

PATENTE DE INVENCION

Ref: I.G.I. Case No. PH. 14825.



347890

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la preparación de derivados de piridina".

=====

*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W. 1. Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a compuestos heterocíclicos y, de una forma más particular, a nuevos derivados de la piridina que poseen una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética y que reducen la

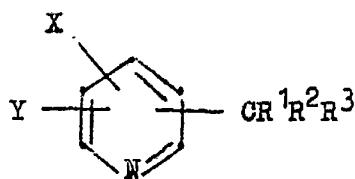
5. concentración de fibrinógeno y de colesterol y/o tri-



glicéridos en la sangre y que, por consiguiente, pueden ser útiles para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de la arteria coronaria y arteriosclerosis.

Según el invento proporcionamos derivados de piridina de la fórmula:

5.



10.

en la que X representa hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi que no tenga más de 3 átomos de carbono, o un átomo halógeno; Y representa un radical fenilo sustituido según se desee por dos o menos átomos halógenos; R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical alquilo que no tenga más de 3 átomos de carbono; R<sup>2</sup> representa hidrógeno, un radical alquilo que no tenga más de 3 átomos de carbono o un radical alcóxicarbonilo que no tenga

15.

más de 6 átomos de carbono y R<sup>3</sup> representa un radical de la fórmula -CONH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono y en la que los radicales Y y -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> se enlazan con átomos de carbono no adyacentes en el núcleo de la piridina, y las sales de los mismos.

20.

Ha de entenderse que la definición anterior no incluye aquellos compuestos en los que los radicales representados por Y y -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> ocupen posiciones adyacentes en el núcleo de la piridina e, igualmente, las definiciones de los diversos productos intermedios da-



das más adelante no incluyen aquellos compuestos en los que los radicales que corresponden a Y y  $-CR^1R^2R^3$  ocupen posiciones adyacentes en el núcleo de piridina.

5. Como valor apropiado para X se puede mencionar, por ejemplo, hidrógeno, un radical metilo o metoxi o un átomo de cloro o bromo.

10. Como valor apropiado para el átomo u átomos halógenos que pueden hallarse presentes, si así se desea, en el radical Y se pueden mencionar los átomos de flúor, cloro y bromo. Los compuestos en los que Y contiene uno o dos sustituyentes halógenos comprenden una modalidad preferente de este invento porque, en términos generales, son más activos que los derivados correspondientes de fenilo no sustituidos.

15. Como valor apropiado para  $R^1$  o  $R^2$  cuando representan un radical alquilo, se puede mencionar, por ejemplo, un radical metilo. Como valor apropiado para  $R^2$ , cuando representa un radical alcoxicarbonilo, se puede mencionar el radical metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

20. Como valor apropiado para  $R^4$ , cuando representa un radical alquilo, se puede mencionar, por ejemplo, el radical metilo o etilo.

25. Como sales apropiadas, cuando se trata del caso en que  $-CR^1R^2R^3$  represente un éster o grupo amida, se pueden mencionar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, los hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos o fosfatos. En el caso de que  $R^3$  represente al radical carboxi ( $-CO_2H$ ), son sales apropiadas aquellas con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, sales de aluminio y sales con bases orgá
- 30.

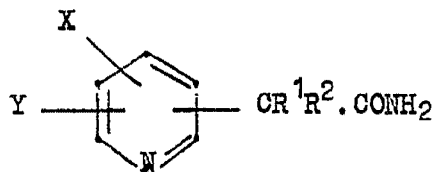
2 DIC



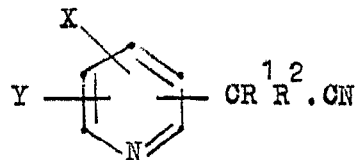
nicas que resulten adecuadas desde un punto de vista farmacéutico.

Los derivados de piridina preferidos del invento son: ácido 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético; ácido  $\alpha$ -[6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-il]propiónico; dimetil 5-(4-clorofenil)pirid-2-ilmalonato; 5-(4-clorofenil)pirid-2-ilacetato sódico; 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilacetato sódico y 2-(4-clorofenil)pirid-4-ilacetato sódico y de éstos, los dos primeros son los más preferidos en particular.

Según otra característica del invento, proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:



en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados arriba indicados, y las sales de los mismos, cuyo procedimiento comprende la hidrólisis de un derivado de piridina de la fórmula:

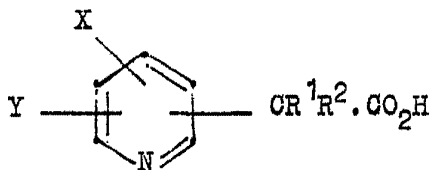




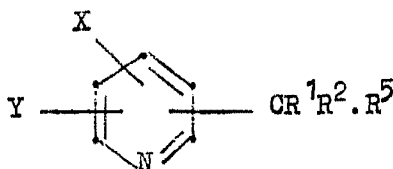
en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los anteriores significados.

- La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de agua y como agente de hidrólisis apropiado se puede mencionar, por ejemplo, un ácido que puede ser inorgánico como es, por ejemplo, el ácido sulfúrico, o una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino como es el hidróxido de potasio. Si así se desea, puede haber presente un diluyente como es el etanol. La hidrólisis puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor.

Según otra característica adicional del invento, proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:



- en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados ya indicados, y las sales de los mismos, cuyo procedimiento comprende la hidrólisis de un derivado de piridina de la fórmula:

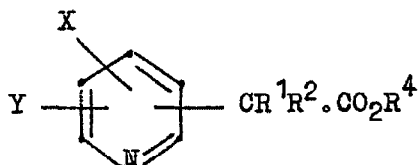




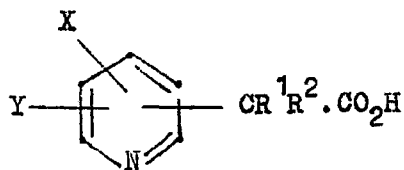
en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los anteriores significados y R<sup>5</sup> representa al radical ciano (-CN) o carbamoilo (-CONH<sub>2</sub>).

5. La hidrólisis se lleva a cabo en agua y, si se desea, puede haber presente un disolvente orgánico, por ejemplo etanol. Como agente de hidrólisis apropiado se puede mencionar, por ejemplo, una base inorgánica que puede ser un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, o bien un ácido, que puede ser inorgánico, como es por ejemplo el ácido clorhídrico.

Según otra característica más del invento, proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:



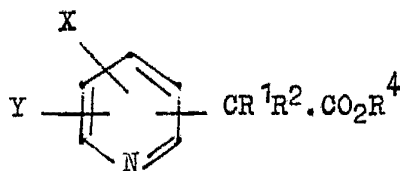
15. en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados dados anteriormente y R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono, y las sales de los mismos, cuyo procedimiento comprende la esterificación de un derivado de piridina de la fórmula:



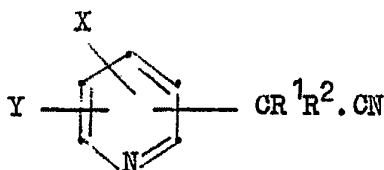


en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados anteriores.

5. La esterificación puede realizarse mediante interacción del ácido carboxílico con un compuesto de la fórmula R<sup>4</sup>OH, en la que R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono y un ácido inorgánico, por ejemplo ácido sulfúrico, o dicitclohexilcarbodiimida. La reacción puede llevarse a cabo, si así se desea, en un disolvente orgánico, que puede ser cloroformo, y puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor.
10. De otro modo, la esterificación puede realizarse mediante la interacción del ácido carboxílico con el diazoalcano apropiado, por ejemplo diazometano, en un disolvente orgánico, que puede ser una mezcla de metanol y éter. Alternativamente, la esterificación puede realizarse mediante la interacción de una sal metálica del ácido carboxílico apropiado como, por ejemplo una sal de metal alcalino, con un compuesto de la fórmula R<sup>4</sup>Hal, en la que R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono y Hal representa un átomo de halógeno, que puede ser cloro o bromo. Si se desea se puede llevar a cabo la reacción en un disolvente orgánico, dimetilformamida por ejemplo, y si se quiere, puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor.
15. Según otra de las características del invento, proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:
- 20.
- 25.



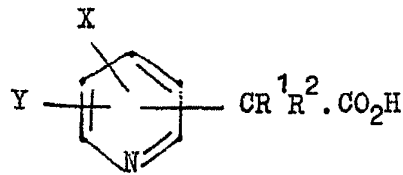
5. en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados ya indicados y R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono, y las sales de los mismos, cuyo procedimiento comprende la interacción de un compuesto de la fórmula:



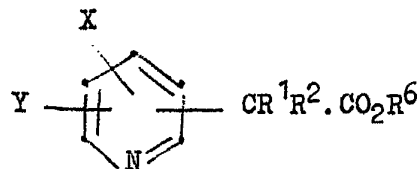
10. en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados anteriores, y un compuesto de la fórmula R<sup>4</sup>OH, en la que R<sup>4</sup> tiene el significado anterior, en medio ácido como, por ejemplo, en presencia de ácido sulfúrico. El proceso puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor.

Según una característica más del invento, proponemos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:

2 DIC



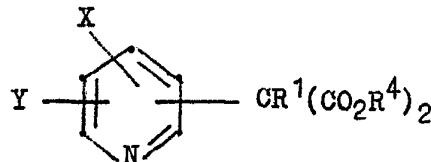
en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados citados anteriormente, y las sales de los mismos, cuyo procedimiento comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula:



5. en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los anteriores significados y R<sup>6</sup> representa un radical alquilo, aralquilo o arilo.

10. Como agente de hidrólisis apropiado se puede mencionar, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino como es el hidróxido sódico. La hidrólisis se realiza en presencia de agua y, si se desea, también pueden haber presentes uno o más disolventes orgánicos, tal como etanol.

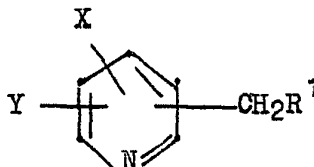
15. Según otra más de las características del invento proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:



2 DIC 1967



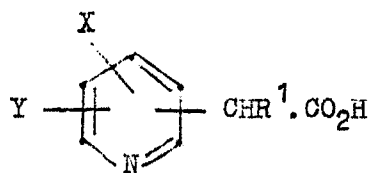
5. en la que X, Y y R<sup>1</sup> tienen los significados ya indicados anteriormente, y R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono, y las sales de los mismos, cuyo procedimiento comprende la interacción de sodio o potasio o un hidruro, amida o alcóxido de los mismos, con un carbonato de la fórmula CO.(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, en la que R<sup>4</sup> tiene el significado anterior, y un compuesto de la fórmula:



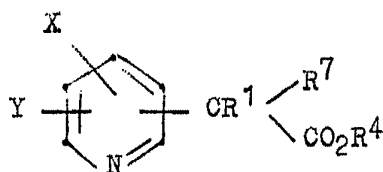
10. en la que X, Y y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba indicados.

15. La reacción puede llevarse a cabo en un exceso del carbonato apropiado, pudiendo haber presente, si se desea, un alcohol adecuado, como es el metanol. La reacción puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor. Se comprenderá que en el caso de que X en la materia prima represente un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo, este último proceso de elaboración puede dar por resultado la producción del compuesto apropiado en el que X represente un radical alcoxi correspondiente al carbonato empleado.
- 20.

Según otra característica del invento proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula



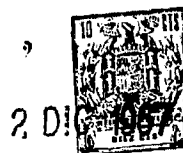
en la que X, Y y R<sup>1</sup> tienen los significados ya dados, cuyo procedimiento comprende la interacción de un compuesto de la fórmula:



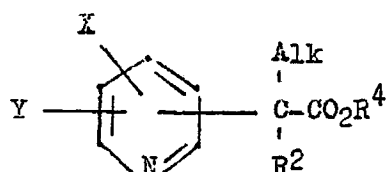
5. en la que X, Y y R<sup>1</sup> tienen los anteriores significados, R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono y R<sup>7</sup> representa el radical ciano (-CN) o un radical alcóxicarbonilo que no tenga más de 6 átomos de carbono, con una base inorgánica o un ácido inorgánico en presencia de agua y bajo la influencia de calor.
- 10.

Como base inorgánica apropiada se puede mencionar, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino y como ácido inorgánico apropiado se puede mencionar, por ejemplo, el ácido clorhídrico. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente orgánico como, por ejemplo, metanol.

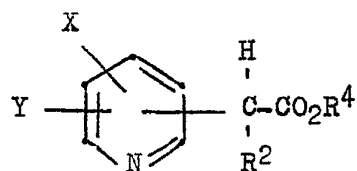
15.



Según otra de las características del invento, proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:



5. en la que X, Y, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados anteriormente citados y Alk representa un radical alquilo que no tenga más de 3 átomos de carbono, cuyo procedimiento comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula:



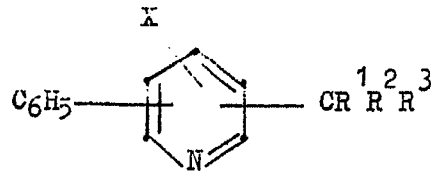
en la que X, Y, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los anteriores significados.

10. El proceso de alquilación puede dar por resultado la introducción de un radical alquilo (v.g., que en el producto R<sup>1</sup> represente alquilo y R<sup>2</sup> represente alcoxicarbonilo), o la introducción de dos radicales alquilo (v.g., que en el producto R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representen alquilo).
15. La alquilación puede realizarse haciendo reaccionar un derivado de metal alcalino, un derivado de sodio por ejemplo, del derivado de la piridina adecuado con un alquilhaluro que no tenga más de 3 átomos de carbono como

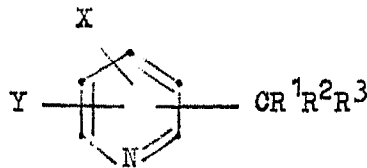


es, por ejemplo, el yoduro de metilo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico como es la dimetilformamida por ejemplo.

- Según otra característica adicional del invento,
5. proporcionamos un procedimiento para la manufactura de derivados de piridina de la fórmula:



en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados ya mencionados anteriormente, cuyo procedimiento comprende la interacción de un compuesto de la fórmula:



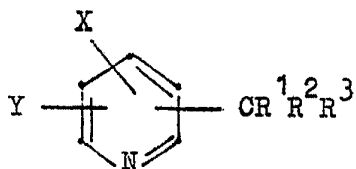
10. en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados anteriores, e Y representa un radical fenilo que no lleve más de dos átomos halógenos, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

- Como catalizador apropiado para la hidrogenación
15. se puede mencionar, por ejemplo, un catalizador de paladio sobre soporte de carbón. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico como puede ser, por ejemplo, el etanol.

2 DIC 1967

Se comprenderá que los compuestos empleados como materia prima en los procedimientos descritos pueden obtenerse, todos ellos, mediante procedimientos generales bien conocidos en la profesión y que se ilustran en los ejemplos.

Según otra característica más del invento, proporcionamos composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un derivado de piridina de la fórmula:



en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados, o una sal de los mismos, junto con un diluyente o vehículo no tóxico de los empleados normalmente en farmacia.

Los compuestos farmacéuticos pueden adoptar, por ejemplo, la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, no estériles, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables, estériles, cremas, lociones o ungüentos. Estos compuestos pueden obtenerse según es norma empleando excipientes tradicionales. Si se desea, las composiciones pueden contener además de uno por lo menos de los derivados de piridina que caracterizan a este invento, al menos un agente conocido que posea ac-



- tividad antiinflamatoria y/o analgésica como son, por ejemplo, la aspirina, paracetamol, codeína, cloroquina, fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ibufenac, o un esteroide antiinflamatorio como es, por ejemplo la prednisolona.
5. Aquellos compuestos previstos para administración por vía oral pueden contener además, si es que se desea, al menos un agente anticolinérgico, por ejemplo homatropina metil bromuro y/o un antiácido que puede ser, por ejemplo, hidróxido de aluminio.
10. Aquellos compuestos previstos para aplicación tópica pueden contener además, si se desea, un agente vasodilatador, por ejemplo tolazolina, o un agente vasoconstrictor, por ejemplo adrenalina; un anestésico local, por ejemplo ametocaina, o un contrairritante, por ejemplo capsicum; y/o al menos un agente elegido de las siguientes clases de sustancias: agentes antibactericos, incluyendo sulfonamidas y antibióticos que ejerzan una acción antibacterica, como es por ejemplo la neomicina; agentes fungicidas como, por ejemplo, la hidroxiquinolina; agentes antihistaminicos como, por ejemplo, la prometacina; y agentes rubefacientes como es, por ejemplo, el nicotinato metilico.
- 15.
- 20.

A continuación se ilustra el invento mediante los ejemplos siguientes, los cuales en modo alguno suponen limitación a su alcance.

25.

Ejemplo 1

Se disolvió 6-(4-clorofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina (0,25 gms) en ácido sulfúrico al 96 % (3,6 gms) y la solución transparente resultante se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. Después se

30.



añadió la solución a una mezcla de hidróxido de amonio concentrado (4,4 gms, densidad 0,88) y agua de hielo (15 gms). Se filtró la mezcla y se cristalizó el residuo en una mezcla de isopropanol y metanol. De esta forma se obtuvo 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacetamida; p.f. 213-215 °C.

El compuesto cianometilico empleado como materia prima se obtuvo de la manera siguiente:

Se añadió una solución de etil 6-(4-clorofenil)-2-metilpiridina-3-carboxilato (20 gms) en éter anhidro (500 ml) a una suspensión agitada de hidruro de aluminio-litio (4,9 gms) en éter a una velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Al cabo de dos horas se enfrió la suspensión etérea y se añadió agua (5 ml) cuidadosamente, seguido de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico (3 ml), seguido de agua (17 ml). Se agitó la suspensión por espacio de media hora, se secó mediante sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente in vacuo. De esta forma se obtuvo 6-(4-clorofenil)-3-hidroximetil-2-metilpiridina que era lo suficientemente pura para poderse emplear en la etapa siguiente de preparación. Una muestra cristalizada en tetracloruro de carbono tenía un punto de fusión (p.f.) de 113-115 °C.

Se añadió gota a gota tionilcloruro (1,6 ml) a una solución agitada de 6-(4-clorofenil)-3-hidroximetil-2-metilpiridina (2,58 gms) en dicloruro etilénico anhidro (50 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla resultante para redissolver el precipitado obtenido al cabo de quince minutos. Se evaporó la solución transparente re-



sultante hasta sequedad en un periodo de noventa minutos y se agitó el residuo en benceno anhidro (50 ml). Se filtró la mezcla, se lavó con benceno y se secó en el filtro. De esta forma se obtuvo hidrocloreuro de 3-clorometil-6-(4-clorofenil)-2-metilpiridina que era su-  
5. ficientemente puro para su empleo en la etapa siguiente. Una muestra del compuesto de clorometilo cristalizada en isopropanol tenia un p.f. 171-172°C.

Se agitó bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno por espacio de dos horas una solución de hidrocloreuro  
10. de 3-clorometil-6-(4-clorofenil)-2-metilpiridina (27 gms) y cianuro sódico (16,2 gms) en metanol (140 ml). Se enfrió la suspensión resultante y después se concentró in vacuo. Se mezcló totalmente el residuo con éter (800 ml)  
15. y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica de la mezcla y se concentró hasta 150 ml a presión reducida. Entonces se pasó la mezcla por una columna consistente en alumina neutra (Woelm grado 1; 500 gms), y se eluyó con éter la columna de una forma continua hasta que se hubieron  
20. recogido 500 ml de eluido. Se evaporó el disolvente y se obtuvo un sólido que se cristalizó en una mezcla de etil acetato y éter de petróleo (p.e. 60-80°C). De esta forma se obtuvo 6-(4-clorofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina, p.f. 102-104°C.

25. Ejemplo 2

Se reflujo por espacio de 3 horas una mezcla de 6-(4-clorofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina (19 gms), hidróxido sódico (22,4 gms) y etanol-agua (7:3; 220 ml.). Se evaporaron los disolventes in vacuo, se disolvió el  
30. residuo en agua (300 ml) y se lavó la solución con éter



1957

- (330 ml). Se ajustó el pH de la solución acuosa a 4 añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado y se filtró la mezcla resultante. Se cristalizó el residuo sólido en etilacetato y se obtuvo así ácido 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético, p.f. 180-182°C.
- 5.

### Ejemplo 3

- Se disolvió ácido 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético (7 gms) en metanol (230 ml) y la solución se añadió lentamente a una solución de diazometano (1,1 gm) en éter (700 ml), que se enfrió a 5°C mientras se realizaba la adición. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo sólido en éter (100 ml), que se lavó sucesivamente con carbonato sódico acuoso al 5% (80 ml) y agua (80 ml). Se secó la solución etérea mediante sulfato sódico anhidro y después se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en petróleo ligero (p.e. 60-80°C) y de esta forma se obtuvo 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacetato metílico, p.f. 75-76°C.
- 10.
- 15.

### Ejemplo 4

- Se enfrió a 0°C en un baño de hielo una suspensión de 6-(4-clorofenil)-2-cianometilpiridina (6 gms) en metanol seco (26 ml). Se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (17 gms) y la solución resultante color amarillo pálido se reflujo durante 18 horas. Se vertió en hielo (150 gms) la mezcla de la reacción y se ajustó el pH de la solución a 8 mediante hidróxido de amonio concentrado (densidad 0,88). Se extrajo la solución 3 veces con éter (100 ml) y después se evaporó el disolvente de los extractos etéreos combinados. Se cris
- 20.
- 25.
- 30.



talizó el sólido residual en éter de petróleo (60-80°C) y se obtuvo 6-(4-clorofenil)pirid-2-ilacetato metílico p.f. 45-46°C.

El compuesto de cianometilo empleado como materia prima se obtuvo de la forma siguiente:

5.

Se enfrió a 0°C en un baño de hielo una solución de 6-(4-clorofenil)-2-metilpiridina (21 gms) en cloroformo (400 ml). Se añadió lentamente a la solución ácido m-cloroperbenzoico (30,9 gms) por partes y se mantuvo la solución a una temperatura comprendida entre 0 y 4°C por espacio de 24 horas. Se agitó la solución de cloroformo con solución de carbonato potásico acuoso al 15% (150 ml) y se añadió carbonato potásico para ajustar a 9 el pH de la capa acuosa. Se separó de la mezcla la capa de cloroformo, se secó después y se evaporó el disolvente. De esta forma se obtuvo N-óxido de 6-(4-clorofenil)-2-metilpiridina impuro. Este producto se puede purificar mediante cristalización en éter de petróleo (p. e. 60-80°C), después de lo cual tenía un p.f. de 92-94°C.

10.

15.

20.

El N-óxido impuro (25 gms) se disolvió en cloruro de acetilo (112 ml) y se reflujo la mezcla durante 6 horas. Después de evaporar el exceso de cloruro de acetilo, se disolvió en metanol (350 ml) el aceite pardo residual que consistía principalmente en hidrocloreuro de 2-acetoximetil-6-(4-clorofenil)piridina e hidrocloreuro de 2-clorometil-6-(4-clorofenil)piridina. Se añadió una solución de hidróxido sódico (20 gm) en agua (20 gms) y se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó in vacuo el metanol y se dividió el residuo en dos partes, una en éter y la otra en agua.

25.

30.



- Se separó de la mezcla la capa etérea y se evaporó el éter. De esta forma se obtuvo una mezcla de 6-(4-clorofenil)-2-hidroximetilpiridina y 2-clorometil-6-(4-clorofenil)piridina que podía emplearse satisfactoriamente en la etapa siguiente de la elaboración. A una solución de esta mezcla (22 gms) en dicloruro etilénico seco (300 ml) se añadió lentamente cloruro de tionilo (11 ml); la temperatura de la reacción no se dejó que excediera de 35-40°C. Se agitó la suspensión por espacio de 1,5 horas y después se filtró. Así se obtuvo hidrocioruro de 2-clorometil-6-(4-clorofenil)piridina. La cristalización de esta sal en isopropanol dió la base correspondiente, p.f. 110-111°C.
5. Se disolvió en agua (150 ml) hidrocioruro de 2-clorometil-6-(4-clorofenil)piridina (15 gms). Se añadió a la solución hidróxido de amonio concentrado (densidad 0,88; 4 gms) y se extrajo la mezcla tres veces con cloroformo. Se secaron los extractos combinados de cloroformo, se evaporó el disolvente y se obtuvo 2-clorometil-6-(4-clorofenil)piridina cristalina. Este sólido se disolvió en metanol seco (230 ml), se añadió cianuro sódico (6,6 gms) y se reflujo la mezcla en atmósfera de nitrógeno por espacio de 10 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción, se evaporó el disolvente y se dividió el residuo entre éter y agua. Se separó la mezcla y se evaporó el disolvente de la capa orgánica. Se disolvió el sólido residual en éter (200 ml) y se pasó la solución a través de alumina neutra (Woelm, grado 1; 250 gms). Se evaporó el disolvente del eluido y se cristalizó el residuo en una mezcla de acetato etílico y éter de petró-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



leo (p.e. 60-80°C). De esta forma se obtuvo 6-(4-clorofenil)-2-cianometilpiridina, p.f. 80-82°C.

Ejemplo 5

5. Se disolvió metil 6-(4-clorofenil)pirid-2-ilacetato (0,15 gms) en una mezcla de metanol (1 ml) e hidróxido sódico N-acuoso (1 ml). Se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el metanol, se diluyó la solución acuosa con agua (1 ml), se enfrió en hielo y se añadió ácido acético glacial gota a gota hasta que se completó la precipitación. Se separó mediante filtración el precipitado cristalino, se lavó con agua destilada y se cristalizó en una mezcla de acetona y éter de petróleo, (p.e. 60-80°C) a temperatura ambiente o inferior. De esta forma se obtuvo ácido
10. 6-(4-clorofenil)pirid-2-ilacético, p.f. 98-100°C.
- 15.

Ejemplo 6

20. Se hirvió bajo reflujo durante 2 horas 5-(4-clorofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina (6,05 gms) con una solución de hidróxido potásico al 10 % en etanol:agua 2:1 (50 ml). Se diluyó en agua la solución enfriada (ca. 120 ml) y se separó mediante destilación la mayor parte del etanol a presión reducida. Se lavó la solución acuosa con éter, se trató con carbón decolorante, se filtró y se ajustó su pH a 6 añadiendo ácido acético. El ácido
25. 5-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético precipitado se cristalizó en etanol, dando un p.f. de 207-209°C (descomposición).

30. La 5-(4-clorofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina empleada como materia prima se obtuvo de la manera siguiente:



- Se añadió gota a gota oxiclорuro de fósforo (110 ml) a dimetilformamida seca (146 gms), agitando la mezcla y manteniéndola a una temperatura inferior a 30°C mediante refrigeración en un baño de hielo. Se
5. añadió ácido 4-clorofenilacético (68,2 gms) y se agitó la solución a 70°C por espacio de 6 horas. Se enfrió y se vertió cuidadosamente sobre hielo picado (ca. 400 gms). Se enfrió la solución acuosa resultante a una temperatura inferior a 10°C en un baño de hielo-sal al per
10. que se ajustaba el pH a 7 añadiendo hidróxido sódico acuoso al 40 %. Se añadió carbonato potásico sólido (600 gms), junto con benceno (ca. 250 ml), necesitándose añadir más agua para facilitar la disolución y agitándose la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se separó el
15. benceno en frío y se combinó con dos extractos más de benceno de la capa acuosa. Se lavaron con agua los extractos de benceno, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron dejando un aceite pardo, que solidificó al dejarlo reposar y que cristalizó en tetracloruro de
20. carbono, obteniéndose  $\alpha$ -(4-clorofenil)- $\beta$ -dimetilaminopropenal, p.f. 119-121°C.
- Se añadió gota a gota  $\alpha$ -(4-clorofenil)- $\beta$ -dimetilaminopropenal (62,7 gms), disuelto en cloroformo libre de alcohol (100 ml), a una solución agitada de fosgeno (50 gms) en cloroformo (80 ml), mientras tanto se
25. enfrió a una temperatura inferior a 10°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se separó la materia volátil mediante destilación a presión reducida. El aceite residual se mezcló con éter (ca. 250
30. ml) y agua (ca. 300 ml), y se separó la solución de éter

- y combinó con dos extractos etereos más de la capa acuosa. Después de lavarse, por este orden, con agua, carbonato sódico acuoso diluido y agua de nuevo, se secó la solución de éter mediante sulfato sódico y se evaporó quedando  $\beta$ -cloro- $\alpha$ -(4-clorofenil)propenal en forma de aceite, que se solidificó al enfriarse, teniendo entonces un p.f. de 38-42°C. Como resultaba inestable si se almacenaba, se empleó por lo tanto inmediatamente en el estadio siguiente de la síntesis sin purificación adicional.

- Se hirvieron mezclados bajo reflujo por espacio de 9 horas  $\beta$ -cloro- $\alpha$ -(4-clorofenil)propenal (44,0 gms),  $\beta$ -aminocrotonato etílico (68,5 gms) y ciclohexeno (600 ml). Se separó una pequeña cantidad de sólido mediante filtración en frío y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. Se disolvió el residuo en éter seco y se añadió lentamente una solución etanólica de ácido clorhídrico hasta completarse la precipitación. Se recogió mediante filtración en hidrocloruro así obtenido y se mezcló con agua que contenía suficiente hidróxido potásico para obtener alcalinidad. Se extrajo la base en éter, se lavó con agua, se secó mediante sulfato sódico y se recuperó mediante evaporación. La cristalización en etanol: agua 2:1 dió 5-(4-clorofenil)-2-metil-piridin-3-carboxilato etílico, p.f. 72-73°C.

- Se añadió lentamente 5-(4-clorofenil)-2-metilpiridin-3-carboxilato etílico (22,0 gms) en éter seco (200 ml) a hidruro de aluminio-litio (3,8 gms) agitado en éter seco (120 ml) a una temperatura de 5-10°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora



DIC 1967

- y después se enfrió en un baño de hielo-agua mientras se añadía cuidadosamente agua (200 ml). Se separó el éter mediante destilación a presión reducida y se filtró la suspensión acuosa dejando un sólido. Se trituró este sólido con acetato etílico hasta que dejó de disolverse sólido. Se secó la solución de acetato etílico mediante sulfato sódico y se evaporó quedando un sólido. Este sólido se cristalizó en benceno obteniéndose 5-(4-clorofenil)-3-hidroximetil-2-metilpiridina, p.f. 135-136°C.
- 5.
- 10.
- Se añadió cloruro de tionilo (7,2 ml) en dicloruro metilénico (20 ml) gota a gota a una suspensión agitada de 5-(4-clorofenil)-3-hidroximetil-2-metilpiridina (15,4 gms) en dicloruro metilénico (135 ml), mantenida a una temperatura de 20-25°C. Cuando se terminó de añadir, se hirvió la mezcla a reflujo por espacio de 30 minutos y después se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se trató el residuo con agua y hielo y suficiente hidróxido potásico para alcanzar un pH de 10. Se extrajo el sólido en cloruro metilénico, se lavó con agua, se secó mediante sulfato sódico y se recuperó mediante evaporación. La cristalización en ciclohexano dió 3-clorometil-5-(4-clorofenil)-2-metilpiridina, p.f. 128-129,5°C.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Se hirvió a reflujo durante 2 horas una mezcla de 3-clorometil-5-(4-clorofenil)-2-metilpiridina (14,7 gms) y cianuro potásico (4,55 gms) en 2-etoxietanol (60 ml) y agua (30 ml). Al enfriarse se separó un sólido se añadió agua (100 ml) para completar la precipitación.
- Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con



5. agua, se volvió a disolver en benceno (150 ml), se secó mediante sulfato sódico, se trató con carbón decolorante y se recuperó mediante la evaporación del disolvente. La cristalización en tetracloruro de carbono dió 5-(4-clorofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina, p.f. 127-128°C.

Ejemplo 7

10. Se añadió 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-metilpiridina (22,5 gms) a una suspensión de hidruro sódico (23 gms de dispersión en aceite al 50 % - lavada con éter de petróleo antes de usarla) en carbonato dimetílico (120 ml). se calentó la mezcla y se agitó en reflujo durante 20 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla y se añadió metanol para destruir el hidruro sódico residual, seguido de agua (200 ml). Se extrajo totalmente la suspensión acuosa con éter y se lavó el extracto estereó repetidamente con ácido clorhídrico 5N hasta que se hubo separado la 3-(4-clorofenil)-2-metoxi-6-metilpiridina, determinándose esta separación por medio de cromatografía de capa delgada. Finalmente se lavó el extracto con carbonato sódico acuoso diluido, después con agua, se secó mediante sulfato sódico, se trató con carbón decolorante y se evaporó para que quedara un sólido que se cristalizó en éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para obtener 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilmalonato, p.f. 82-85°C.

La 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-metilpiridina empleada en la preparación anterior se obtuvo de la manera siguiente:

30. Se mezclaron bien  $\chi$ -(4-clorofenil)- $\chi$ -hidroxi



metilenacetonitrilo (120 gms) y acetona (80 gms) con ácido polifosfórico (1000 gms) y se calentó uniformemente la mezcla a unos 130°C, a cuya temperatura se estableció una reacción exotérmica vigorosa. Se dejó proseguir la reacción por si misma, pero posteriormente se aplicó calor para mantener la temperatura entre 130 y 140°C. durante 30 minutos. Se vertió la mezcla fría sobre hielo y se agitó la suspensión acuosa por espacio de 18 horas antes de filtrarla. Se agitó el material crudo con acetato etílico e hidróxido potásico acuoso diluido en cantidad suficiente para mantener la alcalinidad. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó bien con agua, acetato etílico y éter, por ese mismo orden. La 3-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridina así obtenida tenía un p.f. de 232-240°C y era suficientemente pura para ulterior empleo. La re-cristalización en propanol dió un material con un p.f. de 242-245°C.

Se añadió cuidadosamente tribromuro de fósforo recién destilado (69 ml) a una suspensión de 3-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridina (30 gms) en dimetilformamida (150 ml). Se obtuvo inicialmente una solución, pero posteriormente se separó mucho sólido y resultó difícil mantener la agitación cuando el matraz se calentó al colocarlo en un baño a 180°C. A una temperatura de 130°C comenzó una reacción exotérmica vigorosa y se quitó el matraz del baño de calentamiento. Cuando cesó la reacción, se dejó enfriar la mezcla lentamente y después se vertió sobre agua (1000 ml) que contenía suficiente amoniaco para mantener la alcalini

2 DIC



- dad. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y después se extrajo con cloroformo. Los extractos se agitaron con carbón decolorante, se filtraron y se lavaron, por este orden, con agua, ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato sódico diluido y agua. Se secó el cloroformo mediante sulfato sódico y se evaporó dejando un sólido de bajo punto de fusión. Este sólido se volvió a disolver en éter y se pasó por una columna de alumina para eliminar la mayor parte del color. La evaporación del eluido etéreo produjo 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-metilpiridina. p.f. 94-95°C. Esta era suficientemente pura para su ulterior empleo, pero la cristalización en petróleo (p.e. 60-80°C) elevó el p.f. a 96-97°C.
- 5.
- 10.

Ejemplo 8

15. Se hirvió bajo reflujo 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilmalonato dimetilico (3,5 gms) por espacio de 1 hora con hidróxido potásico 2N metanólico (35 ml). Se añadió agua (ca. 50 ml) y se eliminó por destilación la mayor parte del metanol a presión reducida. Se lavó la solución acuosa restante dos veces con éter, se agitó con carbón decolorante, se filtró y se aciduló con ácido acético a una temperatura inferior a 15°C. El ácido 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilacético se descomponía a 97-98°C.
- 20.
25. El ácido anterior se convirtió en su sal sódica mediante neutralización exacta con bicarbonato sódico en un medio acuoso. La solución en agua se trató con carbón decolorante, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La sal cruda se disolvió en un mínimo de tanol, se filtró y se diluyó cuidadosamente con éter seco para
- 30.



producir una lenta precipitación de 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilacetato sódico que se descomponía a 236-238°C.

Ejemplo 9

5. Se agitó durante 1 hora 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilmalonato dimetilico (3,0 gms) con hidruro sódico (0,41 gms; dispersión al 50 %, lavada para eliminar el aceite) en dimetilformamida seca (25 ml). Se añadió ioduro metilico (2,5 ml) y se produjo una reacción exotérmica suave. Se agitó la mezcla a 35-40°C durante 1 hora, después se diluyó con agua (ca. 30 ml) y se calentó bajo presión reducida para eliminar el exceso de ioduro metilico. El sólido presente se extrajo con éter, se lavó tres veces con agua, se secó mediante sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. La cristalización del residuo en metanol, en presencia de carbón, produjo prismas incoloros de  $\alpha$ -[3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-il]- $\alpha$ -metilmalonato dimetilico, p.f. 106-107°C.
- 10.
- 15.

Ejemplo 10

20. Se agitó una mezcla de hidruro sódico (16,8 gms, dispersión en aceite al 50 % - lavada antes de usarla), carbonato dimetilico (90 ml) y 5-(4-clorofenil)-2-metilpiridina (14,25 gms) en atmósfera de nitrógeno por espacio de 18 horas en un baño de aceite a 105-115°C. Se enfrió la masa de la reacción, se trató con metanol para destruir el hidruro sódico y después se trató con agua. El sólido presente se extrajo con éter y la solución etérea se lavó repetidamente con ácido clorhídrico N acuoso hasta que se separó la materia prima. Se llevó a cabo un lavado complementario con carbonato sódico
- 25.
- 30.



- acuoso y con agua y se secó la solución mediante sulfato sódico y se evaporó para que quedara un sólido crudo. Este sólido se volvió a disolver en éter seco (ca. 35 ml) y se añadió ácido clorhídrico etanólico hasta que dejó de tener lugar la precipitación. Se recogió mediante filtración el hidrocloruro y se volvió a convertir en base mediante tratamiento con hidróxido potásico acuoso diluido en presencia de éter. La evaporación del extracto etéreo seco dió 5-(4-clorofenil)pirid-2-ilmalonato dimetilico que, después de su cristalización en metanol, tenía un p.f. de 85-86°C.
- 5.
- 10.

- Se obtuvo 5-(4-clorofenil)pirid-2-ilmalonato dietilico por un procedimiento similar en el que se usó carbonato dietilico en lugar de carbonato dimetilico y la reacción se llevó a cabo a 135°C en un período de 5 horas. El producto fundía a 44-45°C después de su cristalización en éter de petróleo (p.e. 40-60°C).
- 15.

- La 5-(4-clorofenil)-2-metilpiridina empleada en estas preparaciones se obtuvo tratando 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-metilpiridina en solución de ácido acético con cinc en polvo. La filtración de la mezcla de la reacción, seguida de la neutralización hasta la turbidez débil con hidróxido sódico acuoso y la extracción con éter, condujo al aislamiento de 5-(4-clorofenil)-2-metilpiridina, que se cristalizó en éter de petróleo (p.e. 60-80°C) y tenía un p.f. de 87-88°C.
- 20.
- 25.

#### Ejemplo 11

- Procediendo como en el ejemplo 8, pero empleando 5-(4-clorofenil)pirid-2-ilmalonato dimetilico en lugar de 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilmalonato dimetilico,
- 30.



5. se obtuvo ácido 5-(4-clorofenil)pirid-2-ilacético en forma de semihidrato que fundía con descomposición a 102-103°C, como asimismo su sal sódica que se purificó mediante precipitación en solución metanólica añadiendo éter. Descompuso a 260-262°C.

Ejemplo 12

10. Procediendo como en el ejemplo 9, pero empleando 5-(4-clorofenil)pirid-2-ilmalonato dimetilico en lugar de 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilmalonato dimetilico, se obtuvo  $\alpha$ -[5-(4-clorofenil)pirid-2-il]- $\gamma$ -metilmalonato dimetilico. Este producto se purificó por medio de su hidrocioruro, se aisló en solución etérea de la base cruda, seguido de su re conversión en base y de su cristalización en éter de petróleo (p.e. 60-80°C);  
15. p.f. 58,5-60°C.

Ejemplo 13

20. Procediendo como en el ejemplo 8, pero empleando  $\alpha$ -[5-(4-clorofenil)pirid-2-il]- $\gamma$ -metilmalonato dimetilico en lugar de 3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-ilmalonato dimetilico, se obtuvo  $\alpha$ -[5-(4-clorofenil)pirid-2-il]-propionato. Se purificó por precipitación en solución metanólica añadiendo éter y descompuso a unos 300°C.

25. Por un procedimiento similar, partiendo de  $\alpha$ -[3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-il]- $\gamma$ -metilmalonato dimetilico (véase el ejemplo 9), se obtuvo  $\alpha$ -[3-(4-clorofenil)-2-metoxipirid-6-il]-propionato, que descomponía a 276-277°C.

Ejemplo 14

30. Se hirvieron mezclados 6-(4-bromofenil)-3-ciano



metil-2-metilpiridina (4,0 gms) y ácido clorhídrico 5N acuoso (40 ml) bajo reflujo por espacio de 4 horas. Se recogió mediante filtración de la suspensión enfriada el sólido que se había separado y se extrajo con hidróxido potásico 2N acuoso. El extracto alcalino se trató con ácido clorhídrico para alcanzar un pH de 4. Se recogió por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. La cristalización en acetato etílico dió ácido 6-(4-bromofenil)-2-metilpirid-3-ilacético, p.f. 188-189°C. (descomposición).

De un modo similar, pero empleando 3-cianometil-6-(2,4-diclorofenil)-2-metilpiridina en lugar de 6-(4-bromofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina, se obtuvo ácido 6-(2,4-diclorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético, p.f. 192-193°C. (descomposición); cristalizado en acetato etílico.

La 6-(4-bromofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina (p.f. 115-118°C; cristalizada en tetracloruro de carbono) empleada como materia prima se obtuvo por el procedimiento del Ejemplo 6, pero empleando 6-(4-bromofenil)-3-clorometil-2-metilpiridina en lugar de 3-clorometil-5-(4-clorofenil)-2-metilpiridina. De un modo similar, a partir del compuesto de clorometilo apropiado, se obtuvo 3-cianometil-6-(2,4-diclorofenil)-2-metilpiridina, que se cristalizó en éter de petróleo (p.e. 80-100°C) y tenía un p.f. de 104-106°C.

Los derivados de clorometilo empleados anteriormente se obtuvieron por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 6. En estas síntesis se prepararon los productos intermedios nuevos siguientes:

2 DIC



- 6-(4-bromofenil)-2-metilpiridina-3-carboxilato etílico, p.f. 54-56°C; cristalizado en éter de petróleo (p.f. 40-60°C).
5. 6-(2,4-diclorofenil)-2-metilpiridina-3-carboxilato etílico, p.f. 73-74°C; cristalizado en una mezcla de etanol/agua.
- 6-(4-cromofenil)-3-hidroximetil-2-metilpiridina, p.f. 130-131°C; cristalizado en tetracloruro de carbono.
10. 6-(2,4-diclorofenil)-3-hidroximetil-2-metilpiridina, p.f. 114-115°C; cristalizado en tetracloruro de carbono.
- 6-(4-bromofenil)-3-clorometil-2-metilpiridina, p.f. 99-100°C; cristalizado en ciclohexano.
- 3-clorometil-6-(2,4-diclorofenil)-2-metilpiridina, p.f. 86-87°C; cristalizado en éter de petróleo (p.e. 60-80°C).
- 15.

Ejemplo 15

- Se hirvieron a reflujo durante 10 minutos 6-(4-bromofenil)-3-cianometil-2-metilpiridina (0,5 gms) y una solución al 10 % de hidróxido potásico en etanol: agua 4:1 (5 ml). Se recogieron los cristales formados mediante filtración en frío y se lavaron bien con agua para obtener 6-(4-bromofenil)-2-metilpirid-3-ilacetamida, que se cristalizó en etanol y tenía un p.f. de 225-226°C.
- 20.
- 25.

Ejemplo 16

- Se reflujo una solución de 2-(4-clorofenil)-5-cianometilpiridina (0,75 gms) en ácido clorhídrico 5N (15 ml) por espacio de 4 horas, después se enfrió en hielo y se ajustó su pH a 9-10 con solución acuosa de
- 30.



5. hidróxido sódico (18N). La solución alcalina se lavó con dos partes de éter, después se aciduló con ácido acético glacial a un pH 4-5; se filtró el sólido blanco cristalino, se lavó totalmente con agua destilada y se secó in vacuo. De esta forma se obtuvo ácido 2-(4-clorofenil)pirid-5-ilacético, que al recrystalizarse en isopropanol tenía un p.f. de 158-160°C.

La 2-(4-clorofenil)-5-cianometilpiridina empleada como materia prima se obtuvo del modo siguiente:

10. Se añadió gota a gota una solución de formato etílico (60 gms) y 4-cloroacetofenona (124 gms) en tolueno anhidro (200 ml) a una suspensión agitada vigorosamente de hidruro sódico (dispersión al 50 %; 39,2 gms) en tolueno (800 ml) que contenía metanol (20 ml) para que se mantuviera una temperatura de 15-20°C. Al cabo de 4 horas, se trató gota a gota la suspensión amarilla espesa con una solución de cianoacetamida (80 gms) en agua (700 ml) para que se elevara la temperatura a 30°C. Se separó la capa acuosa de color rojo profundo, se lavó una vez con petróleo ligero y se calentó a reflujo agitando la mezcla. Se continuó destilando hasta que la temperatura se elevó a 95°C, se añadió una parte más de cianoacetamida (20 gms) y se reflujo la mezcla durante 2 horas. Después de su acidulación con ácido acético glacial (60 ml), se recogió mediante filtración el sólido amarillo, se lavó bien con agua destilada y después se agitó con partes de acetona para eliminar los contaminantes con color. De esta forma se obtuvo 6-(4-clorofenil)-3-ciano-2-piridona que resultó apropiada para su empleo en los estadios ulteriores de la síntesis. Una

15.

20.

25.

30.



muestra analítica tenía un p.f. de 325-329°C (cristalizada en ácido acético - dimetilformamida)..

5. Se añadió cuidadosamente metanol (50 ml) a una solución de 6-(4-clorofenil)-3-ciano-2-piridona (5 gms) en ácido sulfúrico concentrado (50 ml) para que la mezcla entrara a reflujo suave y se calentó la solución amarilla transparente por espacio de 18 horas en un baño de vapor. Se decantó la solución agitándola sobre hielo (500 gms) y se filtró el sólido amarillo pálido lavándolo con agua destilada. De esta forma se obtuvo 10. 3-carbometoxi-6-(4-clorofenil)-2-piridona que se podía emplear sin purificación y tenía un p.f. de 242-244°C cuando era analíticamente pura (cristalizada en metanol - dimetilformamida).
15. A un oxibromuro fosforoso fundido, agitado, (6 gms) se añadió 3-carbometoxi-6-(4-clorofenil)-2-piridona finamente molida (1 gm) y la solución resultante se calentó en un baño de aceite a 120°C por espacio de 15 minutos, durante cuyo período hubo una vigorosa evolución 20. de ácido bromhídrico. La mezcla viscosa oscura resultante se vertió sobre hielo con agitación vigorosa y se recogió el sólido amarillo resultante mediante filtración lavándolo totalmente con agua. Se agitó la mezcla con metanol (5 ml) hasta que cesó la reacción exotérmica suave, se enfrió la suspensión en agua de hielo y se 25. separó el producto sólido por filtración lavándolo con metanol refrigerado con hielo. Se disolvió el producto crudo en benceno y se filtró a través de alumina (spence, grado '0'; 10 gms) para proporcionar 30. 2-bromo-3-carbometoxi-6-(4-clorofenil)piridina, homogénea, blanca y



cristalina. Una muestra analítica (recristalizada en benceno-petroleo ligero) tenía un p.f. de 145-147°C.

5. La reducción de 2-bromo-3-carbometoxi-6-(4-clorofenilpiridina) se consiguió añadiendo borohidruro sódico (0,58 gms) a una suspensión de éster (2,5 gms) en etanol-dimetoxietano (1:1; 50 ml) agitada a temperatura ambiente. Al cabo de unos periodos de 4 y de 8 horas, se añadieron partes adicionales (0,6 gms) de borohidruro sódico y se mantuvo la agitación por espacio de 18 horas más. La solución transparente se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo completamente el todo con acetato etílico. La evaporación de disolvente de los extractos orgánicos secos dejó 2-bromo-6-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-metilpiridina que se podía usar sin purificación. La recristalización en benceno-petroleo ligero produjo una materia analíticamente pura, p.f. 140-141°C.

10. Se añadió polvo de cinc (0,75 gms) a una solución de 2-bromo-3-hidroxi-5-metil-6-(4-clorofenil)piridina (0,75 gms) en ácido acético glacial (10 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas en total, añadiéndose más partes de cinc (0,75 gms) al cabo de 1 hora y de 1 ½ horas. Se filtró la suspensión para separar el cinc sin reaccionar y éste se lavó bien con pequeñas porciones de ácido acético glacial. Las capas combinadas de ácido se diluyeron con hielo y se neutralizaron con solución de amoníaco (18N). Se recuperó el precipitado blanco resultante extrayéndolo con acetato etílico y se purificó mediante filtración a través de alumina (10 gms) en solución de éter. De esta forma se obtuvo 2-(4-clorofenil)-5-hidroxi-5-metilpiridina que
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



se puede obtener en dos formas cristalinas en benceno-petroleo ligero (p.e. 60-80°C); laminillas o escamas con un p.f. de 85-87°C (con resolidificación y ulterior fusión a 95°C) o agujas con un p.f. de 95°C.

5. Se añadió cloruro de tionilo (1,1 ml) a una solución de 2-(4-clorofenil)-5-hidroximetilpiridina (2,2 gms) en dicloruro etilénico (44 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se disolvió en agua el sólido que quedó después de la evaporación del disolvente y se disolvió el exceso de cloruro de tionilo en agua y la solución enfriada se basificó con solución de amoníaco (18N). Se aisló el precipitado sólido mediante extracción con acetato etílico lo cual proporcionó 2-(4-clorofenil)-5-clorometilpiridina
10. que resultó apropiada para poderse emplear en el estadio ulterior de la síntesis. La recristalización en petróleo ligero (p.e. 60-80°C) proporcionó una muestra analítica con un p.f. de 82-84°C.

20. Se calentó una solución de 2-(4-clorofenil)-5-clorometilpiridina (2,25 gms) en metanol anhidro (22,5 ml) bajo reflujo con cianuro sódico (1,4 gms) durante 4 horas y después se virtió en agua (150 ml) y se extrajo la mezcla con 3 partes de acetato etílico. Los extractos combinados se lavaron con solución de cloruro sódico, se secaron mediante sulfato de magnesio y después se concentraron in vacuo para producir un sólido pardo que se redisolvió en éter y se filtró a través de alumina (Spence, grado 'O'; 42 gms). Se obtuvo
25. 2-(4-clorofenil)-5-cianometilpiridina en forma de sólido blanco cristalino. Una muestra analítica tenía
- 30.



un p.f. de 119-120°C. [ cristalizada en benceno-petroleo ligero (60-80°C) ] 7.

Ejemplo 17

5. Se calentó en reflujo por espacio de 6 horas una solución de 4-p-clorofenil-2-cianometilpiridina (2,8 gms) en ácido clorhídrico 5N. Se enfrió la mezcla en hielo y se alcalinizó con solución de hidróxido sódico acuoso 18N. Se lavó la solución dos veces con éter y después se enfrió a 0-5°C y se acidificó con ácido acético glacial. Se filtró el precipitado sólido, se lavó completamente con agua y se secó in vacuo.

10. El ácido 4-(4-clorofenil)pirid-2-ilacético, p.f. 101-103°C (d), así obtenido se convirtió en la sal sódica añadiéndolo a una solución de bicarbonato sódico (0,51 gms) en agua (20 ml). La evaporación de la solución transparente obtenida al cabo de 1 hora a temperatura ambiente proporcionó 4-(4-clorofenil)pirid-2-ilacetato sódico hidratado.

15. La 4-p-clorofenil-2-cianometilpiridina empleada como materia prima se obtuvo de la manera siguiente:

20. Se añadió acetona (22,8 ml) y 4-cloro-w-cianoacetofenona (51,6 gms) a ácido polifosfórico (558 gms) y se agitó la mezcla primeramente a temperatura ambiente por espacio de 5 minutos y después en baño de vapor por espacio de 30 minutos. Después de añadir una parte complementaria de acetona (22,8 ml) se elevó la temperatura de la mezcla a 135-140°C en un baño de aceite precalentado y se agitó por espacio de 30 minutos. Se virvió lentamente la mezcla espesa de color pardo en 25. una mezcla bien agitada de agua (2 l.), solución de 30.



- amoniaco 18N (972 ml) e hidróxido sódico acuoso 18N (80 ml), refrigerada exteriormente de forma que la temperatura se mantuviera a 50-60°C. Cuando se terminó de añadir, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se filtró el sólido que se había precipitado, se lavó bien con agua, se volvió a disolver en cloroformo (2,41.). Se lavó la solución orgánica con agua, se secó mediante sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. se trituró el sólido residual con éter refrigerado con hielo (360 ml) y se recogió el sólido resultante mediante filtración. La 4-(4-clorofenil)-6-metil-2-piridona así obtenida se empleó en el estadio siguiente de la síntesis sin purificación complementaria. Una muestra analítica tenía un p.f. de 219-220°C (cristalizada en metanol).

- Se añadió por espacio de 20 minutos tribromuro de fósforo redestilado (92 ml) a una suspensión vigorosamente agitada de 4-(4-clorofenil)-6-metil-2-piridona (20 gms) en dimetilformamida anhidra (126 ml). Cuando hubo cesado la reacción exotérmica resultante, se colocó la mezcla en un baño de aceite precalentado a 180°C y se calentó hasta establecerse una reacción vigorosa con evolución de ácido bromhídrico. El calentamiento se mantuvo durante 30 minutos después de haber cesado la reacción vigorosa y entonces se vertió rápidamente la mezcla oscura caliente sobre una solución bien agitada de amoniaco concentrado (18N) en agua de hielo (1,8 l.). Se extrajo totalmente la mezcla con seis partes de cloroformo y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico (1N, 3x300 ml),



- agua y solución de bicarbonato sódico saturado. Entonces se secó la solución de cloroformo y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo sólido en éter (100 ml) y se filtró a través de una columna de alumina
5. (Spence, grado '0'; 300 gms). La elución continuada con este disolvente, seguida de la evaporación del mismo, proporcionó 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metilpiridina. Una muestra analítica [ cristalizada en isopropanol-petróleo ligero (60-80°C) ] tenía un p.f. de 88-90°C.
10. Una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metilpiridina (10 gms) en ácido acético glacial (50 ml) se enfrió en un baño de hielo a 15-16°C y se agitó añadiéndose después por partes cinc en polvo (10 gms). Se mantuvo la temperatura de la solución agitada a
15. 18-20°C durante dicha adición, después se dejó que se elevara a 25°C y se mantuvo a esa temperatura, refrigerando con hielo cuando era necesario, durante 30 minutos. Se añadió una parte más de cinc (10 gms) y se agitó la suspensión durante 30 minutos más a 25°C antes de filtrar la mezcla para separar el cinc que no
20. había reaccionado, que se lavó completamente con cloroformo. Se diluyeron en agua los filtrados combinados y se alcalinizaron con solución de amoníaco acuoso (18N) y se extrajo totalmente la suspensión resultante con
25. cloroformo. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se adsorbió el residuo sobre alumina (Spence, grado '0'; 150 gms) de la solución de éter y se cromatografió. La elución, primero con éter y después con acetato etílico-éter, 1:20, dió 2-metil-4-(4-clorofenil)piridina. Una muestra analítica, obtenida mediante re-
- 30.



cristalización en petróleo ligero (60-80°C) tenía un p.f. de 69-72°C.

5. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,76 gms) a una solución refrigerada con hielo de 2-metil-4-(4-clorofenil)piridina (1,2 gms) en cloroformo (12 ml) y la solución resultante se dejó en reposo durante 3 días a 0-4°C. Después de añadir solución de hidróxido sodico N acuoso (15 ml), se agitó vigorosamente la mezcla de 2 fases durante 15 minutos y después se separó la capa de cloroformo y se lavó con partes complementarias de hidróxido sodico acuoso. Después de evaporar el disolvente de la solución de cloroformo desecada, se obtuvo N-óxido de 2-metil-4-(4-clorofenil)-piridina en forma de sólido cristalino apropiado para su empleo en el estadio siguiente de la síntesis. El material analíticamente puro tenía un p.f. de 106-112°C y se obtuvo mediante recristalización en benceno-petróleo ligero (p. e. 80°C).

20. Se añadió anhídrido acético (73 ml) a una solución de N-óxido de 2-metil-4-(4-clorofenil)piridina (24 gms) en benceno (240 ml) y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 1 hora. Después de evaporar el disolvente y el exceso de anhídrido acético in vacuo, se disolvió la mezcla residual cruda oleosa en metanol (240 ml) que contenía hidróxido potásico (19 gms) y la solución parda resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo entre agua y éter. De esta forma se obtuvo un sólido pardo oscuro del que se obtuvo 4-(4-clorofenil)-2-hidroximetilpiridina mediante re-



- cristalización en benceno-petróleo ligero (p.f. 60-80°C) en forma de prismas color blanco mate para empleo en el estadio ulterior de la síntesis. Una muestra analítica tenía un p.f. de 108-109°C. Se agitó una suspensión de
5. 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi metilpiridina (3,0 gms) en dicloruro de etileno (29 ml) y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,24 ml). En el curso de la reacción exotérmica suave resultante se obtuvo la disolución completa. Después se agitó la solución durante 1
10. hora a temperatura ambiente, al final de cuyo periodo era completa la precipitación de un sólido blanco. Se filtró la mezcla, se preparó una suspensión del residuo sólido en agua, se ajustó el pH a 8 con solución de amoníaco diluido y se extrajo totalmente la mezcla con cloroformo (3x50 ml). Se secaron los extractos combinados (sulfato de magnesio) y se evaporó el disolvente para obtener un sólido blanco mate (2,6 gms) que se volvió a disolver en éter y se filtró a través de una columna de alumina (spence, grado '0'; 60 gms). Del filtrado
15. transparente se obtuvo 2-clorometil-4-(4-clorofenil)piridina que, al recristalizarse en petróleo ligero (p.e. 40-60°C) tenía un p.f. de 74-76°C.

- se añadió cianuro sodico finamente molido (3,4 gms) por partes a una solución agitada de 2-clorometil-
25. 4-(4-clorofenil)piridina (5,5 gms) en dimetilsulfoxido anhidro (55 ml), ajustándose la temperatura a 23-25°C mediante un baño de hielo. Después de la fase exotérmica inicial, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en agua (250 ml) y
30. se extrajo completamente con tres partes de éter. Se



lavaron las capas etéreas combinadas tres veces con agua y después se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida.

5. Se recristalizó una muestra del residuo sólido en benceno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C) que produjo 4-(4-clorofenil)-2-cianometilpiridina, p.f. 68-71°C.

Ejemplo 18

10. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite mineral; 12,0 gms) a una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metilpiridina (14,1 gms) en carbonato dimetilico redestilado (100 ml) que contenía metanol (0,5 ml). Se agitó la suspensión resultante en reflujo, bajo cierre por mercurio, durante 4 horas. Se añadieron 50 ml más de dimetilcarbonato y se mantuvo el reflujo
15. durante 1 hora más. Se añadió la suspensión espesa color rosa resultante a 1 litro de agua de hielo que contenía ácido acético (20 ml) y se extrajo la mezcla con cuatro partes de éter 4x100 ml). Se lavaron con agua
20. los extractos combinados, se secaron mediante sulfato de magnesio y después se concentraron in vacuo hasta alcanzar un volumen de 200 ml. Se agitó la solución etérea resultante y se trató gota a gota con una solución saturada de ácido clorhídrico en éter (10 ml) y se aisló por filtración el hidrocloreuro de 2-metoxi-4-
25. (4-clorofenil)-6-metilpiridina precipitado, lavándolo con varias partes de éter. El filtrado etéreo y los lavados combinados se lavaron con agua y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el aceite residual en benceno (100 ml) y se extrajo la solución
30. oscura con cuatro partes de ácido clorhídrico (7,5N;



2 DIC 1967

- 25 ml; reteniéndose los extractos - véase más adelante), después se lavó con agua, se secó mediante sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el sólido residual de color pardo pálido en metanol y se obtuvo 6-bromo-4-(4-clorofenil)pirid-2-ilmalonato dimetilico p.f. 118-120°C.

5. Se basificaron los extractos combinados de ácido clorhídrico con solución de amoniaco acuoso (18N) bajo una fuerte refrigeración y se extrajo la mezcla con varias partes de éter. Se evaporó el disolvente de los extractos combinados de éter y se adsorbió el residuo sobre florisil (135 gms) en benceno y después se cromatografió. La elución con benceno eliminó los rastros de subproductos y la elución continuada con acetato etílico-benceno (sucesivamente un 1 % y un 2 %) produjo 6-metoxi-4-(4-clorofenil)pirid-2-ilmalonato dimetilico, p.f. 112-113°C.  $\lceil$  cristalizado en petróleo ligero (p.e. 60-80°)  $\lrcorner$  7.

Ejemplo 19

20. Se añadió hidruro sódico (0,247 gms) a una solución de 4-(4-clorofenil)-6-metoxipirid-2-ilmalonato dimetilico (véase el Ejemplo 18; 1,5 gms) en dimetilformamida anhidra (15 ml). Se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno hasta haber cesado el desprendimiento de hidrógeno y haberse conseguido la disolución completa. En
25. entonces se trató la solución transparente con ioduro metilico (0,915 gms) y se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. Se virtió en agua (150 ml) la suspensión amarilla y se extrajo con tres partes de acetato etílico. Se lavaron los extractos orgánicos combina-
- 30.



dos con agua, se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida hasta alcanzar un sólido amarillo. Se disolvió el sólido lo más posible en éter y se filtró la mezcla a través de una columna de alumina (Spence, grado '0'; 30 gms). Se evaporó el disolvente del filtrado para obtener  $\alpha$ -metil  $\alpha$ -[4-(4-clorofenil)-6-metoxipirid-2-il]malonato dimetilico, p.f. 118-120°C. [cristalizado en petróleo ligero (p.e. 80-100°C)]

10. Ejemplo 20

Se calentó bajo reflujo durante 1 hora una solución de  $\alpha$ -metil  $\alpha$ -[4-(4-clorofenil)-6-metoxipirid-2-il]malonato dimetilico (1,2 gms) en solución de hidróxido sódico metanólico 2N (12 ml), y después se concentró in vacuo, y se disolvió el residuo en agua (12 ml.). Se ajustó el pH de la solución transparente a 5 con ácido acético glacial y se extrajo la mezcla con acetato etílico. Se secó el extracto y se evaporó el disolvente. Se trituró rápidamente el residuo con petróleo ligero (p.e. 40-60°C) y se filtró la mezcla resultante para obtener ácido  $\alpha$ -[4-(4-clorofenil)-6-metoxipirid-2-il]propiónico, p.f. 84-87°C. (descomposición).

La esterificación de una pequeña muestra de este ácido con diazometano proporcionó el éster metílico, p.f. 65-67°C. [Cristalizado en petróleo ligero (40-60°C)]

Ejemplo 21

Se hidrolizó  $\alpha$ -[6-bromo-4-p-clorofenilpirid-2-il]malonato dimetilico con hidróxido sódico metanó



- lico por el método descrito en el Ejemplo 20 y se obtuvo ácido 6-bromo-4-(4-clorofenil)pirid-2-ilacético, p.f. 142-143°C. descomposición;  $\lrcorner$  cristalizado en acetona-petróleo ligero (40-60°C)  $\lrcorner$ . La sal sódica se obtuvo añadiendo el ácido por partes (2,264 gms) a una solución bien agitada de bicarbonato sódico (0,584 gms) en agua (20 ml). Cuando se obtuvo una solución transparente, se evaporó el agua a presión reducida y se cristalizó el sólido residual blanco en acetona acuosa. De esta forma se obtuvo 6-bromo-4-(4-clorofenil)pirid-2-ilacetato sódico hidratado.

Ejemplo 22

- Se reflujo durante 6 horas una solución de  $\alpha$ - $\lrcorner$ 2-(4-clorofenil)-6-metilpirid-5-il  $\lrcorner$   $\alpha$ -cianopropionato metílico (6 gms) en ácido clorhídrico 5N (60 ml). Se enfrió la solución, se alcalinizó con hidróxido sódico acuoso, se lavó con dos partes de éter y después se aciduló con ácido acético glacial. Se filtró el ácido precipitado, se lavó bien con agua destilada y se secó in vacuo. La cristalización del sólido en benceno dió por resultado grandes prismas de ácido  $\alpha$ - $\lrcorner$ 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-il  $\lrcorner$  propiónico, que se calentó durante 4 horas a 110°C para eliminar benceno de cristalización y dejar ácido sin solvatar con un p.f. de 164-165°C.

El  $\alpha$ - $\lrcorner$ 2-(4-clorofenil)-6-metilpirid-5-il  $\lrcorner$   $\alpha$ -cianopropionato metílico empleado como materia prima se obtuvo de la forma siguiente:

- Se añadió hidruro sódico (dispersión al 50%, 1,4 gms) a una solución de 2-(4-clorofenil)-5-cianometil-6-



-metilpiridina (6,06 gms) en carbonato dimetilico (60 ml) que contenia metanol (0,1 ml) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión espesa resultante se diluyó con éter anhidro (60 ml) y se filtró la mezcla, lavando el residuo con varias partes de éter. El sólido era el derivado  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)-6-metilpirid-5-il]- $\alpha$ -cianoacetato  $\alpha$ -metilsódico. La acidulación de una muestra del sólido con ácido acético glacial dió  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)-6-metilpirid-5-il]- $\alpha$ -cianoacetato, p.f. 81-83°C, en agujas finas y p.f. 87-90°C, en grandes prismas [cristalizado en benceno petróleo ligero (p.e. 60-80°C)].

El derivado sódico crudo (ca. 6 gms) se disolvió en dimetoxietano (60 ml), se añadió ioduro metílico (2,5 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de evaporarse el disolvente a presión reducida, se repartió el residuo entre agua y éter, se separó la capa orgánica y se extrajo la solución acuosa con dos partes complementarias de éter. Se secaron la solución etérea y extractos combinados y se evaporó el disolvente para obtener  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)-6-metilpirid-5-il]- $\alpha$ -cianopropionato metílico que se podía emplear sin purificación. La recristalización en benceno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C) proporcionó una muestra analíticamente puro, p.f. 100-101°C.

### Ejemplo 23

Se agitó una solución de trietilamina (2,07 gms) y ácido 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético (5,3 gms; véase el Ejemplo 2) en etanol (74 o.p.; 125 ml) con un catalizador compuesto por un 5 % de paladio sobre



- carbón vegetal (0,5 gms) en atmósfera de hidrógeno hasta que hubo cesado la absorción (aproximadamente 1  $\frac{1}{2}$  horas). Se filtró la mezcla para eliminar el catalizador y se evaporó el filtrado a presión reducida.
5. Se agitó el residuo con agua destilada y se aisló el precipitado resultante mediante filtración y se lavó bien con agua destilada. De esta forma se obtuvo ácido 2-metil-6-fenilpirid-3-ilacético, p.f. 138-139<sup>o</sup>C (cristalizado en benceno).
10. Ejemplo 24
- Se disolvió 2-(4-clorofenil)-4-cianometilpiridina (7,05 gms) en ácido clorhídrico 5N caliente (70 ml) y se calentó la solución resultante a reflujo durante 4  $\frac{1}{2}$  horas. Se enfrió bien la mezcla y se ajustó su pH a 10-11 con solución de hidróxido sódico 18N.
15. Se extrajo la solución acuosa resultante una vez con éter (50 ml) y después se ajustó su pH a 4 con ácido acético glacial. Se filtró el precipitado blanco resultante y se lavó bien con agua destilada y se secó.
20. Se disolvió el sólido (0,1 gm) lo más posible en acetona (0,5 ml), se filtró la mezcla y se añadió éter de petróleo (p.e. 60-80<sup>o</sup>C; 2,5 ml) al filtrado mientras se enfriaba la mezcla a -20<sup>o</sup>C. Se filtró la mezcla resultante para obtener ácido 2-(4-clorofenil)pirid-4-ilacético, p.f. 100-102<sup>o</sup>C (descomposición). Este ácido (4,08 gms) a temperatura ambiente se añadió por partes a una solución vigorosamente agitada de bicarbonato sódico (1,374 gms) en agua (40 ml) y acetona (10 ml) y se evaporó in vacuo la solución transparente así obtenida para obtener 2-(4-clorofenil)-pirid-4-ilacetato
- 25.
- 30.



sódico monohidratado, p.f. superior a 300°C (cristalizado en acetona-agua).

La 2-p-clorofenil-4-cianometilpiridina empleada como materia prima se obtuvo de la manera siguiente:

5. Se añadió gota a gota una solución de 4-clorobromobenceno (192 gms) en tetrahidrofurano (500 ml) a una suspensión vigorosamente agitada de virutas de magnesio (24 gms) en tetrahidrofurano (150 ml) para que la temperatura se mantuviera a 35-40°C (refrigerando con agua de hielo por resultar necesario).
10. Cuando se completó la formación de 4-clorofenilmagnesio bromuro, se añadió por partes N-óxido de 4-picolina (109 gms) finamente dividido a la velocidad necesaria para mantener la temperatura a 40-45°C. Cuando se terminó de añadir, se calentó la solución color rojo oscuro resultante durante 1 ½ horas más a esta temperatura. Entonces se enfrió la solución a 15-20°C y se agitó vigorosamente mientras se añadía una solución fría de cloruro de amonio (100 gms) en agua (450 ml) y una salmuera de cloruro sódico en solución acuosa saturada (250 ml) a la velocidad necesaria para que la temperatura no se elevara por encima de 25°C. Entonces se añadieron éter (500 ml) y acetato etílico (250 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con éter-acetato etílico (4:1; 2x250 ml).
25. Se evaporaron los extractos orgánicos combinados, se disolvió el residuo sólido en benceno (1 litro) y anhídrido acético (96 ml) y se calentó la solución a reflujo por espacio de 1 ½ horas. Se enfrió la solución oscura y se extrajo totalmente con ácido clorhídrico 2N. Se lavaron
- 30.



- con éter las capas ácidas y se neutralizaron con solución de hidróxido de amonio 18N. Se extrajo con éter el sólido oleoso así liberado y se concentraron los <sup>etéreos</sup> extractos/y se filtraron a través de alumina (spence, grado '0'; 1 kg). Se evaporó el disolvente del filtra-
5. do y se obtuvo así 2-(4-clorofenil)-4-metilpiridina, p.f. 62-64°C [Cristalizada en petróleo ligero (40-60°C)].
- Se añadió hidruro de sodio (0,40 gms; dispersión al 50 % en aceite mineral) a la solución de oxalato etílico (5,88 ml) y 2-(4-clorofenil)-4-metilpiridina (5,075 gms) en dimetilformamida anhidra (50 ml) mantenida a 105°C en atmósfera de nitrógeno y se agitó vigorosamente la mezcla hasta que comenzó la reacción
10. (aproximadamente al cabo de 5 minutos). Se enfrió la suspensión color pardo lo más rápidamente posible a 70°C y se añadió <sup>hidruro</sup> de sodio (1,70 gms) por partes a lo largo de un período de 10 minutos para mantener una efervescencia uniforme. Se continuó agitando hasta cesar el desprendimiento de hidrógeno (10 minutos) y después se decantó la solución de color pardo con agitación sobre agua de hielo (250 ml) que contenía ácido acético (1,5 ml). De esta forma se obtuvo 3-[2-(4-clorofenil)pirid-4-il]piruvato etílico en forma de sólido amarillo que se aisló mediante filtración, se lavó totalmente con agua y se usó sin purificación adicional. Una muestra analítica, obtenida por recristalización en benceno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C), tenía un p.f. de 130-132°C. Se calentó 3-[2-(4-clorofenil)pirid-4-il]piruvato etílico (ca. 7 gms) a reflujo con
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- acetato sódico (3 gms) e hidrocloreuro de hidroxilamina (1,54 gms) en etanol (50 ml) durante 40 minutos, Después se añadieron cuidadosamente nódulos de hidróxido de potasio (5 gms) y agua (10 ml) y se continuó refluendo por espacio de 30 minutos más. Se concentró in vacuo la solución color rojo profundo y se disolvió el aceite residual en agua (100 ml) y después se enfrió y aciduló con ácido acético glacial a un pH de 4-5. Se filtró la mezcla y se agitó el residuo sólido pegajoso con una mezcla de metanol (5 ml) y benceno (50 ml) para obtener la oxima de ácido 3- $\int$ 2-(4-clorofenil)pirid-4-il $\int$ pirúvico (5 gms) en forma de sólido blanco mate. Esta oxima se añadió a lo largo de un periodo de 5 minutos a anhídrido acético agitado (35 ml) calentado en un baño de vapor, se calentó la solución color rojo profundo durante 10 minutos más hasta que hubo cesado el desprendimiento de dióxido de carbono y después se concentró in vacuo. Se disolvió el aceite residual en éter y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Se concentró la solución etérea in vacuo y se filtró la solución color rojo profundo a través de alumina (100 gms; Spence, grado '0'). El desprendimiento continuado con éter proporcionó 2-(4-clorofenil)-4-cianometilpiridina pura, p.f. 85-87°C  $\int$  cristalizada en benceno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C)  $\int$ .
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 25

- Se disolvió 2-(4-clorofenil)-4-cianometilpiridina (6 gms) en metanol (30 ml) que contenía ácido sulfúrico concentrado (9,3 ml) y se refluó la solución amarillo pálido durante 24 horas. Se añadió la solución en
- 30.

2 DIC



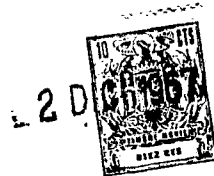
5. hielo (150 gms), se ajustó el pH a 8 con amoniaco acuoso (18N; 19 ml) y se aisló el ester deseado mediante extracción con éter. La evaporación del disolvente y la cristalización del residuo en éter de petróleo (p. e. 40-60°C) produjo 2-(4-clorofenil)pirid-4-ilacetato metílico p.f. 48-49°C.

Ejemplo 26

10. Se hidrolizó 2-(4-clorofenil)-4-( $\alpha$ -cianoisopropil)piridina (1,4 gms) tratándola con ácido clorhídrico 5N por el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 para obtener ácido  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)pirid-4-il]-isobutírico. Se añadió lentamente una muestra de este ácido (0,58 gms) a una solución muy agitada de exceso de diazometano en éter (50 ml) por espacio de 10 minutos refrigerando con hielo. Cuando hubo cesado el desprendimiento de nitrógeno, se separó el disolvente in vacuo para obtener  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)pirid-4-il]-isobutirato metílico, p.f. 71-72°C. [cristalizado en petróleo ligero (40-60°C)].

20. La 2-(4-clorofenil)-4-( $\alpha$ -cianoisopropil)piridina empleada como materia prima se obtuvo de la forma siguiente:

25. Se añadió 2-(4-clorofenil)-4-cianometilpiridina (5,7 gms) a una solución de sodamida [obtenida a partir de sodio (0,595 gms) en amoniaco líquido (240 ml)] y se agitó la suspensión hasta obtener una solución verde transparente. Se añadió de una vez yoduro metílico (4,7 ml) y se agitó la solución durante 30 minutos. Después de evaporarse todo el amoniaco se dividió el sólido residual entre éter y solución saturada de clo-
- 30.



5. ruro sódico acuoso. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con dos partes más de éter. Se evaporaron el extracto etéreo y los lavados combinados para obtener una mezcla de nitrilos (5 gms) que se separó mediante cromatografía en alumina (Woelm, grado 1, neutro; 200 gms). La elución con benceno produjo una fracción sólida (1,7 gms) que, al recristalizarse en benceno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C) dio 2-(4-clorofenil)-4-( $\alpha$ -cianoisopropil)piridina, p.f. 94-96°C.

10. Ejemplo 27

- Se hidrolizó  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)pirid-4-il]- $\alpha$ -cianopropionato metílico (1,42 gms) empleando ácido clorhídrico 5N por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22, después de lo cual se convirtió el producto en la sal sódica por tratamiento con bicarbonato sódico. Así se obtuvo  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)pirid-4-il]-propionato sódico (cristalizado en isopropanol).

El compuesto  $\alpha$ -ciano empleado como materia prima se obtuvo de la forma siguiente:

20. Se agitó a temperatura ambiente una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 50 %; 0,55 gms) en carbonato dimetílico (23 ml) que contenía 2-(4-clorofenil)-4-cianometilpiridina (2,285 gms) y metanol (0,1 ml). Al cabo de 20 minutos se estableció una reacción exotérmica vigorosa y la solución se hizo muy espesa y tomó un color rosa. Se continuó agitando durante 40 minutos más, después de lo cual se filtró la mezcla. Se lavó el residuo sólido, que era el derivado  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)pirid-4-il]- $\alpha$ -cianoacetato metilsódico, con varias partes de éter anhidro, se disolvió inmediata-
- 25.
- 30.



- mente en dimetoxietano (20 ml) y se trató a temperatura ambiente con ioduro metílico (1 ml) durante 18 horas. Después de la evaporación del disolvente in vacuo, se dividió el residuo entre benceno y agua, se filtró
5. la mezcla para eliminar el material insoluble y se separó la capa orgánica. Se extrajo dos veces la capa orgánica con ácido clorhídrico 2N (10 ml cada vez) y después con tres partes de ácido clorhídrico 5N (30 ml, 10 ml, 10 ml). Se combinaron estos extractos, se neutralizaron con amoníaco (18N) y se extrajo el producto con benceno (50 ml). Se evaporó el disolvente y de esa forma se obtuvo  $\alpha$ -[2-(4-clorofenil)-pirid-4-il]- $\alpha$ -cianopropionato metílico, p.f. 98-99°C [cristalizado en benceno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C)].
- 10.
15. Ejemplo 28
- Se agitó vigorosamente una suspensión de ácido 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético (1,55 gms) y bicarbonato sódico (0,498 gms) en agua:metanol 1:1 (15 ml) hasta que cesó la efervescencia y se obtuvo
20. una solución transparente. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se secó la sal sódica añadiendo benceno (25 ml) y después se evaporó; este procedimiento se realizó tres veces. Se preparó una suspensión con el sólido blanco anhidro en dimetilformamida anhidra (15 ml), se añadió bromuro etílico (1 ml) y se agitó la mezcla por espacio de 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución transparente y se extrajo el todo con éter:petróleo ligero 1:1 (p.e. 40-60°C) 3x25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2x25 ml), se secaron mediante sulfato de
- 25.
- 30.



magnesio y se concentraron in vacuo para producir 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacetato (1,64 gms). La recristalización en petróleo ligero (p.e. 40-60°C) dio agujas finas blancas con un p.f. de 54-55°C.

5. Ejemplo 29

Se añadió ácido 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético (2,09 gms) a una solución de bicarbonato sódico (0,67 gms) en agua (30 ml), se calentó la mezcla a 40°C y se agitó hasta que se hubo disuelto el sólido.

10. Se clarificó el líquido mediante filtración en presencia de filtercel y se agitó el filtrado a temperatura ambiente mientras se añadía una solución de nitrato de aluminio hidratado (0,85 gms) en agua (7 ml) y durante una hora más. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó bien con agua y se secó in vacuo mediante pentóxido fosforoso para obtener 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacetato de aluminio, p.f. 295-297°C. (descomposición).

Ejemplo 30

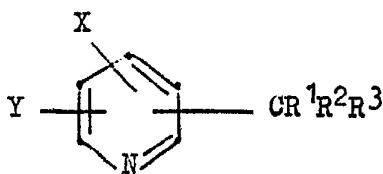
20. Se granuló una mezcla de ácido 6-(4-clorofenil)-2-metilpirid-3-ilacético (100 gms) y almidón de maíz (300 gms) con una cantidad suficiente de pasta de almidón al 10 % w/v. Se pasaron los gránulos por un tamiz de malla del No 20 y se secaron a una temperatura no superior a 50°C. Se mezclaron los gránulos secos con estearato de magnesio (4 gms) y después se comprimieron en tabletas que contenían de 50 a 250 mgs de ingrediente activo. De esta forma se obtuvieron tabletas apropiadas para uso por vía oral para fines terapéuticos.



NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra, con fecha 2 de diciembre de 1966, bajo el número 54135/66; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
- 10.
- 15.

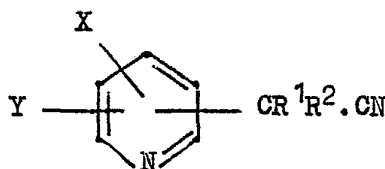
1a.- "Procedimiento para la preparación de derivados de piridina", de fórmula general,



- en la que X representa hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi que no tenga más de 3 átomos de carbono, o un átomo de halógeno, Y representa un radical fenilo sustituido, según se desee, por dos o más átomos de halógeno, R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical alquilo que no tenga más de 3 átomos de carbono, R<sup>2</sup> repre-
- 20.

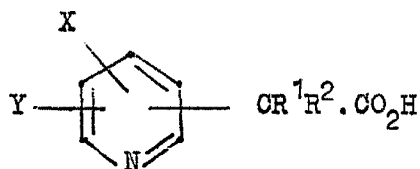


- senta hidrógeno, un radical alquilo que no tenga más de 3 átomos de carbono, o un radical alcóxicarbonilo que no tenga más de 6 átomos de carbono, y R<sup>3</sup> representa un radical de la fórmula -CONH<sub>2</sub> ó -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono, y en la que los radicales Y y -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> se enlazan con átomos no adyacentes en el núcleo de la piridina, caracterizado porque para la preparación de los derivados de piridina, en los que R<sup>3</sup> significa el radical -CONH<sub>2</sub> se hidroliza un derivado de piridina de fórmula general

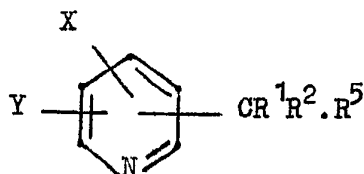


en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados arriba indicados.

- 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la preparación de derivados de piridina, de fórmula general,

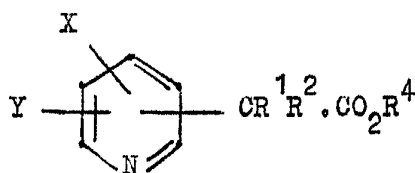


en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados anteriores, los derivados de piridina de fórmula general

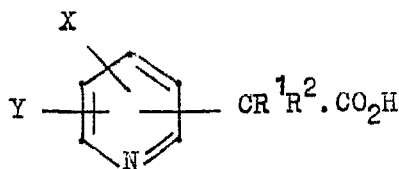


en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los anteriores significados y R<sup>5</sup> representa el radical ciano o carbamoilo, se someten a hidrólisis.

5. 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la preparación de derivados de piridina, de fórmula general



10. en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados más arriba y R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono, los derivados de piridina de fórmula general,

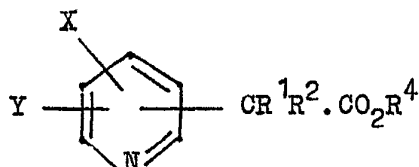




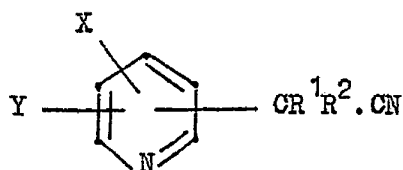
en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los anteriores significados, se someten a esterificación.

4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la preparación de derivados de piridina de fórmula general

5.



en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados arriba indicados, y R<sup>4</sup> representa un radical alquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono, los compuestos de fórmula general,



10. en la que X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados anteriormente, se someten a interacción con un compuesto de fórmula R<sup>4</sup>OH, en la que R<sup>4</sup> tiene el significado arriba indicado, en medio ácido.

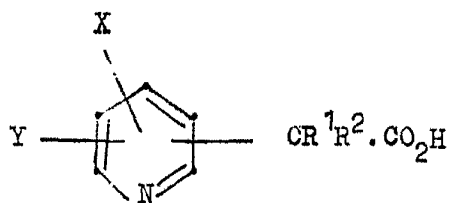
5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,

15.

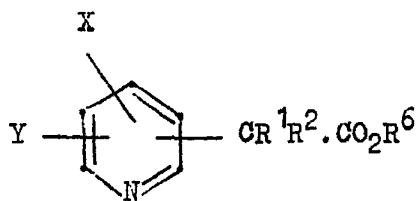
caracterizado porque para la preparación de derivados



de piridina, de fórmula general

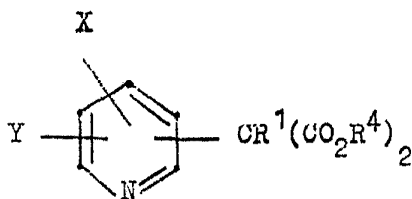


en la que X, Y, R¹ y R² tienen los anteriores significados, los compuestos de fórmula general,



5. en la que X, Y, R¹ y R² tienen los anteriores significados y R⁶ representa un radical alquilo, aralquilo o arilo, se someten a hidrólisis.

6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la preparación de derivados de piridina, de fórmula general,

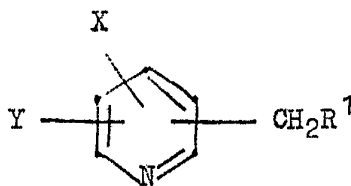


10. en la que X, Y y R¹ tienen los significados arriba indicados y R⁴ representa un radical alquilo que no ten



ga más de 5 átomos de carbono, el sodio o potasio o un hidruro, amida o alcoxido del mismo, se somete a interacción con un carbonato de fórmula  $CO.(OR^4)_2$ , en la que  $R^4$  tiene el significado ya indicado y un compuesto de fórmula general,

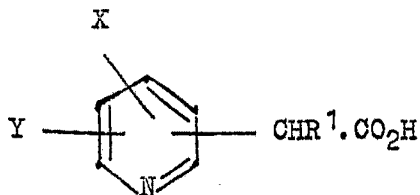
5.



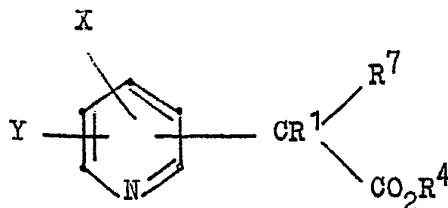
en la que X, Y y  $R^1$  tienen los significados indicados anteriormente.

7a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la preparación de derivados de piridina, de fórmula general

10.



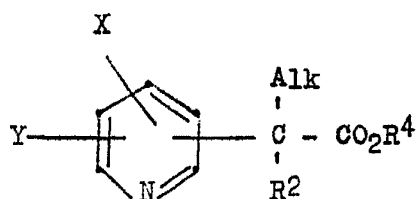
en la que X, Y y  $R^1$  tienen los significados arriba indicados, los compuestos de fórmula general,



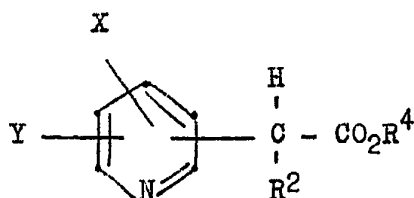


5. en la que X, Y y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba indicados, R<sup>4</sup> representa un radical alquilo, que no tenga más de 5 átomos de carbono y R<sup>7</sup> representa el radical ciano o un radical alcóxicarbonilo que no tenga más de 6 átomos de carbono, se someten a interacción con una base inorgánica o ácido inorgánico en presencia de agua y bajo la influencia de calor.

10. 8a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la preparación de derivados de piridina, de fórmula general,



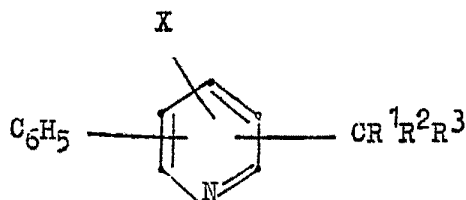
en la que X, Y, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados y Alk representa un radical alquilo que no tenga más de 3 átomos de carbono, los compuestos de fórmula general,



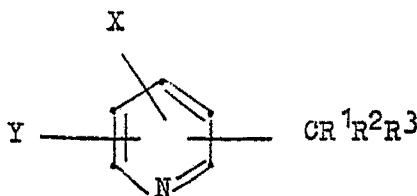
15. en la que X, Y, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los anteriores significados, se someten a alquilación.



9a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque para la preparación de derivados de piridina, de fórmula general,



5. en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba indicados, los compuestos de fórmula general,



10. en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los anteriores significados e Y representa un radical fenilo que no lleve más de dos átomos de halógeno, se someten a interacción, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.



10a.- "Procedimiento para la preparación de derivados de piridina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de 63 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid  
2 DIC 1967  
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED  
GOMEZ ACEBO Y MODEI  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

A large, stylized signature scribble in black ink, overlapping the text.