ambiente y presión de 3,5 atm, en una mezcla de 25 ml de ácido clorhídrico 2M y 100 ml de metanol acuoso al 50%. Cuando hubo cesado la absorción de hidrógeno (4 horas), el catalizador fue separado por filtración, y el disolvente evaporado, dando un material semisólido amarillo. Este material cristalizó con etanol acuoso, dando 1,2 g de diclorhidrato incoloro, p.f. de 223 a 225°C. Análisis.- Hallado: Cl, 35,6%. Calculado para $C_6H_7FN_2 \cdot HCl$: Cl, 35,6%.

10 Ejemplo 38.- 5-fluoro-3-aminometilpiridina

El material de partida, 5-fluoro-3-piridinometilftalimida (p.f. de 131,5 a 132,5°C), fue preparado por reacción de 5-fluoro-3-clorometilpiridina (véase la preparación en el ejemplo 33) con ftalimida potásica.

15 Se trató a reflujo 5-fluoro-3-piridinometilftalimida (3,4 g) e hidrato de hidrazina (0,66 g) durante 2 horas, en 20 ml de etanol. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y luego fue tratada con ácido clorhídrico acuoso concentrado, hasta un pH de aproximadamente 1. Tras ca
20 lentar la mezcla 1 hora en el baño de vapor de agua, fue filtrada, y el disolvente evaporado, dando un residuo sólido. Este material fue triturado con etanol, dando 1,9 g de diclorhidrato cristalino, que fue idéntico al producto preparado en el ejemplo 37.

25 Ejemplo 39.



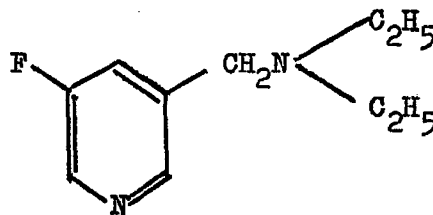
30
22.12.67.



19

Se trató a reflujo ácido 5-fluoronicotínico (12,7 g) durante 4,5 horas, con 100 ml de cloruro de tionilo, y luego se evaporó a presión reducida el exceso de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido 5-fluoronicotínico así obtenido fue agitado con enfriamiento mediante hielo, en 200 ml de benceno seco, y se añadió a esta mezcla, durante 1 hora, una solución de N,N-dimetilaminocetanol (8,05 g) en una mezcla de 30 ml de trietilamina y 50 ml de benceno seco. La mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 2 horas, y luego se separó el precipitado por filtración. El disolvente del filtrado fue evaporado, dando un material semisólido marrón, que fue tratado con un exceso de carbonato ácido sódico acuoso. La mezcla fue sometida a extracción con cuatro porciones (100 ml) de éter. La solución etérea fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y el disolvente evaporado, dando 13,1 g de líquido marrón. Este líquido fue destilado a 0,03 mm Hg, dando 10,2 g de líquido casi incoloro, p.eb. de 85 a 87°C; $n_D^{25} = 1,4894$. Peso equivalente.- Hallado: 216. Calculado: 212. La identidad del producto fue establecida por medidas de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 40.-



5-fluoro-3-(N,N-diethylaminometil)-piridina

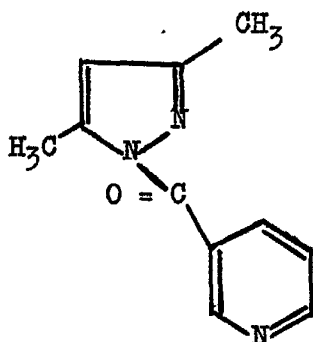
Se añadió a hidruro de litio y aluminio (1,38 g) en 150 ml de éter seco, una solución de 5-fluoro-N,N-

30
22.12.67.



dietilnicotinamida (14,7 g) en 150 ml de éter seco, a velocidad tal que se mantuviese un reflujo estacionario. La mezcla de reacción se siguió tratando a reflujo durante 1 hora, y luego fue enfriada en agua de hielo. El exceso de hidruro fue destruido por adición de 9,4 ml de una solución acuosa saturada de sulfato sódico. Las sales inorgánicas precipitadas fueron separadas por filtración, y empapadas con éter hirviendo. Las soluciones etéreas combinadas fueron secadas sobre carbonato potásico anhidro, filtradas, y el disolvente evaporado, dando 10,8 g de aceite de color naranja. Se obtuvo un producto puro por destilación a presión reducida: obtenido, 2,2 g; p.eb. de 98 a 101°C/13 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4820$. Análisis.- Hallado: C, 65,88; H, 8,33; F, 10,76; N, 15,43%. Calculado para $C_{10}H_{15}FN_2$: C, 65,90; H, 8,30; F, 10,43; N, 15,37%.

Ejemplo 41.-



25 1-nicotinoil-3,5-dimetilpirazol

Se trataron a reflujo durante 1 hora hidrazida del ácido nicotínico (3,4 g), acetilacetona (2,5 g), ácido clorhídrico 2M (0,19 ml) y 2-propanol (25 ml), y se dejó reposar la solución durante la noche. La evaporación del disolvente dio 4,9 g de aceite amarillo que pronto se

30
22.12.67.



hizo cristalino. El producto fue triturado con 25 ml de agua, dando 4,2 g de un material incoloro, p.f. de 43 a 44°C. Análisis.- Hallado: C, 64,95; H, 5,58; N, 21,44; O, 8,34%. Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O$: C, 65,66; H, 5,51; N, 20,88; O, 7,95%.

Ejemplo 42.- hexa-5-fluoronicotinato de mesoinosita

A una mezcla agitada de ácido 5-fluoronicotínico (8,5 g), mesoinosita (0,9 g) y piridina seca (20 ml), se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (7,0 g) en pequeñas porciones, mientras se enfriaba la mezcla de reacción en agua fría. Cuando se hubo formado un precipitado demasiado espeso, se añadió otra porción de 10 ml de piridina seca. La mezcla fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente y 1 hora a aproximadamente 110°C, y luego fue enfriada a la temperatura ambiente. El precipitado fue separado por filtración y secado, dando 3,0 g de producto incoloro, p.f. de 220 a 230°C. Se obtuvieron otros 2,4 g de producto incoloro, p.f. de 217 a 227°C, por precipitación del filtrado, añadiéndole a agua helada. Por recristalización con piridina-etanol, el punto de fusión del producto pudo ser elevado hasta de 228 a 231°C. Análisis.- Hallado: N, 9,00%. Calculado para $C_{36}H_{24}F_6N_6O_{12}$: N, 9,15%.

Ejemplo 43.- tri-5-fluoronicotinato de trietanolamina

Se trató a reflujo ácido 5-fluoronicotínico (8,5 g) con 100 ml de cloruro de tionilo, durante 4,5 horas, y luego se evaporó bajo vacío el exceso de reactivo. El cloruro de ácido 5-fluoronicotínico así obtenido fue agitado con una mezcla de 30 ml de benceno seco y 30 ml de piridina seca, y se añadió lentamente a esta mezcla trietanolamina (3,1 g), a temperatura ambiente. Tras la

30
22.12.67.



adición, la mezcla de reacción fue tratada a reflujo durante 2 horas, y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida en agua helada y hecha alcalina por adición de un exceso de carbonato ácido sódico acuoso, y sometida a extracción con 3 porciones (75 ml) de benceno. Las soluciones bencénicas combinadas fueron lavadas con 2 porciones (100 ml) de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y secadas sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente fue evaporado, y el residuo triturado con éter de petróleo, y recristalizado con 2-propanol. Rendimiento de producto recristalizado, 1,7 g, p.f. de 61 a 63,5°C. La identidad del producto fue establecida por análisis de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 44.- Ensayos farmacológicos

Los compuestos según la invención fueron sometidos a ensayo respecto a la reducción de la concentración de ácidos grasos libres en el suero de perros, según el método descrito en Carlsson, L.A. y Liljedahl, S.O., "Metabolismo de lípidos y trauma. II. Estudios sobre el efecto del ácido nicotínico sobre el hígado graso inducido por norepinefrina", Acta Med. Scand., 173 (1963), 787-791, y Bergström, S., Carlsson, L.A. y Orö, L., "Efecto de las prostaglandinas sobre los cambios, inducidos por catecolamina, en los ácidos grasos libres del plasma, y en la presión sanguínea del perro. Prostaglandina y factores relacionados 22", Acta Physiol. Scand., 60 (1964), 170-180. En este método, el compuesto es ensayado en un modelo para determinar la situación de tensiones, y en el cual se sabe que existe la movilización de lípidos estimulada por la noradrenalina.

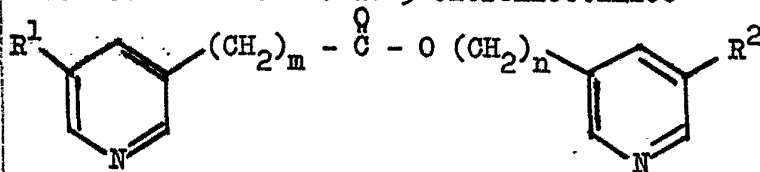


Se dieron a unos perros anestesiados unas infusiones intravenosas continuas de noradrenalina, a velocidad constante (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso del cuerpo y minuto). La sustancia del ensayo fue inyectada por vía intravenosa 60 min después de iniciar la infusión. Se observó el nivel arterial de ácidos grasos libres, en función del tiempo. Se uso como referencia el ácido nicotínico. El efecto cualitativo se indica en la tabla 1.

El efecto cualitativo fue juzgado por la depresión total de la concentración de ácidos grasos libres en el suero, y la duración de la depresión.

Tabla 1

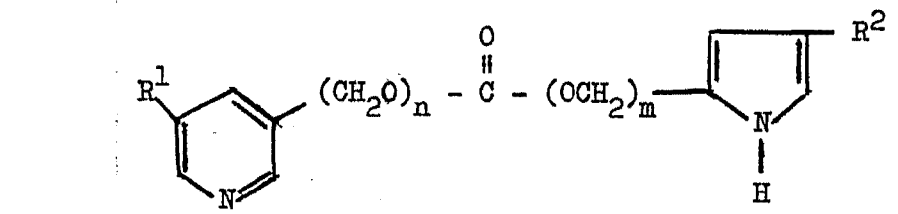
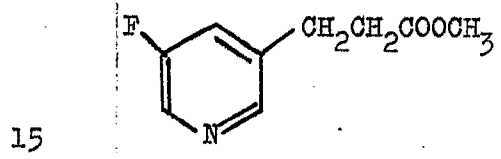
	Compuesto	Efecto cualitativo
15	Acido nicotínico (referencia)	+++
	Acido 5-cloronicotínico	+++
	Acido 5-fluoronicotínico	++++
	Ester metílico del ácido 5-fluoronicotínico	++
	Ester etílico del ácido 5-fluoronicotínico	++++
20	Ester n-butílico del ácido 5-fluoronicotínico	+++
	Ester n-hexílico del ácido 5-fluoronicotínico	+++
	Ester n-undecílico del ácido 5-fluoronicotínico	+++
	Ester isopropílico del ácido 5-fluoronicotínico	++++
	Ester alílico del ácido 5-fluoronicotínico	++
25	Ester ciclohexílico del ácido 5-fluoronicotínico	+++
	Ester etílico del ácido 5-cloronicotínico	+



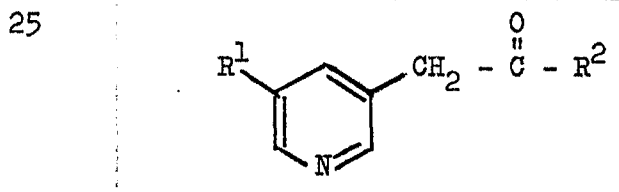


19

	<u>m</u>	<u>n</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	
	0	1	F	H	++++
	0	1	H	F	++++
	0	1	F	F	++++
5	0	1	Cl	H	++++
	0	1	H	Cl	++++
	1	1	H	H	++++
	1	1	H	F	++++
	1	1	H	Cl	++++
10	1	2	H	H	++++
	3	1	H	F	++++



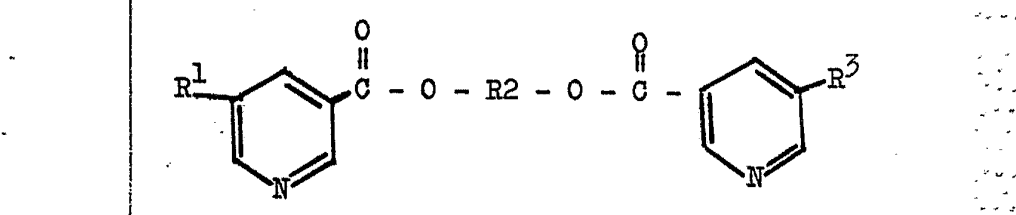
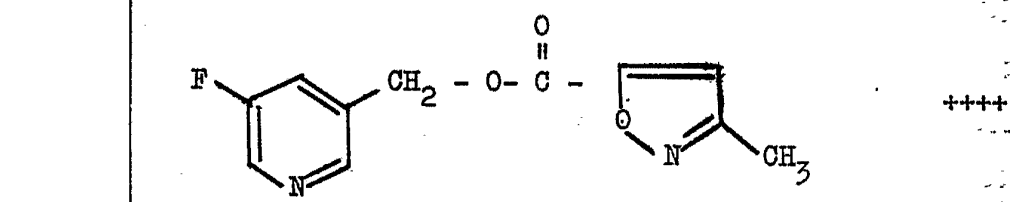
	<u>m</u>	<u>n</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	
	0	1	H	CH ₃	++++
	0	1	F	CH ₃	++++
	1	0	F	CH ₃	++++



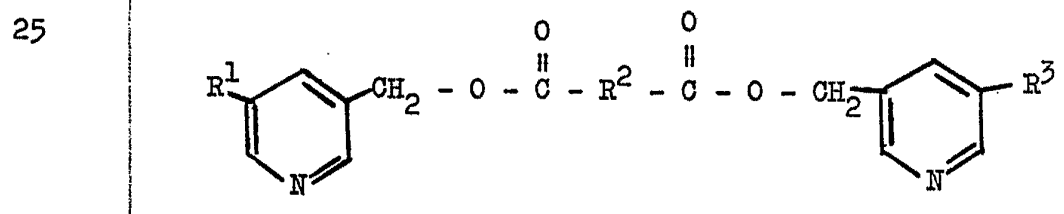
22.12.67.



	R ¹	R ²	
	F	CH ₃	++++
	F	(CH ₃) ₃ C	++++
	F	CH ₂ =CH-CH ₂	++++
5	Cl	CH ₃ -CH ₂	+



	R ¹	R ³	R ²	
	F	F	-CH ₂ -CH ₂ -	++++
	H	F	-CH ₂ -CH ₂ -	++++
	F	F	-(CH ₂) ₆ -	+++
20	F	F	-CH-CH ₂ - CH ₃	+++
	F	F	$\begin{matrix} \text{H}_2\text{C} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C} = \text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{H} & & \text{CH}_2^- \end{matrix}$	+++

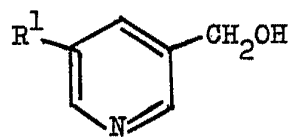


22.12.67.



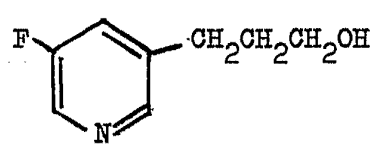
5

R^1	R^3	R^2	
F	F	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	++++
F	F	$-(\text{CH}_2)_4-$	++++
F	F	$-(\text{CH}_2)_6-$	++++
F	F	$-\text{CH} = \text{CH}-$ (trans)	++++



R^1
F
Cl
Br

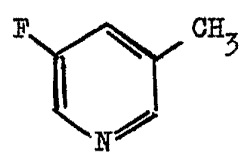
++++
+
+



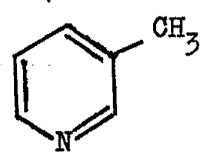
+

5-fluoro-3-metoximetilpiridina

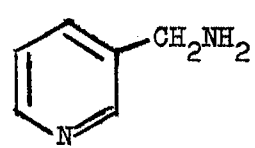
+++



++++

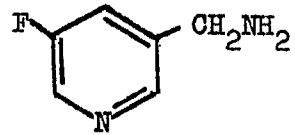
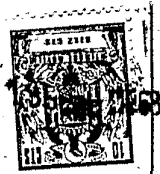


+++

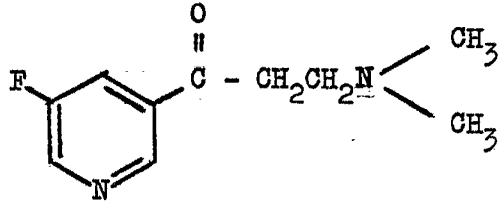


+++

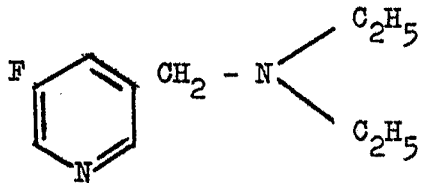
22.12.67.



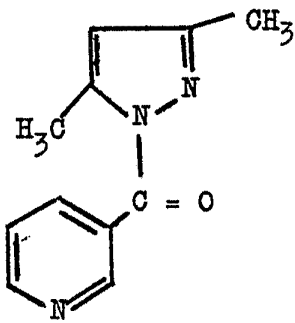
++++



+++



+



++++

Hexa-5-fluoronicotinato de mesoinosita

+

Tri-5-fluoronicotinato de trietanolamina

+++

22.12.67.



5 El ácido 5-cloronicotínico y ácido 5-fluoronicotínico tienen baja toxicidad. Por ejemplo, la toxicidad del ácido 5-fluoronicotínico por administración intraperitoneal en ratones, expresada como valor DL_{50} , resultó ser 2,0 g/kg de peso del cuerpo. Se halló que la correspondiente toxicidad del ácido nicotínico era de 0,5 g/kg de peso del cuerpo.

10 Se estudió la resorción del ácido 5-cloro- y 5-fluoronicotínico en el suero de perros. Se administraron por vía oral 200 mg del compuesto de ensayo, al perro, en forma de tableta que también contenía 200 mg de material fisiológicamente inerte. La cantidad de compuesto de ensayo en el suero de la sangre fue analizada en diferentes tiempos, según Hughes, D.E. y Williamson, D.H.,
15 Biochem. J., 55 (1953) 851. En todos los casos se hizo una comparación con el ácido nicotínico. La resorción máxima, y la duración (expresada como tiempo tras la administración en que la concentración en el suero ha disminuido hasta el 25% de la concentración máxima) se presentan en
20 la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Resorción máxima, γ /ml de suero	Duración, horas
Acido 5-fluoronicotínico	59,3	7,2
25 Acido nicotínico	53,2	1,9
Acido 5-cloronicotínico	66,8	4,6
Acido nicotínico	36,7	1,6

30 También se estudió la resorción de los piridinometanoles en el suero de perros. Se administraron por
22.12.67.



vía oral al perro de 100 a 200 mg de la sustancia a ensayar, en forma de tableta o cápsula. La cantidad del compuesto de ensayo fue analizada como el derivado correspondiente de ácido nicotínico (el metabolismo de estos ácidos es muy rápido), en momentos diferentes, según Hughes, D.E. y Williamson, D.H., Biochem. J., 55 (1953), 851. Se hizo una comparación con el análogo no sustituido. En la tabla 3 se indica la máxima resorción y la duración (expresada como tiempo tras la administración en que la concentración en el suero había disminuido hasta 25% de la concentración máxima) de los compuestos de fórmula I, donde R tiene el significado especificado en la Tabla 3.

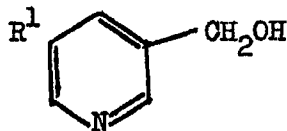


Tabla 3

R ¹	Cantidad administrada, g	Forma de administración	Resorción máxima, %/ml de suero	Duración, horas
F	0,2	tableta	47,6	3,5
H	0,2	tableta	32,2	1,7
Cl	0,2	cápsula	45,7	4
H	0,2	cápsula	32,2	1,7
Br	0,1	cápsula	80,7	2,2

Estos compuestos tienen baja toxicidad, como puede verse en la siguiente tabla 4, donde se presenta la toxicidad en ratones, por administración intraperitoneal de un compuesto de fórmula I en el que R tiene el signifi

30
22.12.67.



cado especificado.

Tabla 4

5

<u>R</u>	<u>Toxicidad (intraperitoneal) DL50, g/kg de ratón</u>
F	2
Cl	0,5
Br	0,5

10

El compuesto 5-fluoro-3-piridinometanol también fue sometido a ensayo respecto a sus propiedades vasodilatadoras. Los cambios del caudal sanguíneo periférico de una pata trasera de un gato fueron registrados como sigue:

15

La sangre de la arteria femoral fue derivada por un bucle de tubo de polietileno insertado en la arteria. El caudal de sangre por el bucle fue ajustado mediante una bomba digital. Se midió la presión arterial justamente lejos de la bomba. La presión registrada depende entonces del caudal de la bomba y la resistencia lejos de la bomba. Si se mantiene constante el caudal, los cambios de presión reflejarán, por tanto, los cambios de la resistencia periférica.

20

25

Las inyecciones intraarteriales de 5-fluoro-3-piridinometanol (solución al 0,1% en solución isotónica de cloruro sódico, 1 mg de sustancia por minuto) dieron una disminución del 23%, en la resistencia vascular.

30

En la práctica clínica, los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral o por inyección, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como base libre o

22.12.67.



como sal de adición de ácido, terapéuticamente aceptable, por ejemplo el clorhidrato, hidrosulfato o similares, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por tanto, en los términos que se refieren a los nuevos compuestos de la invención, ya sea genérica o específicamente, se pretenden incluir tanto la base libre como las sales de adición de ácido de la base libre, a no ser que el contexto en que se usan tales términos, por ejemplo en los ejemplos específicos, sea inconsistente con el significado amplio. El vehículo puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula que se pueda ingerir. Estas preparaciones farmacéuticas constituyen otro aspecto de la invención. Usualmente, la sustancia activa constituirá de 0,1 a 95% en peso de la preparación, más especialmente de 0,5 a 20% en peso, para las preparaciones destinadas a inyecciones, y de 2 a 50% en peso para las preparaciones adecuadas para administración oral.

Para producir preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención en forma de unidades de dosis para aplicación oral, el compuesto elegido puede ser mezclado con un vehículo sólido pulverulento, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; derivados de celulosa, o gelatina, y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato cálcico, una cera de polietilenglicol, y similares, y luego pueden ser comprimidos para formar tabletas. Si se requieren tabletas revestidas, los núcleos, preparados como se ha descrito antes, pueden ser revestidos con una solución de azúcar concentrada, que puede contener, por ejemplo, goma

30
22.12.67.



arábica, gelatina, talco, dióxido de titanio o similares. Como alternativa, la tableta puede ser revestida con una laca o barniz disuelta en un disolvente orgánico fácilmente volátil, o mezcla de disolventes orgánicos. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos, para distinguir fácilmente las tabletas que contienen diferentes componentes activos, o diferentes cantidades del compuesto activo.

5

Usando varias capas de la droga activa, separadas por revestimientos de disolución lenta, se obtienen tabletas de desprendimiento prolongado. Otra forma de preparar tabletas de desprendimiento prolongado consiste en dividir la dosis de la droga activa en gránulos, con revestimientos de diferentes espesores, y comprimir los gránulos formando tabletas, junto con la sustancia vehículo. También puede incorporarse la sustancia activa en tabletas de disolución lenta, hechas, por ejemplo, de sustancias grasas y ceras, o ser distribuidas uniformemente en una tableta de una sustancia insoluble, tal como una sustancia plástica fisiológicamente inerte.

10

15

20

Se preparan polvos efervescentes mezclando el ingrediente activo con carbonatos o carbonatos ácidos no tóxicos, tales como carbonato cálcico, carbonato potásico y carbonato ácido potásico; ácidos sólidos no tóxicos, tales como ácido tartárico y ácido cítrico; y, por ejemplo, aroma.

25

Para preparar cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas en forma de perla), consistentes en gelatina y glicerina, por ejemplo, o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede ser mezclada con un acei

30
22.12.67.



te vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener
granulados de la sustancia activa, en combinación con ve-
hículos sólidos pulverulentos tales como lactosa, sacaro-
sa, sorbita, mannita, un almidón (por ejemplo almidón de
5 patata, almidón de maíz o amilopectina), un derivado de
celulosa, o gelatina.

Las preparaciones líquidas para aplicación
oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por
ejemplo soluciones que contienen de 0,2 a 20% en peso de
10 sustancia activa, siendo el resto azúcar y una mezcla de
etanol, agua, glicerina y propilénglicol. Opcionalmente,
tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colo-
rantes, agentes para dar sabor, sacarina, y carboximetil-
celulosa como agente espesante.

Las soluciones para aplicación parenteral por
inyección pueden comprender soluciones acuosas de una sal
soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, de la sus-
tancia activa, preferiblemente en concentración de 0,5 a
15 10% en peso. Estas soluciones pueden contener también agen-
tes estabilizadores y/o agentes tampón, y se pueden propor-
cionar convenientemente en diversas ampollas de dosis uni-
20 tarias.

Ejemplo 45.- Preparación de cápsulas de gelatina blanda
que contienen éster etílico del ácido 5-fluoronicotínico

25 Se mezclaron 500 g de éster etílico del ácido
5-fluoronicotínico con 500 g de aceite de maíz, tras lo
cual se llenaron de la mezcla unas cápsulas de gelatina
blanda, conteniendo cada cápsula 100 mg de mezcla (es de-
cir, 50 mg de sustancia activa).

30 Ejemplo 46.- Preparación de cápsulas de gelatina blanda

22.12.67.



que contienen éster metílico del ácido 5-fluoronicotínico

5 Se mezclaron 500 g de éster metílico del ácido 5-fluoronicotínico con 750 g de aceite de cacahuete, tras lo cual se llenaron de la mezcla unas cápsulas de gelatina blanda, conteniendo cada cápsula 125 mg de mezcla (es decir, 50 mg de sustancia activa).

Ejemplo 47.- Preparación de tabletas que contienen éster etílico del ácido 5-fluoronicotínico

10 Se mezclaron 50 kg de éster etílico del ácido 5-fluoronicotínico con 20 kg de dióxido de silicio, de la marca registrada Aerosil, tras lo cual se añadieron 45 kg de almidón de patata y 50 kg de lactosa, y la mezcla fue humedecida con una pasta de almidón preparada con 5 kg de almidón de patata y agua destilada, tras lo cual se granuló la mezcla a través de un tamiz. El granulado fue secado y tamizado, tras lo cual se añadieron 2 kg de estearato de magnesio. Finalmente, la mezcla fue comprimida en forma de tabletas, cada una de las cuales pesaba 172 mg.

15 Ejemplo 48.- Preparación de una emulsión que contiene éster etílico del ácido 5-fluoronicotínico

20 Se disolvieron 100 g de éster etílico del ácido 5-fluoronicotínico en 2500 g de aceite de cacahuete. Con la solución así obtenida, 90 g de goma arábiga, aroma y color (c.s.), y 2500 g de agua, se preparó una emulsión.

25 Ejemplo 49.- Preparación de un jarabe que contiene éster isopropílico del ácido 5-fluoronicotínico

Se disolvieron 100 g del éster alílico del ácido 5-fluoronicotínico en 300 g de etanol al 90%, donde se mezclaron 300 g de glicerina, aroma y color (c.s.), y 1000 ml de agua. Así se obtuvo un jarabe.

30
22.12.67.



Ejemplo 50.- Preparación de una solución que contiene éster etílico del ácido 5-fluoronicotínico

Se disolvieron 100 g de éster etílico del ácido 5-fluoronicotínico en 2000 g de monooleato de polioxietilén-sorbitan, tras lo cual se añadieron aroma y color (c.s.), y agua hasta 5000 ml. Así se obtuvo una solución transparente para gotas.

Ejemplo 51.- Preparación de un jarabe que contiene vitaminas y ácido 5-fluoronicotínico

El jarabe fue preparado con los siguientes ingredientes:

Acido 5-fluoronicotínico	7,0 g
Monooleato de polioxietilén-sorbitan	0,4 g
Vitamina A	12.000 U.I.
Vitamina C	2 g
Vitamina B ₁	50 mg
Vitamina B ₂	70 mg
Vitamina B ₆	10 mg
Pantotenol	100 mg
Cafeína	300 mg
Sorbita	20 mg
Aroma, color	c.s.
Agua	hasta 100 ml

La vitamina A fue disuelta en el monooleato de polioxietilén-sorbitan, calentando a aproximadamente 60°C, tras lo cual se añadieron 20 ml de agua. La cafeína fue disuelta en 10 ml de agua, calentando a aproximadamente 90°C. Los ingredientes restantes fueron mezclados en aproximadamente 60 ml de agua, tras lo cual se añadieron, con agitación, las soluciones de vitamina A y cafeína. El

30
22.12.67.



pH fue ajustado a de 4,5 a 5,5, por adición de solución de hidróxido sódico, y se llevó el jarabe hasta un volumen de 100 ml, con agua. Todo el método se efectuó en atmósfera de nitrógeno. En 15 ml del jarabe está contenida una dosis normal.

5

Ejemplo 52.- Preparación de tabletas efervescentes que contienen ácido 5-cloronicotínico

Se mezclaron 100 g de ácido 5-cloronicotínico, 140 g de ácido cítrico finamente dividido, 110 g de carbonato ácido sódico finamente dividido, 3,5 g de estearato de magnesio, y aroma (c.s.), y la mezcla fue comprimida en tabletas, cada una de las cuales contenía 100 mg de sustancia activa.

10

Ejemplo 53.- Preparación de una solución para gotas, que contiene ácido 5-fluoronicotínico

Se mezclaron 100 g de ácido 5-fluoronicotínico con 300 g de etanol, tras lo cual se añadieron, con agitación, 300 g de glicerina, agua hasta 1000 ml, aroma y color (c.s.), y solución de hidróxido sódico 0,1N (hasta pH de 4,5 a 5,5). Así se obtuvo una solución para gotas.

15

20

Ejemplo 54.- Preparación de una tableta de desprendimiento prolongado que contiene ácido 5-fluoronicotínico

Se fundieron 200 g de ácido 5-fluoronicotínico junto con 50 g de ácido esteárico y 50 g de cera de carnauba. La mezcla así obtenida fue enfriada y molida hasta un tamaño de partícula de 1 mm (de diámetro) como máximo. La masa así obtenida fue mezclada con 5 g de estearato de magnesio, y comprimida en tabletas, cada una de las cuales pesaba 305 mg. Por tanto, cada tableta con-

25

30
22.12.67.



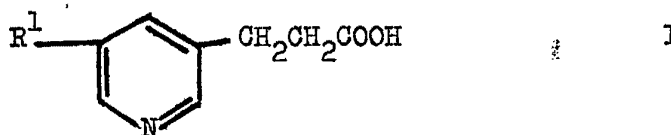
tiene 200 mg de sustancia activa.

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Suecia, el 16 de Noviembre de 1966, bajo el número 15717/66, y en Gran Bretaña, el 23 de Marzo de 1967, bajo el número 13.687/67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

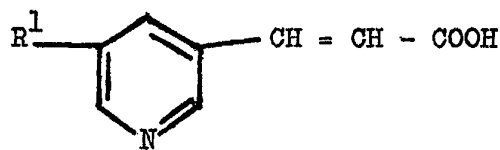
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, de la fórmula



en que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂ el cual procedimiento comprende la reducción del compuesto

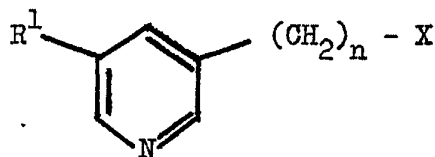
30.12.68.



después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido, si es necesario, es transformado en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

5

2.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



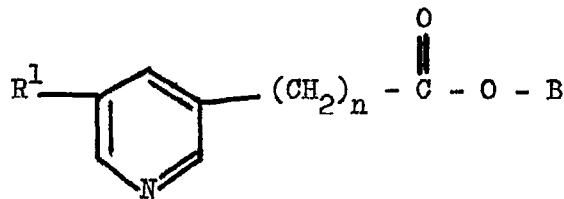
I

con un compuesto de la fórmula



II

para dar un compuesto de la fórmula



III

10

en que n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂ siendo R¹ hidrógeno cuando n es 1, Y está selecciona-

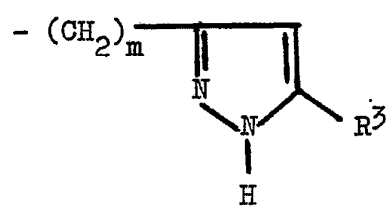
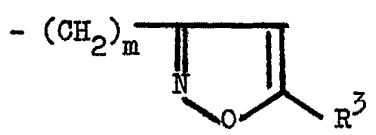
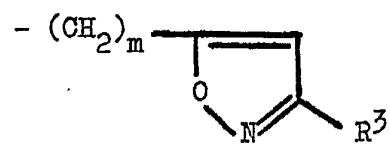
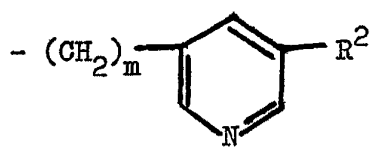
13

do del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo y X es-

30.12.68.

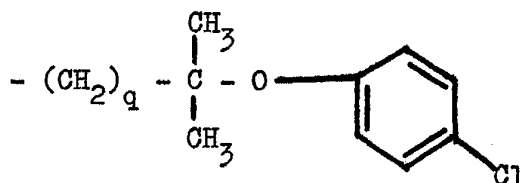


tá seleccionado del grupo que consiste en grupos carboxilo,
carboxilato metálico y grupos carboxilo activados, en cu-
yo último caso el compuesto de fórmula I es un miembro
del grupo que consiste en derivados de ácido carboxílico
tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y
un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alco-
xi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y áci-
dos inorgánicos, y derivados por reacción entre un ácido
carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbo-
diimida y compuestos que actúan similarmente tales como
N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilsoxazolio-3'-sul-
fonato, siendo X un grupo carboxilato metálico cuando Y
es halógeno, y B está seleccionado del grupo que consiste
en grupos alcohol de cadena recta o ramificada, satura-
dos e insaturados que contienen como máximo 12 átomos de
carbono, cicloalcohol, fenilalcohol, alcoholoxialcohol,
ariloxialcohol, aminoalcohol, alcohol inferior-aminoal-
cohol, dialcoholaminoalcohol,



y

30.12.68.



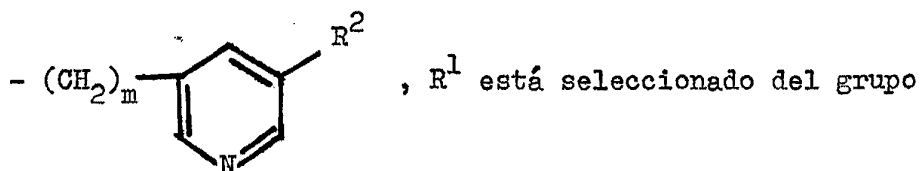
5 no siendo B alcoholo inferior cuando n es 0 y R¹ es H, en que q es un número entero de 0 a 4 inclusive, m es un número entero de 1 a 4 inclusive, R² es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂ y R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, después de lo cual el compuesto III así formado es transformado si es necesario en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

10

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en que R¹ es fluor, n es 0 y B es un miembro del grupo que consiste en metilo, etilo, n-butilo, n-hexilo, n-undecilo, isopropilo, alcoholo y ciclohexilo.

15

4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en que n es un número entero de 0 a 3 inclusive, m es un número entero de 1 a 3 inclusive, B es



que consiste en hidrógeno y, con la condición de que n sea 0, átomos de fluor, y cloro, y R² está seleccionado del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, fluor y

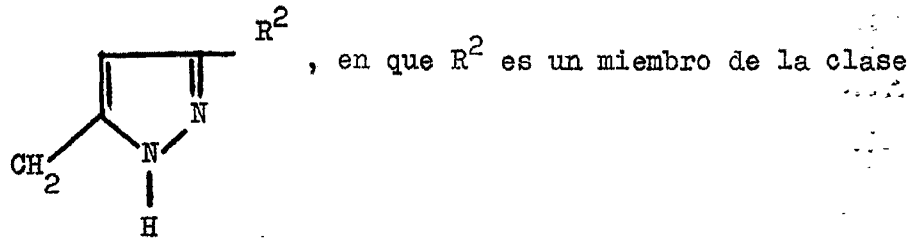
20

30.12.68.



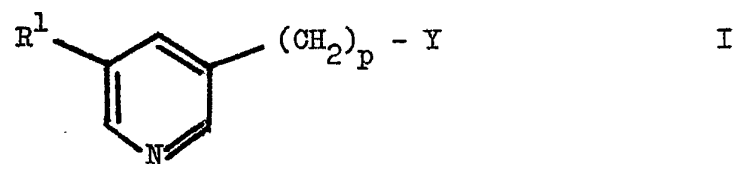
cloro, siendo como máximo uno de los grupos R^1 y R^2 un átomo de hidrógeno cuando n es 0 y m es 1.

5 5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en que R^1 es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y $-NH_2$, n es 0 y B es



que consiste en hidrógeno, halógeno, $-NH_2$ y grupos alcoholo inferior.

10 6.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

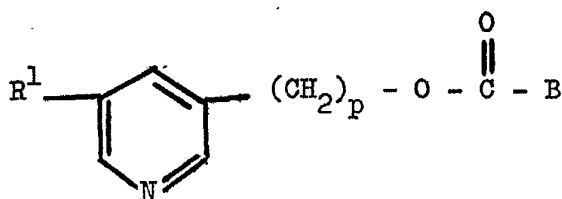


con un compuesto de la fórmula



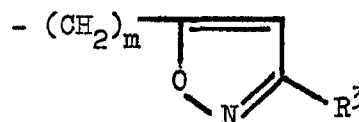
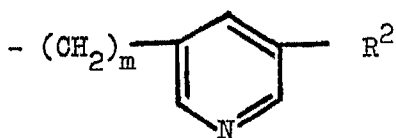
para dar un compuesto de la fórmula

30.12.68.

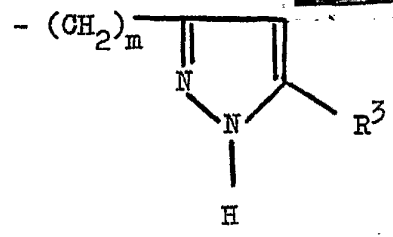
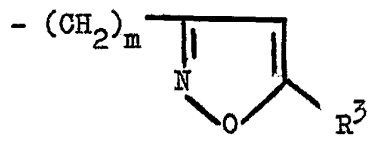


III

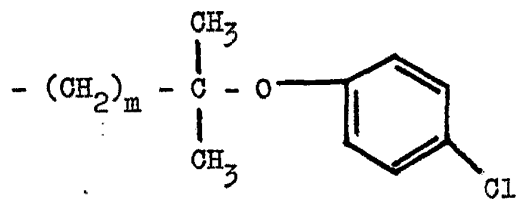
5 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está
 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halóge-
 no y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2, Y está se-
 leccionado del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo,
 X está seleccionado del grupo que consiste en carboxilo,
 grupos carboxilato metálico y grupos carboxilo activados,
 en cuyo último caso el compuesto de fórmula II es un miem-
 10 bro del grupo que consiste en derivados de ácido carboxí-
 lico tales como un halogenuro de ácido, un éster de alco-
 hilo y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con áci-
 dos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfóni-
 cos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reac-
 ción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo
 15 que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan simi-
 larmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fe-
 nilisoxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo carboxilato
 metálico cuando Y es halógeno, y B está seleccionado del
 grupo que consiste en grupos alcoholo de cadena recta o
 20 ramificada, saturados e insaturados que contienen como má-
 ximo 12 átomos de carbono, cicloalcoholo, fenilalcoholo,
 alcoholoxialcoholo, ariloxialcoholo, aminoalcoholo, alco-
 hilaminoalcoholo inferior, dialcoholaminoalcoholo.



30.12.68.



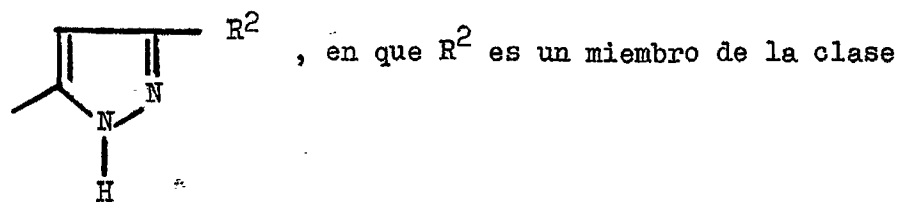
y



5 no siendo B alcoholo inferior cuando n es 0 y R¹ es H, en que m es un número entero de 0 a 4 inclusive, R² es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, y R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcoholo de cadena rec-
ta o ramificada, saturados e insaturados, después de lo cual el compuesto III así formado es transformado si es necesario en una sal terapéuticamente aceptable por reac-
ción con el ácido apropiado.

10 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 6 en que R¹ es fluor, p es 1 y B está selecciona-
do del grupo que consiste en -CH₃, CH₃(CH₂)₆-, (CH₃)₃C-
y CH₂=CH-CH₂.

15 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 6, en que p es 1, R¹ es un miembro del grupo que
consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂ y B es

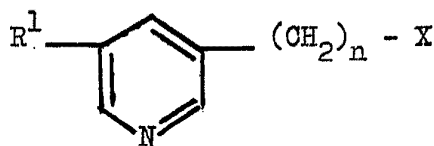


30.12.68.

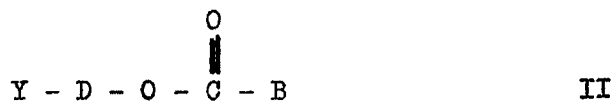


que consiste en hidrógeno, halógeno, $-NH_2$ y grupos alcoholo inferior.

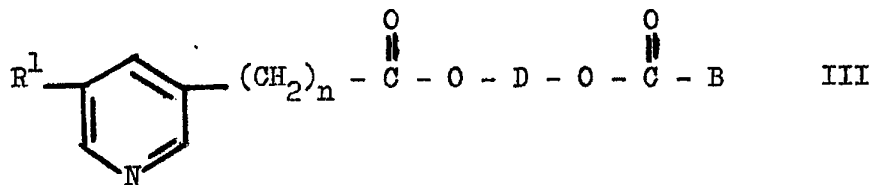
5. 9.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula general



10 en que n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y $-NH_2$, siendo R^1 hidrógeno cuando n es 1, D está seleccionado del grupo que consiste en grupos alcoholeno de cadena recta, ramificada, saturados e insaturados, que contienen como máximo 6 átomos de carbono, Y está selecciona

14
30.12.68.

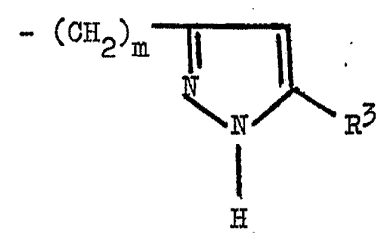
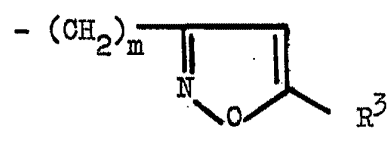
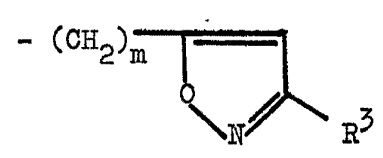
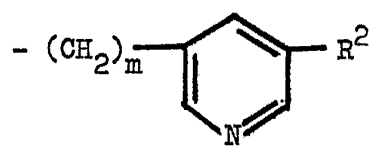


5

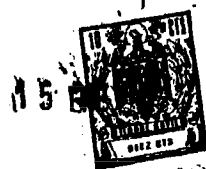
10

15

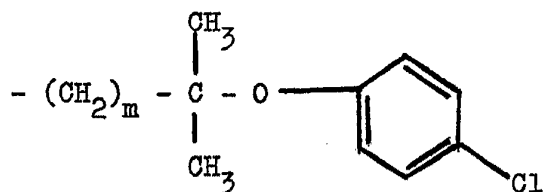
do del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, X está seleccionado del grupo que consiste en carboxilo, grupos carboxilato metálico y grupos carboxilo activado, en cuyo último caso el compuesto de fórmula I es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácido carboxílico tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan similarmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo carboxilato metálico cuando Y es halógeno; B es un miembro de la clase que consiste en grupos alcohol de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen como máximo 12 átomos de carbono, cicloalcohol, fenilalcohol, alcoholoxialcohol, ariloxialcohol, aminoalcohol, alcohol inferior-aminoalcohol, dialcoholaminoalcohol,



30.12.68.



y

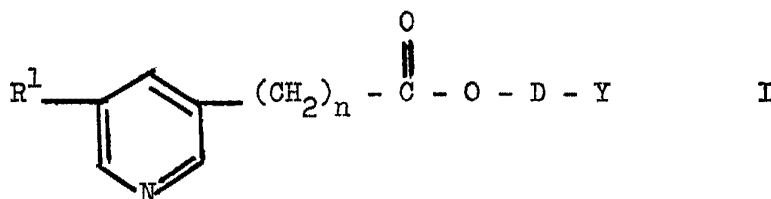


5

en que m es un número entero de 0 a 4 inclusive, R² está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂; siendo como máximo uno de los grupos R¹ y R² hidrógeno; R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcohol de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, después de lo cual el compuesto de fórmula III así formado es transformado si es necesario en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

10

10.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



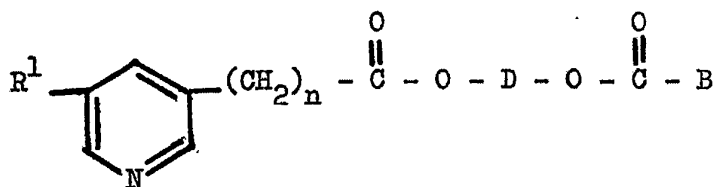
con un compuesto de la fórmula



15

para dar un compuesto de la fórmula general

30.12.68.



III

5 en que n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando n es 1, D está seleccionado del grupo que consiste en grupos alcohileno de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen como máximo 6 átomos de carbono, Y está seleccionado del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, X está seleccionado del grupo que consiste en carboxilo, grupos carboxilato metálico y grupos carboxilo activados,

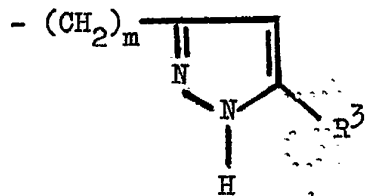
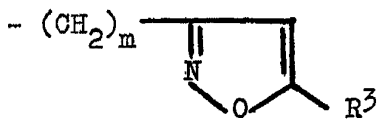
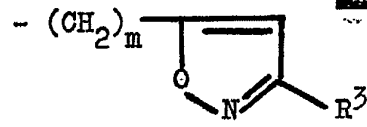
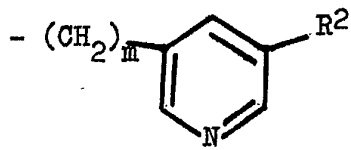
10 en cuyo último caso el compuesto de fórmula II es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácido carboxílico tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo

15 que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan similarmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo carboxilato metálico cuando Y es halógeno; B es un miembro de la clase que consiste en grupos alcohol de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen como máximo 12 átomos de carbono, cicloalcohol, fenilalcohol, alcoholoxialcohol, ariloxialcohol, aminoalcohol, alcohol inferior-aminoalcohol, dialcoholaminoalcohol,

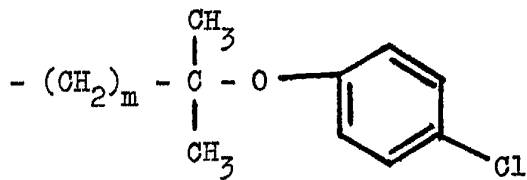
20

30

30.12.68.



y

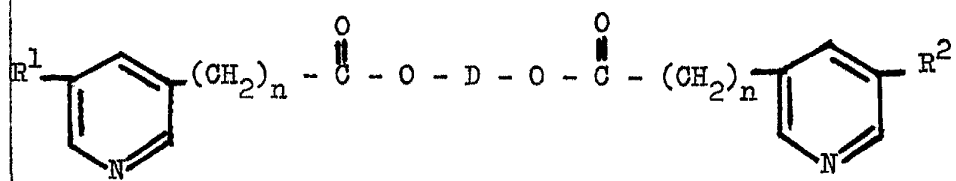


5

en que m es un número entero de 0 a 4 inclusive, R² está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂; siendo como máximo uno de los grupos R¹ y R² hidrógeno; R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, después de lo cual el compuesto de fórmula III así formado es transformado si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

10

11.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



I

30.12.68.

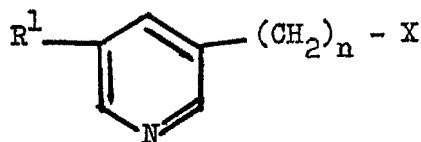


en el cual procedimiento un compuesto de la fórmula



II

es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula



...III

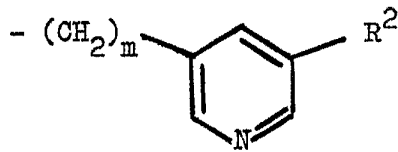
en que n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ y R² están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo como máximo uno de los grupos R¹ y R² hidrógeno; D es un miembro del grupo que consiste en grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen como máximo 6 átomos de carbono, Y está seleccionado del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo y X está seleccionado del grupo que consiste en carboxilo, grupos carboxilato metálicos y grupos carboxilo activados, en cuyo último caso, el compuesto de fórmula III es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácido carboxílico tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcohilo y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan o funcionan similarmente tales como N,N'-carbonil-diimidazol y N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo de carboxilato metálico cuando Y es halógeno; después de lo cual el compuesto de fórmula I así forma

30.12.68.



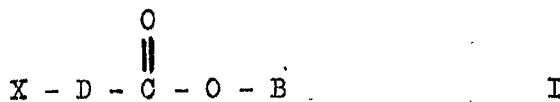
do es transformado, si es necesario, en una sal terapéu-
camente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

12.- Un procedimiento de acuerdo con una cual-
quiera de las reivindicaciones 9, 10 y 11, en que B es

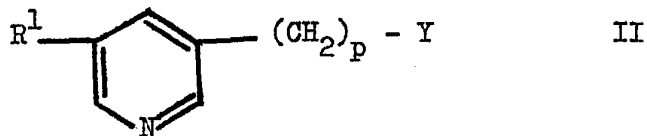


5 m y n son 0, R¹ y R² están seleccionados del grupo que con-
siste en átomos de hidrógeno y de fluor, siendo hidrógeno
como máximo uno de los grupos R¹ y R², y D es un miembro
del grupo que consiste en grupos alcohileno de cadena rec-
ta o ramificada, saturados e insaturados.

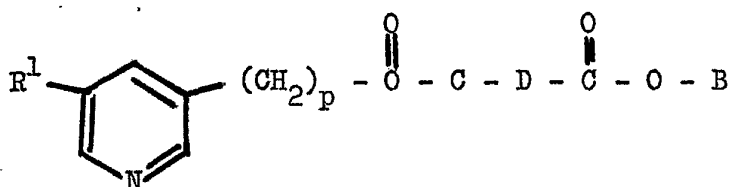
10 13.- Un procedimiento para la preparación de
compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos
del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccio-
nar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



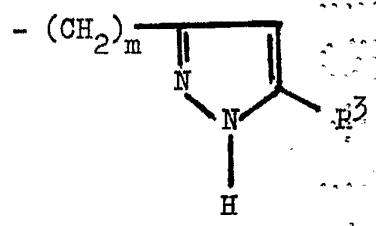
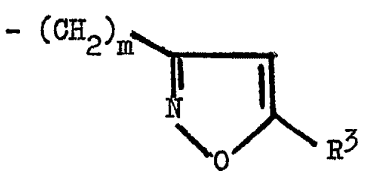
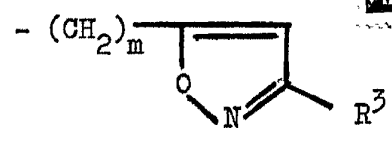
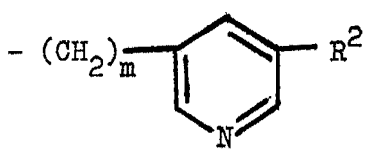
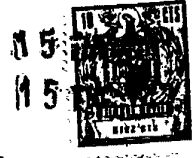
15 para dar un compuesto de la fórmula
30.12.68.



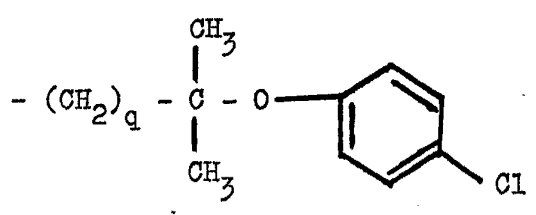
III

5 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está
 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halóge-
 no y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2; D es un
 miembro del grupo que consiste en grupos alcohileno de ca-
 10 dena recta o ramificada, saturados e insaturados que con-
 tienen como máximo 6 átomos de carbono, Y está selecciona-
 do del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, y X es
 tá seleccionado del grupo que consiste en carboxilo, gru-
 pos carboxilato metálico y grupos carboxilo activados, en
 15 cuyo último caso el compuesto de fórmula I es un miembro
 del grupo que consiste en derivados de ácidos carboxíli-
 cos tales como halogenuros de ácido, un éster de alcoholo
 y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos al-
 coxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y
 20 ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción en-
 tre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que con-
 siste en carbodiimida y compuestos que actúan o funcionan
 similarmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-
 5-fenilisoaxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo carboxi-
 lato metálico cuando Y es halógeno; B es un miembro del
 grupo que consiste en grupos alcoholo de cadena recta o
 ramificada, saturados e insaturados que contienen como má-
 ximo 12 átomos de carbono, cicloalcoholo, fenilalcoholo,
 alcoholoxialcoholo, ariloxialcoholo, aminoalcoholo, alco-
 25 hilo inferior aminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo,

30.12.68.



y



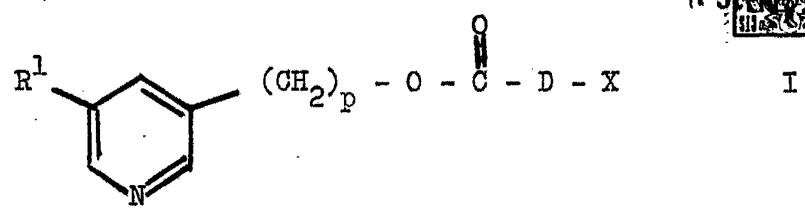
5

en que q es un número entero de 0 a 4 inclusive, m es un número entero de 1 a 4 inclusive, R² está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, y R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, después de lo cual el compuesto de fórmula III así formado es transformado si es necesario en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

10

14.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

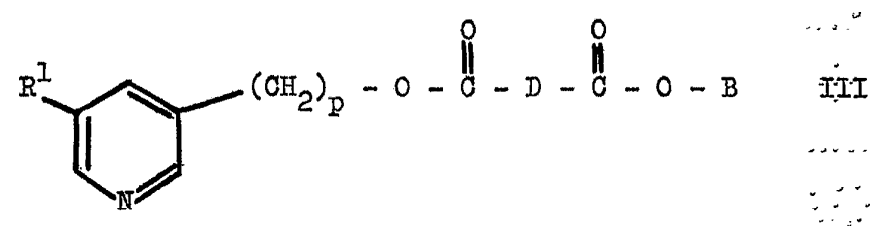
30.12.68.



con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula



5 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2, D es un miembro del grupo que consiste en grupos alcohileno de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen como máximo 6 átomos de carbono, Y está seleccionado del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, y X es

10 tá seleccionado del grupo que consiste en carboxilo, grupos carboxilato metálicos y grupos carboxilo activados, en cuyo último caso el compuesto de fórmula I es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácidos carboxílicos tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcoholo y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción

15 entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que

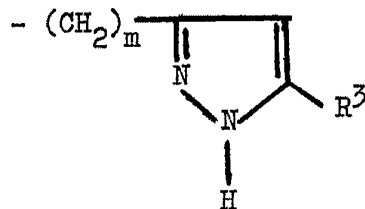
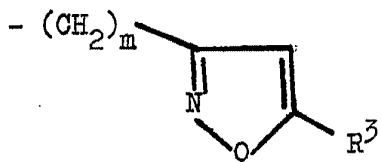
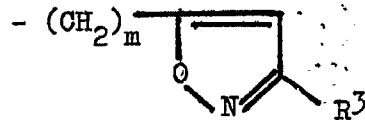
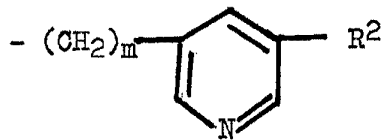
18

30.12.68.

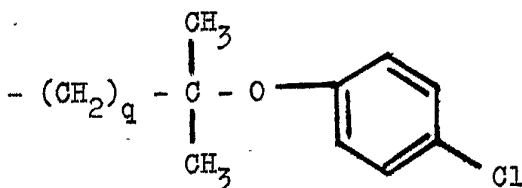


5 . consiste en carbodiimida y compuestos que actúan o funcio
nan similarmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y
N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo
carboxilato metálico cuando Y es halógeno; B es un miem-
bro del grupo que consiste en grupos alcoholo de cadena
recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen
como máximo 12 átomos de carbono, cicloalcoholo, fenilál-
coholo, alcoholoxialcoholo, ariloxialcoholo, aminoalcohó-
lo, alcoholo inferior-aminoalcoholo, dialcoholaminoalcohó-
lo,

10



y



en que q es un número entero de 0 a 4 inclusive, m es un
número entero de 1 a 4 inclusive, R² está seleccionado
del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂ y
R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno,

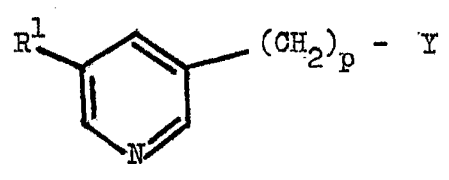
14

30.12.68

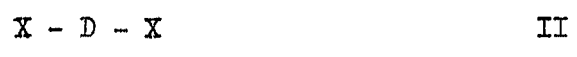


5 halógeno, $-NH_2$, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, después de lo cual el compuesto de fórmula III así formado es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con un ácido apropiado.

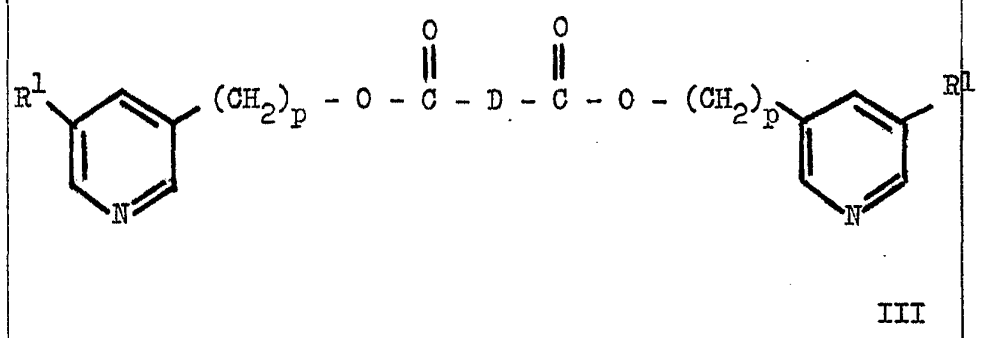
15.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula



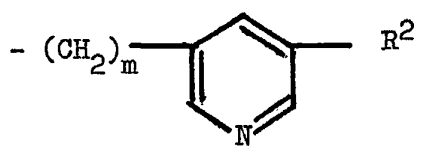
en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y $-NH_2$, siendo R^1 hidrógeno cuando p es 2, D es un miembro del grupo que consiste en grupos alcoholo de cadena

16
30.12.68.



5 recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen
 como máximo 6 átomos de carbono, Y está seleccionado del
 grupo que consiste en halógeno e hidroxilo y X está selec
 cionado del grupo que consiste en carboxilo, grupos carbo
 10 xilato metálicos y grupos carboxilo activados, en cuyo úl
 timo caso el compuesto de fórmula II es un miembro del
 grupo que consiste en derivados de ácidos carboxílicos ta
 les como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y
 un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alco
 15 xi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y áci
 dos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre
 un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste
 en carbodiimida y compuestos que actúan similarmente ta
 les como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoxazo
 20 lio-3'-sulfonato, siendo X un grupo carboxilato metálico
 cuando Y es halógeno; después de lo cual el compuesto de
 fórmula III así formado es transformado si es necesario,
 en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el
 ácido apropiado.

20 16.- Un procedimiento de acuerdo con una
 cualquiera de las reivindicaciones 13, 14 y 15, en que
 B es

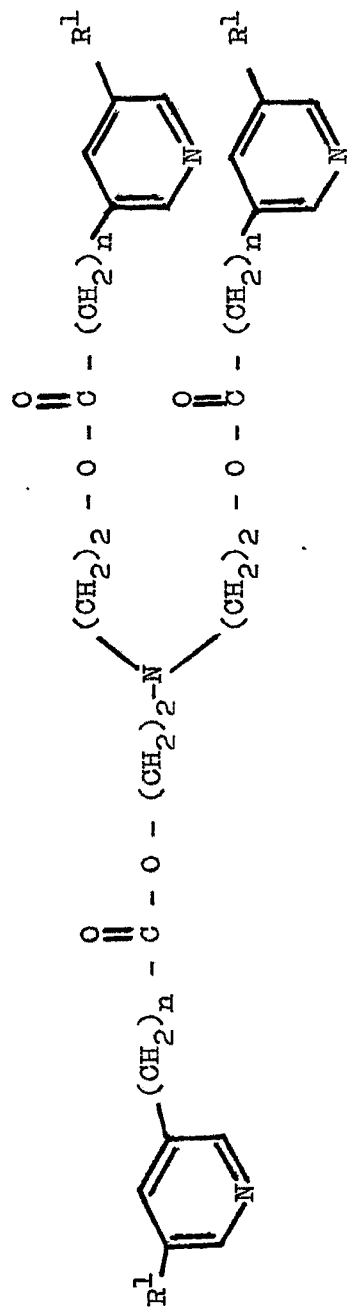


25 p y m son 1, R¹ y R² están seleccionados del grupo que
 consiste en átomos de hidrógeno y fluor, siendo hidrógeno
 como máximo uno de los grupos R¹ y R² y D es un miembro
 30.12.68.



del grupo que consiste en grupos alcohileno de cadena rec_ ta o ramificada, saturados e insaturados, que contienen como máximo 6 átomos de carbono.

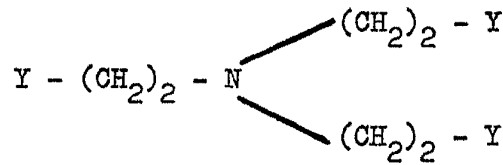
17.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula



30.12.68.

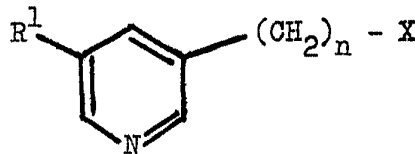


el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



II

con un compuesto de la fórmula



III

5

en cuyas fórmulas n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂; siendo R¹ hidrógeno cuando n es 1, Y está seleccionado del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo y X está seleccionado del grupo que consiste en carboxilo y grupos carboxilo activados, en cuyo último caso

10

el compuesto de fórmula III es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácidos carboxílicos tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan o funcionan similarmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoxazolío-3'-sulfonato, siendo X un grupo carboxilato metálico

15

19

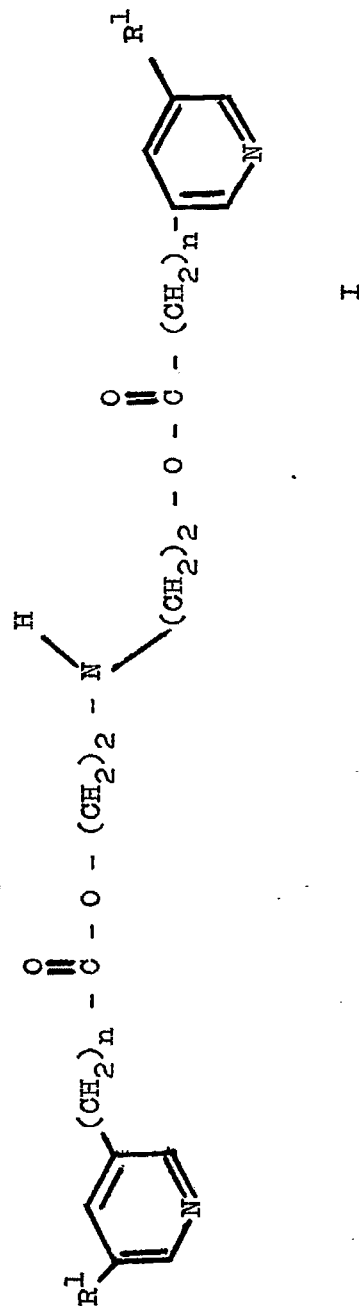
30.12.68.



co cuando Y es halógeno, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

5

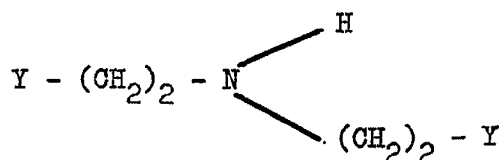
18.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula



30.12.68.

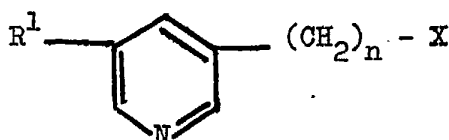


el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



II

con un compuesto de la fórmula



III

5

en cuyas fórmulas n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando n es 1, Y está seleccionado del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo y X está seleccionado del grupo que consiste en

10

carboxilo y grupos carboxilo activados, en cuyo último caso el compuesto de fórmula III es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácidos carboxílicos tales como

15

un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan o funcionan similarmente, tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoaxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo de carboxilato metá-

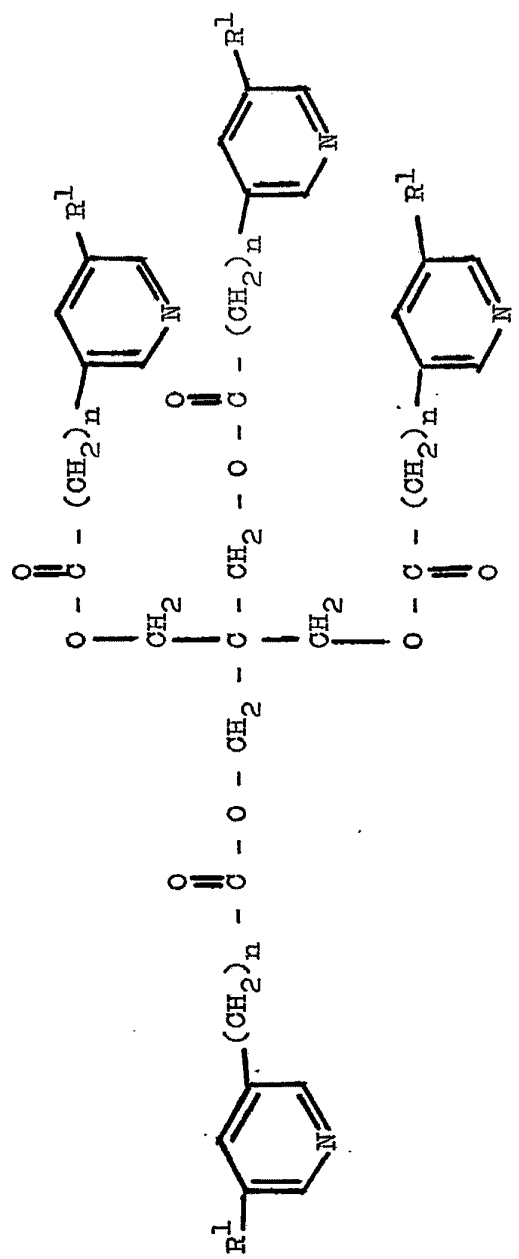
19

30.12.68.

lico cuando Y es halógeno, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

5

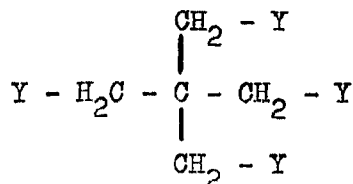
19.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula



30.12.68.

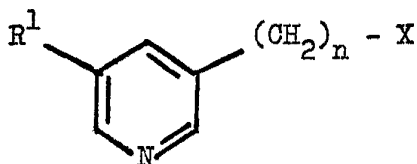


el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



II

con un compuesto de la fórmula



III

5

en cuyas fórmulas n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando n es 1, Y está seleccionado del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo y X está seleccionado del grupo que consiste en carboxilo y grupos carboxilo activados, en cuyo último ca

10

so el compuesto de fórmula III es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácidos carboxílicos tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi formicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos

15

inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan o funcionan similar-

19

mente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenil-isoxazolio-3'-sulfonato, siendo X un grupo de carboxila-

30.12.68.



to metálico cuando Y es halógeno, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

5

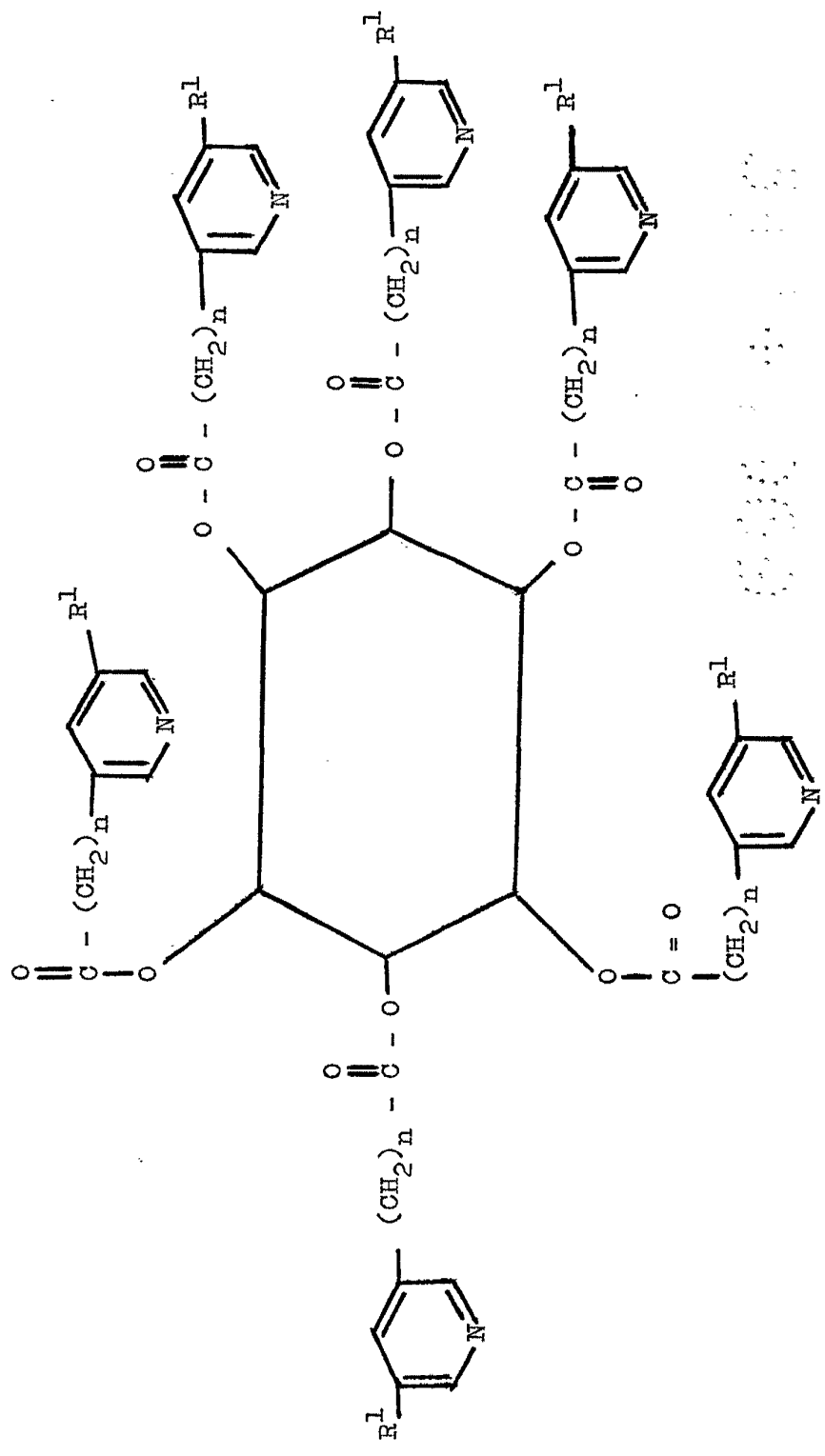
20.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula

30.12.68.

15



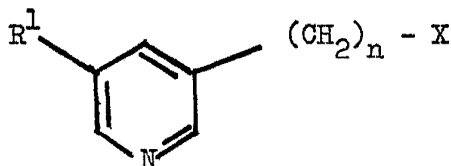
I



30.12.68.



el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un miembro del grupo de compuestos que consisten en meso-inosita y estereoisómeros de los mismos con un compuesto de la fórmula



.....

 II

5 en cuyas fórmulas, n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando n es 1, y X está seleccionado del grupo que consiste en carboxilo y grupos carboxilo activados, en cuyo último caso el

10 compuesto de fórmula II es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácidos carboxílicos tales como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol y un anhídrido de ácido, anhídridos mixtos con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido

15 carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan o funcionan similarmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoaxazolío-3'-sulfonato, después de lo cual, el compuesto de

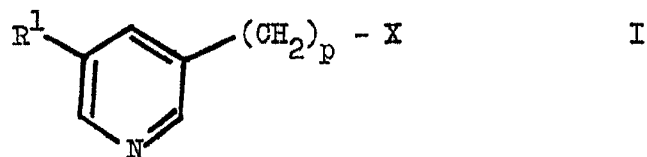
20 fórmula I así obtenido, es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

25
 30.12.68.

21.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar



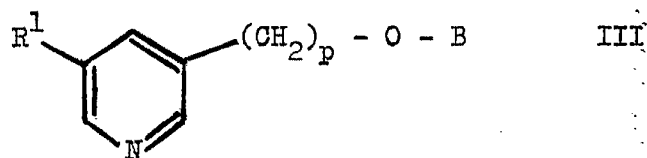
un compuesto de la fórmula



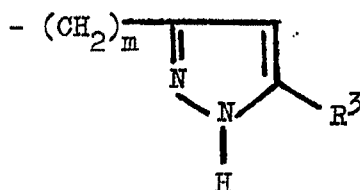
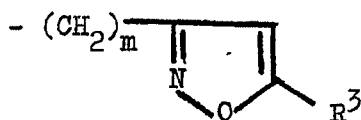
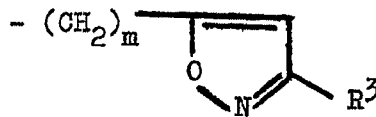
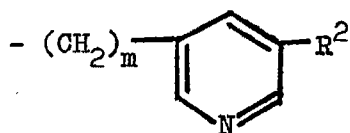
con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula




5 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está
 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halóge-
 no y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2, B está se-
 leccionado del grupo que consiste en grupos alcóhilo de
 cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, feni-
 lalcohilo, alcoholoxialcohilo, ariloxialcohilo, aminoalco-
 10 hilo, alcoholo inferior-aminoalcohilo, dialcoholaminoal-
 cohilo,

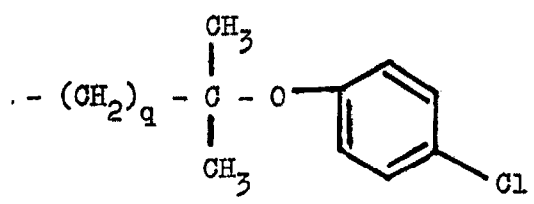


30.12.68.

15

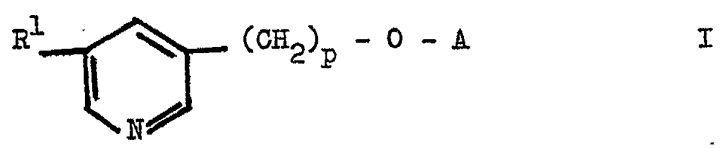


y



en que q es un número entero de 0 a 4 inclusive, m es un número entero de 1 a 4 inclusive, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, y R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados; X e Y están seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, grupos de óxidos metálicos y halógenos; siendo X diferente de Y cuando X e Y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno y grupos de óxidos metálicos, después de lo cual el compuesto de fórmula III así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

22.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general

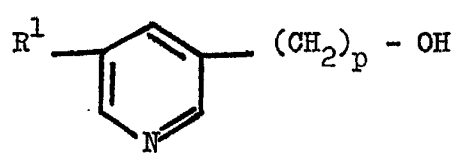


en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2, y A está seleccionado de la clase que consiste en grupos alcohilo

30.12.68.

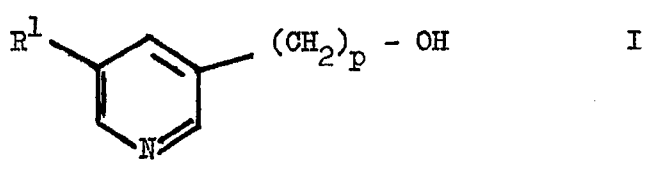


y piranilo, el cual procedimiento comprende añadir, de ma
 nera conocida, un compuesto de la fórmula

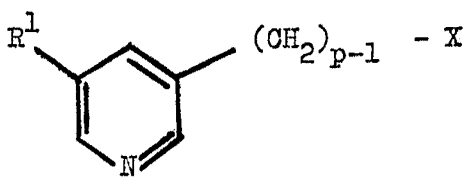


5 en que p y R¹ tienen los significados antes especificados,
 al doble enlace carbono-carbono de un miembro de la clase
 que consiste en alqueno y dihidropirano, después de lo
 cual el compuesto de fórmula I así obtenido, es transfor-
 mado, si es necesario, en una sal terapéuticamente acepta-
 ble, por reacción con el ácido apropiado.

10 23.- Un procedimiento para la preparación de
 compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos
 del suero de la fórmula



15 en que p es un número entero de 2 a 4 inclusive, y R¹ es-
 tá seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, haló-
 geno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2, el cual
 procedimiento comprende la reducción de un compuesto de
 la fórmula



16 en que p y R¹ tienen los significados antes especificados,
 30.12.68.

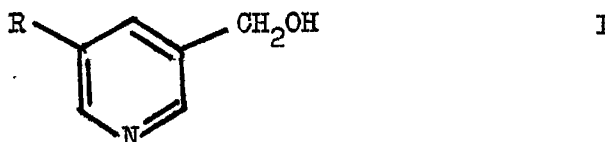
y X es un miembro del grupo que consiste en formilo, carboxi, clorocarbonilo, alcoxicarbonilo, tioléster

5
 10
 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C - S -alcoholo} \end{matrix}$ y -CN, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado si es necesario en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

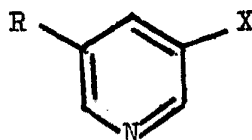
24.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en que la reducción se lleva a cabo por medio de un hidruro de metal complejo seleccionado del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de potasio e hidruro de aluminio y litio.

15
 25.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en que la reducción se lleva a cabo por medio de hidrogenación catalítica.

26.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula



21
 en que R está seleccionado del grupo que consiste en átomos de fluor, cloro y bromo, el cual procedimiento comprende la reducción de un compuesto de la fórmula



30.12.68.



en que R tiene el significado antes especificado y X está seleccionado del grupo que consiste en formilo, carboxi, clorocarbonilo, alcóxicarbonilo, tioléster ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{S} - \text{alco}$ -hilo) y un grupo ciano, llevándose a cabo la reducción por métodos conocidos para aplicarse a la reducción de los análogos no sustituidos, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

5

10

27.- Un procedimiento según la reivindicación 26, en que X es un grupo alcóxicarbonilo inferior y la reducción se lleva a cabo por medio de un hidruro metálico complejo.

15

28.- Un procedimiento según la reivindicación 27, en que el hidruro metálico complejo es un miembro del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de potasio e hidruro de aluminio y litio.

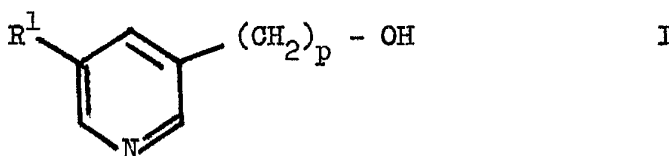
20

29.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en que X es un grupo etóxicarbonilo.

25

30.- Un procedimiento según la reivindicación 26, en que la reducción se lleva a cabo por hidrogenación catalítica.

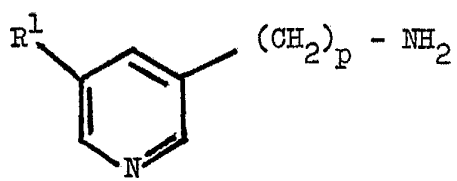
31.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula



30.12.68.



5 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive y R¹ es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂; estando seleccionado R¹ del grupo que consiste en halógenos y -NH₂ cuando p es 1; siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2; el cual procedimiento comprende tratar una amina de la fórmula

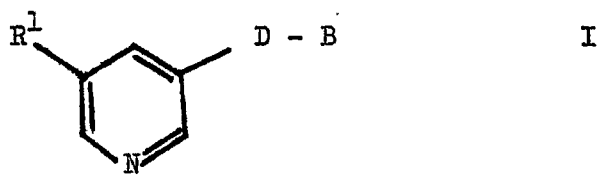


10 con un nitrito tal como nitrito de sodio en una solución en agua o acuosa bajo condiciones tales que el compuesto de diazonio intermedio se descomponga y reaccione con agua para formar un alcohol

32.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en que p es 1 y R¹ es un miembro del grupo que consiste en átomos de cloro, fluor y bromo.

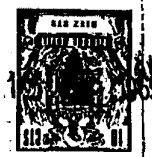
15 33.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en que p es 1 y R es un átomo de fluor.

34.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



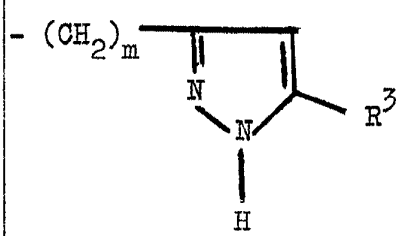
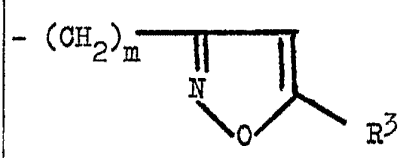
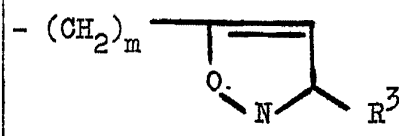
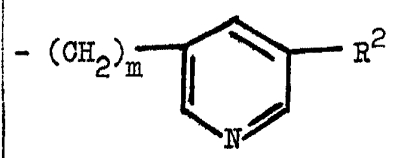
21 en que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, D es un miembro del grupo que consiste en grupos alcohileno de cadena recta o ramifica-

30.12.68.



5

da, saturados e insaturados que contienen como máximo 6 átomos de carbono, y B está seleccionado de la clase que consiste en hidrógeno, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados; conteniendo el radical - D - B como máximo 12 átomos de carbono cuando B es alcoholo; cicloalcoholo, fenilalcoholo, alcoholoxialcoholo, ariloxialcoholo, aminoalcoholo, alcoholo inferior-aminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo,

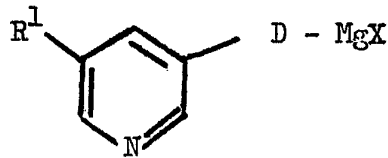


en cuyas fórmulas m es un número entero de 0 a 4 inclusive, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y $-\text{NH}_2$; R^3 es un miembro del grupo que con

11
30.12.68.

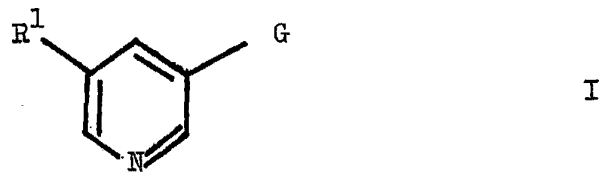


siste en hidrógeno, halógeno, $-NH_2$, grupos alcohilo de ca
dena recta o ramificada, saturados e insaturados; el cual
procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de
la fórmula



5 en que X es un átomo de halógeno, con un compuesto que co
rresponde a B que contiene un grupo carbonilo y reducir,
por métodos conocidos como aplicables, el alcohol obteni
do, si es necesario después de reemplazar el grupo hidro
xilo por un átomo de halógeno tal como cloro, después de
10 lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es trans
formado, si es necesario, en una sal terapéuticamente
aceptable, por reacción con el ácido apropiado.

15 35.- Un procedimiento para la preparación de
compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos
del suero de la fórmula



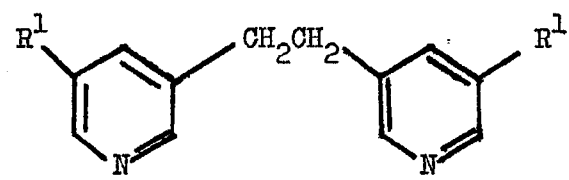
20 en que R^1 es un miembro del grupo que consiste en hidróge
no, halógeno y $-NH_2$ y G es un grupo alcohilo, el cual pro
cedimiento se lleva a cabo por métodos conocidos tales co
mo: A. reducción de un halogenuro que corresponde al com
puesto I; B. reducción de un alcohol que corresponde al

30.12.68.

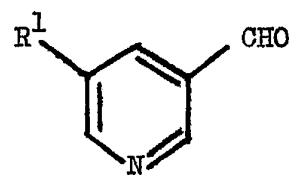


5 compuesto I, con la condición de que el grupo hidroxilo esté situado en posición alfa con relación al anillo de piridina, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

36.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula



10 en que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno, el cual procedimiento comprende la condensación de compuestos de la fórmula



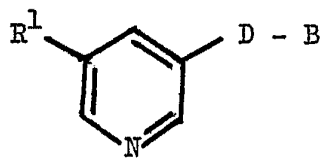
15 por métodos conocidos como aplicables para la condensación de benzofina, y reducción completa del producto, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

19 37.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos

30.12.68.

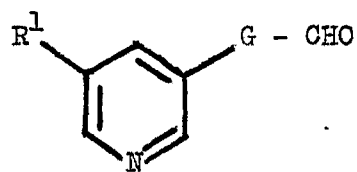


del suero de la fórmula

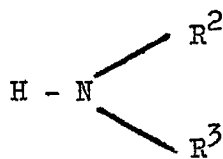


I

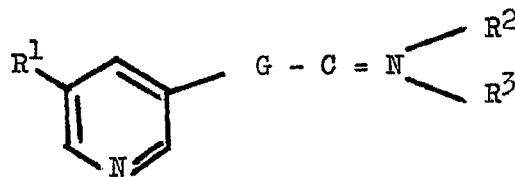
5 en que R^1 es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y $-NH_2$, D es un miembro de la clase que consiste en grupos alcohileno de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, que contienen como máximo 6 átomos de carbono y B está seleccionado de la clase que consiste en grupos aminoalcoholo, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 en que G está seleccionado de la clase que consiste en grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, con un compuesto de la fórmula



en que R^2 y R^3 son miembros de la clase que consiste en grupos hidrógeno y alcoholo, y reducción del producto intermedio



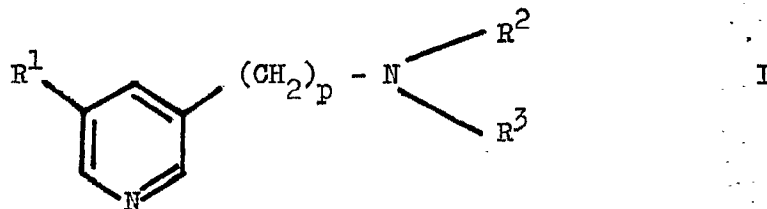
30.12.68.



en que G, R¹, R² y R³ tienen los significados antes especificados, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable, por reacción con el ácido apropiado.

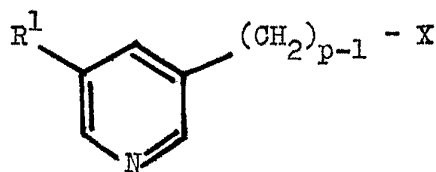
5

38.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



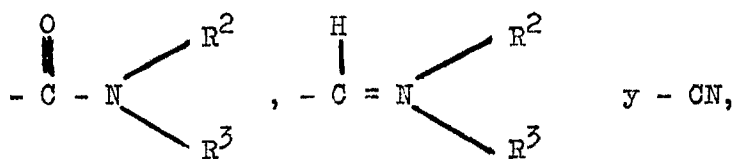
en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, R² y R³ están seleccionados de la clase que consiste en hidrógeno y grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, el cual procedimiento comprende la reducción de un compuesto de la fórmula

10



15

en que p y R¹ tienen los significados antes especificados y X es un miembro del grupo que consiste en



30.12.68.

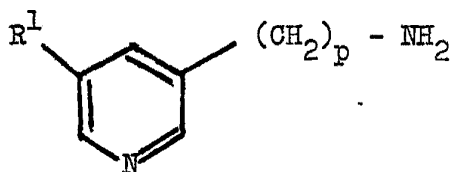


siendo R^2 y R^3 hidrógeno cuando X es - CN, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

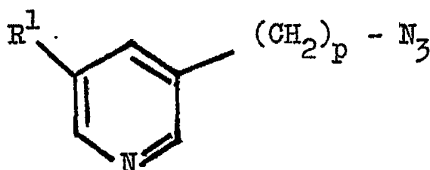
5. 39.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, en que X es - C ≡ N y la reducción se lleva a cabo por medio de hidrogenación catalítica.

10 40.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, en que X es - CO-NR²R³, y la reducción se lleva a cabo por medio de hidruro de aluminio y litio.

41.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



15 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, y R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, el cual procedimiento comprende la reducción de un compuesto de la fórmula



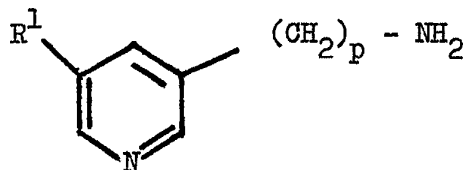
en que p y R¹ tienen los significados antes especificados, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

21
30.12.68.



do.

42.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



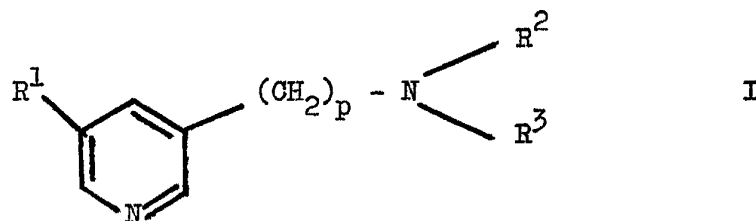
5

en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar por métodos tales como la hidrólisis y la hidrazinólisis de una imida que corresponde al compuesto de fórmula I, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

10

43.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general

15



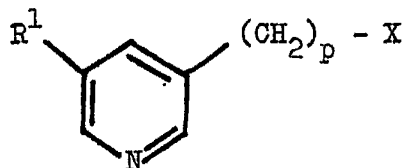
en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, R² y R³ son miembros de la clase que consiste en hidrógeno y grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, el cual procedimiento comprende ha-

20

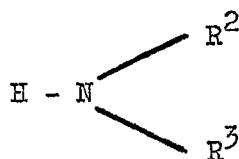
30.12.68.



cer reaccionar un compuesto de la fórmula



con una amina de la fórmula

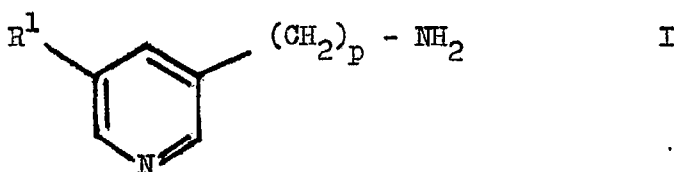


5

en que p, R¹, R² y R³ tienen los significados antes especificados y X es halógeno, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

10

44.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



15

en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, el cual procedimiento comprende la reducción de una oxima que corresponde a la fórmula I después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si

30.12.68.



es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

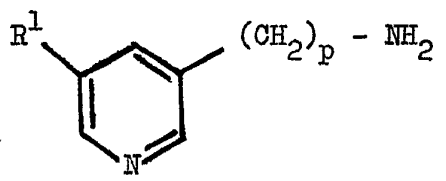
5

45.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 44, en que la oxima es reducida por medio de zinc y ácido acético.

46.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 44, en que la reducción se lleva a cabo por medio de hidrogenación catalítica.

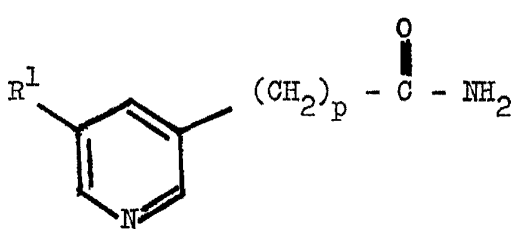
10

47.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

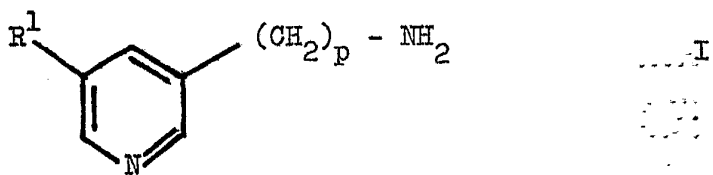
15



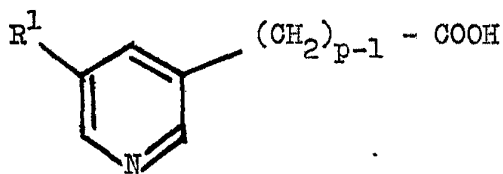
con NaOX, en que X es un miembro del grupo que consiste en átomos de cloro y bromo, de acuerdo con el método de Hofmann, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.



48.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general

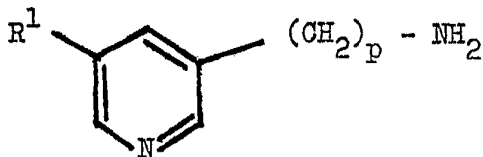


5 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula



10 con NH₃, de acuerdo con el método de Schmidt, después de lo cual el compuesto así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

49.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general

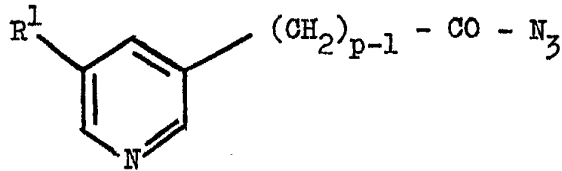


16 en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂,

30.12.68.



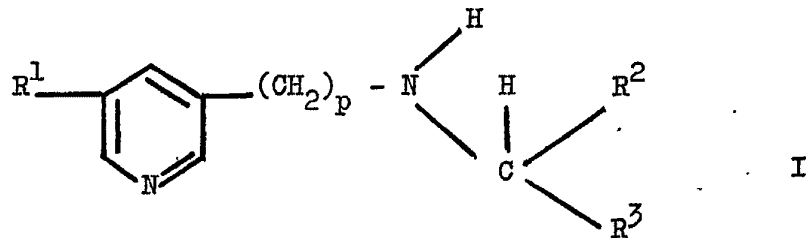
el cual procedimiento comprende la transposición de un compuesto de la fórmula



5

de acuerdo con Curtius, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

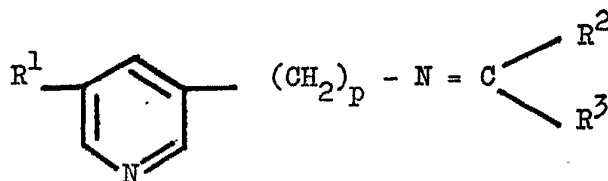
50.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula



10

en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno y -NH₂, R² y R³ están seleccionados de la clase que consiste en hidrógeno, grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, el cual procedimiento comprende la reducción de un compuesto de la fórmula

15



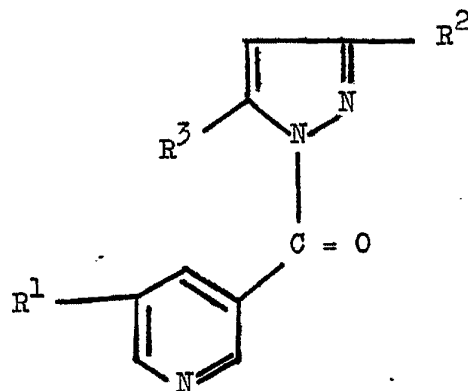
30.12.68.



en que p, R¹, R² y R³ tienen los significados antes especificados, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

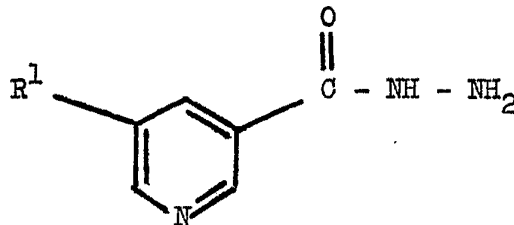
5

51.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



en que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, R² y R³ son miembros del grupo que consiste en grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, hidroxialcohilo y carboxialcohilo, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

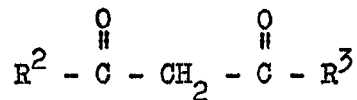
10



15

con un compuesto de la fórmula

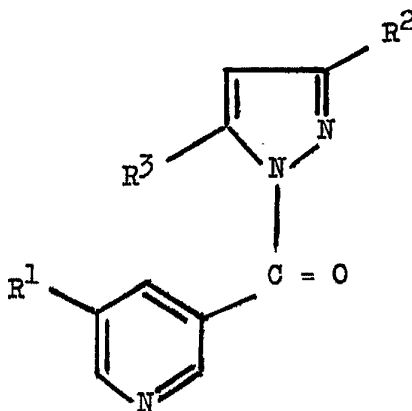
30.12.68.



en que R¹, R² y R³ tienen los significados antes especificados, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado si es necesario en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

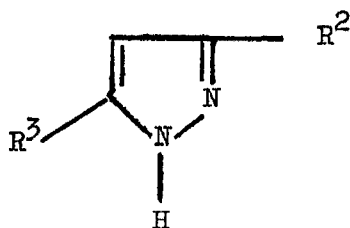
5

52.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



en que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, R² y R³ son miembros del grupo que consiste en grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, hidroxialcohilo y carboxialcohilo, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

10

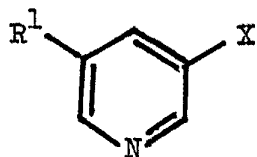


II

30.12.68.



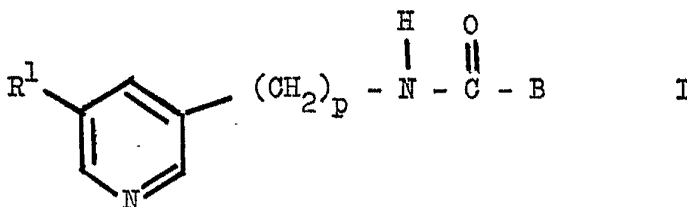
con un compuesto de la fórmula



III

5 en que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, R² y R³ son miembros de la clase que consiste en grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, hidroxialcohilo y carboxialcohilo, y X es un miembro de la clase que consiste en grupos carboxilo activados, en cuyo caso el compuesto de fórmula III es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácido carboxílico, tal como un halogenuro de ácido, un éster de alcohilo, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan similarmente tales como N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato, después de lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

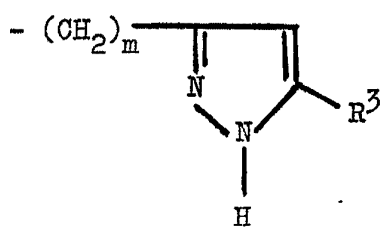
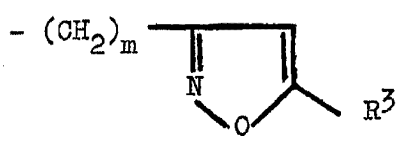
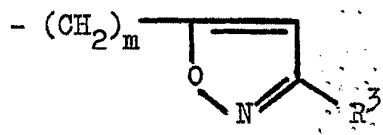
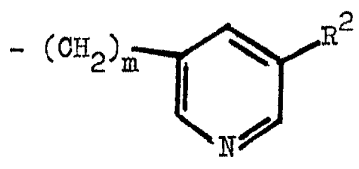
20 53.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general



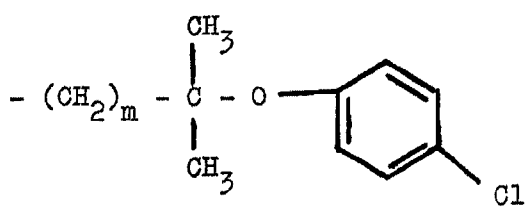
30.12.68.

5

en que p es un número entero de 1 a 4 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando p es 2, y B está seleccionado de la clase que consiste en grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen como máximo 12 átomos de carbono, cicloalcoholo, fenilalcoholo, alcoholoxialcoholo, ariloxialcoholo, aminoalcoholo, alcoholo inferior-aminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo,



y



10

en que m es un número entero de 0 a 4 inclusive, R² es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, y R³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcoholo de cadena recta

13

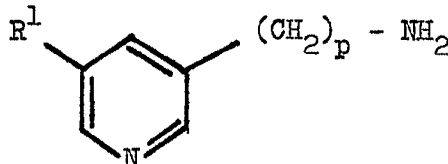


o ramificada, saturados e insaturados, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

B - X

II

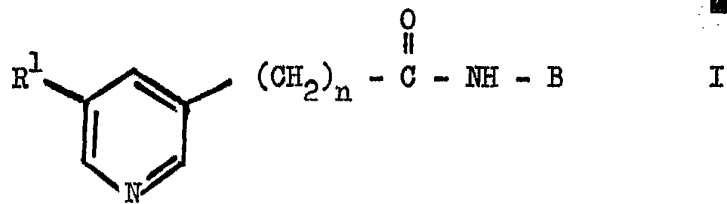
con un compuesto de la fórmula



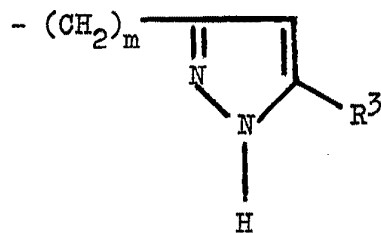
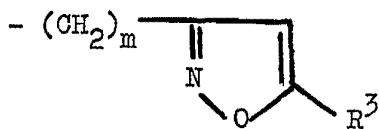
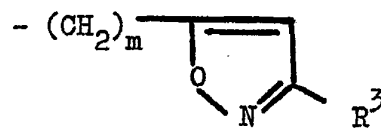
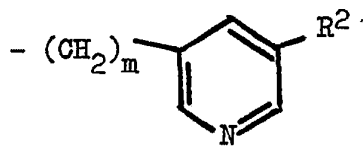
5 en cuyas fórmulas p, R^1 y B tienen los significados antes especificados, y X está seleccionado del grupo que consiste en grupos carboxilo activados, en cuyo caso el compuesto de fórmula II es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácido carboxílico, tal como un halogenuro de ácido, un éster de alcohol, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto con ácidos alcoxi fórmicos, 10 ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos que actúan similarmente tales como 15 N,N'-carbonildiimidazol y N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato, después de lo cual el compuesto fórmula I así obtenido es transformado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

20 54.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero de la fórmula general 22

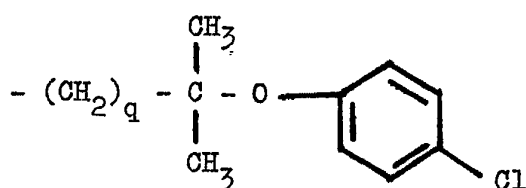
30.12.68.



5 en que n es un número entero de 0 a 3 inclusive, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, siendo R¹ hidrógeno cuando n es 1 y B está seleccionado de la clase que consiste en grupos alcohol de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados que contienen como máximo 12 átomos de carbono, cicloalcohol, fenilalcohol, alcoholoxialcohol, ariloxialcohol, aminoalcohol, alcohol inferior-aminoalcohol, dialcoholaminoalcohol,



y

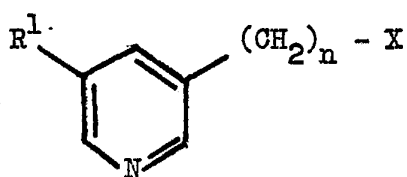


30.12.68.



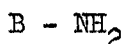
no siendo B alcoholo inferior cuando n es 0 y R¹ es H, en que q es un número entero de 0 a 4 inclusive, m es un número entero de 1 a 4 inclusive, R² es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -NH₂, R³ está se leccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NH₂, grupos alcoholo de cadena recta o ramificada, saturados e insaturados, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



II

con un compuesto de la fórmula



10

en que n, R¹ y B tienen los significados antes especificados, y X está seleccionado del grupo que consiste en grupos carboxilo activados, en cuyo caso el compuesto de fórmula II es un miembro del grupo que consiste en derivados de ácido carboxílico, tal como un halogenuro de ácido, un

15

éster de alcoholo, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto con ácidos alcoxi fórmicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos inorgánicos, y derivados obtenidos por reacción entre un ácido carboxílico y un miembro del grupo que consiste en carbodiimida y compuestos

20

que actúan similarmente tales como N,N'-carbonildimiazol y N-etil-5-fenilisoiazolio-3'-sulfonato, después de

22

lo cual el compuesto de fórmula I así obtenido es trans-

30.12.68.

347190

Nº 5



formado, si es necesario, en una sal terapéuticamente aceptable por reacción con el ácido apropiado.

55.- Un procedimiento para la preparación de compuestos inhibidores de la movilización de los lípidos del suero en animales.

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

Esta Memoria consta de ciento treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

Nº 5 ENE 1969

P. A.

G.D.S.
30.12.68.