



Case 4-2724/GC 294⁺

398964

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

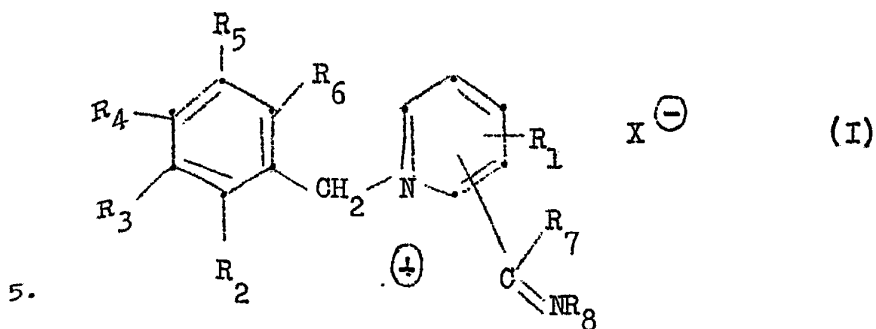
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza), por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
SALES DE BENCIL PIRIDINA".

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas oximas,
éteres de oxima y semicarbazonas substituidas de haluros
1-bencil-2-, -3- y -4-acil-piridínicos, procedimiento pa-
ra su preparación y composiciones de materia, que los con-
5. tienen.

Se ha hallado, que los nuevos compuestos de la fór-
mula



en la que

10.

R_1

significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, o R_1 en posición 3 y 5 asimismo el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenoxi o un grupo aralcoxi,

15.

R_2

significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo alcoxi inferior, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo nitro, el grupo hidroxilo el grupo trifluorometílico, un grupo alcoxi carbonílico inferior o el grupo ciano,

20.

R_3

significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo alcoxi inferior, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo nitro, el grupo trifluorometílico, un grupo alcoxi carbonílico inferior o el grupo ciano,

R_4

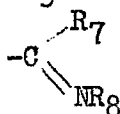
significa hidrógeno, un grupo alcoxi inferior



- halógeno hasta el número atómico 35, el grupo nitro, el grupo trifluormetílico, un grupo alcoxi carbonílico inferior o el grupo ciano,
5. R_5 significa hidrógeno, un grupo alcoxi inferior, halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo nitro,
- R_6 significa hidrógeno o, cuando R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan simultáneamente fluor, un átomo de fluor,
10. R_7 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, el grupo fenílico, un grupo alcoxi carbonílico inferior, un grupo alquil-fenílico inferior, un grupo halógeno fenílico, un grupo aralquílico o el grupo 2-piridílico,
15. R_8 significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo aralcoxi o el grupo ureido,
- X significa bromo o cloro, y
- bajo la condición de que
20. (1) no más de tres de los símbolos R_2 , R_3 , R_4 y R_5 signifiquen simultáneamente hidrógeno,
- (2) no más de dos de los símbolos R_3 , R_4 y R_5 signifiquen simultáneamente hidrógeno, cuando R_2 es el grupo metílico,

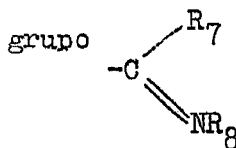


- (3) no más de dos de los símbolos R_2 , R_4 y R_5 signifiquen simultáneamente hidrógeno, cuando R_3 es un grupo alcoxi inferior y el grupo



5. se encuentra en posición 2, y

- (4) no más de uno de los símbolos R_3 y R_4 signifiquen hidrógeno, cuando R_2 y R_5 representen simultáneamente un grupo alcoxi inferior y el



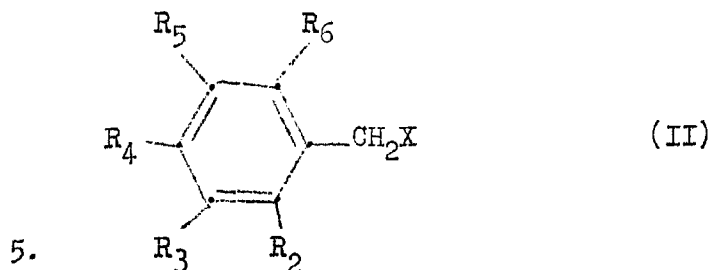
10.

se encuentra en posición 2,

muestran propiedades interesantes farmacológicamente. Determinan el descenso de la presión sanguínea y por ello pueden utilizarse como hipotensores. Además poseen alguna de las propiedades simpatomiméticas de los compuestos que caen bajo la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I se preparan al hacer reaccionar en forma de por sí conocida un éster apto para reacción de un alcohol bencílico de la fórmula II,

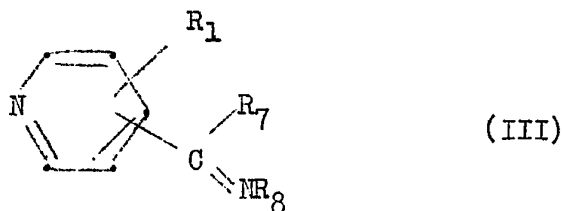
20.



en la que

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y X tienen la significación arriba indicada,

10. con un derivado de piridina de la fórmula III



15. en la que

R_1 , R_7 y R_8 tienen la significación arriba indicada.

Los compuestos de la fórmula I, en especial las oximas y éteres de oxima, pueden presentarse en forma sin y anti.

20. Los ésteres aptos para reacción de los alcoholes bencílicos de la fórmula II son en parte obtenibles en el



mercado, y otros son conocidos de la literatura. Los compuestos no descritos previamente de la fórmula II pueden prepararse según procedimiento conocido a partir de las materias de base conocidas, por ejemplo a partir de

5. los aldehidos bencénicos substituidos correspondientes o ácidos benzóicos o bien esterés de ácido benzoico, que se reducen para formar los alcoholes bencílicos correspondientes, los cuales producen, por ejemplo mediante tratamiento con hidrácidos,, los haluros benzílicos deseados.
10. Además pueden transformarse los derivados bencénicos substituidos apropiados mediante halometilación en haluros bencílicos de la fórmula II. Los agentes de halometilación conocidos son, por ejemplo, el éter monobromodimetílico o formaldehido/hidrácido.
15. En los bromuros y cloruros bencilpiridínicos de la fórmula I puede intercambiarse el anión X según procedimiento conocido frente a otros aniones tolerables farmacéuticamente. Como ejemplo de tales aniones son de citar los de ácido fosfórico, sulfúrico, metansulfónico, acético, láctico, succínico, málico, ftálico, tartárico y embónico.
- 20.

Con el nombre arriba citado de "alquilo inferior", en donde también entra como componente las significaciones "alcoxi inferior" y "alcoxycarbonilo inferior", se definen radicales alifáticos monovalantes, saturados, que pueden contener hasta 6 átomos de carbono. En estos radica-



les las cadenas de carbono pueden ser rectilíneas o ramificadas y como ejemplos de tales radicales se citan el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, así como el grupo metóxi, atoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y butoxi secundario. El grupo urcido es el grupo $-NHCONH_2$ (nomenclatura según Chemical Abstracts).

Los compuestos según la invención pueden administrarse a animales de sangre caliente para reducir la presión sanguínea, es decir en dosis activas terapéuticamente en forma de composiciones de materias con vehículos sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, que son apropiados para la aplicación oral, rectal o parentérica. Las dosis diarias de las materias activas según la invención pueden oscilar entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg, de preferencia entre 0,5 y 5 mg/kg.

Para la administración oral o parentérica, de los compuestos según la invención, en dosis activas terapéuticamente son apropiadas composiciones de materia y formas unitarias de dosis como tabletas, grageas, cápsulas, polvo, suspensiones y soluciones, eventualmente en ampollas, que contienen un compuesto según la invención. Las formas unitarias de dosis para la utilización oral contienen entre 1% y 90% de un compuesto de la fórmula I como materia activa. Tales formas unitarias de dosis pueden prepararse al mezclar



- por ejemplo, la materia activa con substancia de vehículo sólida en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o mannita, almidones, como almidón de patata o almidón de maiz o amilopectina; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles (carbowaxes) de peso molecular apropiado, y de estas mezclas se conforma tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar que pueden contener por ejemplo, goma arábiga talco y/o anhídrido titánico o con un polímero formador de película, que se utiliza como solución en disolventes o mezclas éstos, orgánicos, fácilmente fluidificables. Se puede asimismo adicionar colorantes a estos recubrimientos para indicar por ejemplo diferentes contenidos en materia activa.

- Las ampollas para la utilización parentérica, en especial para la aplicación intravenosa, contienen la materia activa en forma de una sal acuosoluble de la fórmula I en una concentración de 0,5% a 5% en solución acuosa, eventualmente junto con estabilizadores y substancias también apropiados.

- Las cápsulas contienen, por ejemplo, una sal de la fórmula I así como vehículos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones como almidón de patata o almidón de maiz o amilopectina, derivados de



celulosa o gelatinas, así como también estearato magnésico o ácido esteárico.

Los supositorios, que contienen una materia activa según la invención, pueden prepararse según procedimientos 5. que son conocidos por el especialista y en los cuales se dispersa la materia activa en un vehículo, como por ejemplo, manteca de cacao.

En los Ejemplos siguientes, las temperaturas se indican en grados Celsius, los porcentajes son tantos por 10. ciento sobre el peso.

EJEMPLO

A. Preparación de la sal bencilpiridínica

EJEMPLO 1

Una solución de 54 gramos de bromuro 3,4-dietoxi- 15. 2-metilbencílico, punto de fusión 70-72°, (véase ejemplo 51) y 27 gramos de 2-piridinaldoxina en 162 cc de dimetilformamida se mantiene durante 18 horas a 30°. Los cristales precipitados se filtran y el filtrado se vierte bajo agitación y lentamente en 2000 cc de tetrahidrofurano. El precipitado amorfo se filtra y recristaliza 2 veces en metanol 20. en común con el material cristalino, con lo cual se obtiene la oxima de bromuro 1-(3,4-dietoxi-2-metilbencil)-2-formil-



piridinico pura en cristales incoloros, punto de fusión 166,5-168°.

EJEMPLOS 2-11

Bajo utilización de las condiciones reaccionales

5. indicadas en el Ejemplo 1 se obtienen análogamente:
 2. a partir del bromuro 3,4-dinetoxi-2-metilbencílico y la 6-netil-2-piridinaldoxina, la oxina de bromuro 1-(3,4-dinetoxi-2-metilbencil)-6-netil-2-formilpiridínico;
 10. 3. a partir del bromuro 3,4-dinetoxibencílico y la 2-piridinaldoxina, la oxina de bromuro 1-(3,4-dinetoxibencil)-2-formilpiridínico, cristales anarillo pálido, punto de fusión 168-171,5° (en metanol);
 4. a partir del bromuro 4,5-dinetoxi-2-metilbencílico (punto de fusión 31,5-33° en hexano) y la 2-piridinaldoxina, la oxina de bromuro 1-(4,5-dinetoxi-2-metilbencil)-2-formilpiridínico, cristales incoloros, punto de fusión 178,5-181° (en metanol),;
 15. 4. a partir del bromuro 4,5-dinetoxi-2-isopropilbencílico y la 2-piridinaldoxina, la oxina de bromuro 1-(4,5-dinetoxi-2-isopropilbencil)
 20. 5. a partir del bromuro 4,5-dinetoxi-2-isopropilbencílico y la 2-piridinaldoxina, la oxina de bromuro 1-(4,5-dinetoxi-2-isopropilbencil)



- 2-formilpiridínico, punto de fusión 147-148^o (descomposición) (en metanol/acetato de etilo);
5. 6. a partir del bromuro 3,4,5-trimetoxibencílico y la 2-piridinaldoxima, la oxima de bromuro 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-formilpiridínico, cristales incoloros, punto de fusión 155-157,5^o (en metanol);
10. 7. a partir del bromuro 2,3-dimetoxibencílico y la 2-piridinaldoxima, la oxima de bromuro 1-(2,3-dimetoxibencil)-2-formilpiridínico;
15. 8. a partir del bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico y de la 5-etil-2-piridinaldoxima (punto de fusión 148-149^o) la oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-bencil)-5-etil-2-formilpiridínico, cristales incoloros, punto de fusión 142-143^o (en isopropanol);
20. 9. a partir del bromuro 2,3,4-trimetoxibencílico y la 2-piridinaldoxima, la oxima de bromuro 1-(2,3,4-trimetoxibencil)-2-formilpiridínico, (punto de fusión 160-161,5^o (en metanol);
10. a partir del bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico



y la 3-piridinaldoxima,
la oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metilben-
cil)-3-formilpiridínico, punto de fusión 164-
-165,5° (en etanol);

5. 11. a partir del bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencí-
lico y la 4-piridinaldoxima
la oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metilben-
cil)-4-formilpiridínico, punto de fusión 206,5-
207,5° (en metanol)

10. EJEMPLOS 12-17

Bajo utilización de las condiciones reaccionales
indicadas en el Ejemplo 1, sin embargo con la diferencia
de que se trabaja a temperatura ambiente en lugar de a
30°, se obtiene en forma análoga:

15. 12. a partir de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencí-
lico y la 2-acetilpiridinoxima [preparada según
J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957)]
la oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metilben-
cil)-2-acetilpiridínico, punto de fusión
128-129,5° (en isopropanol/acetato de etilo);
20. 13. a partir del bromuro 2,5-dimetoxibencílico,
punto de fusión 68-75° y 3-piridinaldoxima
la oxima de bromuro 1-(2,5-dimetoxibencil)-3-



- formilpiridínico, punto de fusión 177-178^o. (en metanol)
14. a partir del bromuro 3,4-dimetoxibencílico y la 3-acetilpiridin-oxina (preparada según J. Am. Chem. Soc. 79 481 (1957)),
5. la oxina de bromuro 3-acetil-1-(3,4-dimetoxiben- cil)-piridínico, punto de fusión 214-214,5^o. (en metanol);
15. a partir del bromuro 3,4-dimetoxibencílico y la 3-piridinaldoxina
10. la oxina de bromuro 1-(3,4-dimetoxibencil)-3- formilpiridínico, punto de fusión 212-212, 5^o (en metanol);
16. a partir del bromuro 4-clorobencílico y la 3-pi- ridinaldoxina
15. la oxina de bromuro 1-(4-clorobencil)-3-formil- piridínico, punto de fusión 195-196,5^o (en eta- nol);
17. a partir de bromuro 4-fluorbencílico y 2-piridin- aldoxina
20. la oxina de bromuro 1-(4-fluorbencil)-2-formil- piridínico, punto de fusión 181-182,5^o (en eta- nol);

EJEMPLOS 18-21



Bajo utilización de las condiciones reaccionales indicadas en el Ejemplo 1, sin embargo con la diferencia de que se trabaja a temperatura ambiente y más brevemente de 18 horas, se obtiene:

5. 18. a partir del bromuro 3,4-dietoxi-2-metilbencílico y la 3-metil-2-piridinaldoxina (preparada según Gineburg + Wilson, J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957)) en tiempo reaccional de 2 horas.
la oxina de bromuro 1-(3,4-dietoxi-2-metilbencil)-2-formil-3-metilpiridínico, cristales incoloros, punto de fusión 154-155,5° (en etanol);
16. 19. a partir del bromuro 3-nitrobencílico y la 3-piridinaldoxina en 45 minutos
la oxina de bromuro 1-(3-nitrobencil)-3-formil-piridínico, punto de fusión 231-232° (en metanol/etanol);
15. 20. a partir del bromuro 3,4-dietoxi-2-metil-bencílico y el éter O-bencílico de la 3-piridinaldoxina en el término de 15 minutos
la O-bencíloxina del bromuro 1-(3,4-dietoxi-2-metilbencil)-3-formilpiridínico, punto de fusión 150-151° (en isopropanol);
20. 21. a partir del bromuro 3,4-dietoxibencil-2-metil-bencílico y el éter O-fenetílico de la 2-piridinal



doxina en el término de 10 minutos
la O-feniletiloxima de bromuro 1-(3,4-dietoxi-
xi-2-metilbencil)-3-formilpiridínico, punto
de fusión 167-167,5° (en isopropanol).

5. EJEMPLOS 22-46

Bajo utilización de las condiciones reaccionales
indicadas en el Ejemplo 1, sin embargo con la diferencia
de que se trabaja a temperatura ambiente y durante más de
18 horas, se obtiene:

10. 22. a partir del bromuro 3,4-dietoxi-2-metilbencil-
 lico (punto de fusión 39-44°) y la 2-piridinal-
 doxima en un tiempo reaccional de 4 días
 la oxima de bromuro 1-(3,4-dietoxi-2-metilben-
 cil-2-formilpiridínico;
15. 23. a partir del bromuro 3-nitrobencílico y la 2-pi-
 ridinaldoxima en un tiempo reaccional de 5 días
 la oxima de bromuro 2-formil-(3-nitrobencil)-
 piridínico, punto de fusión 189-190° (en meta-
 nol);
20. 24. a partir del bromuro 4-bromobencílico y de la
 2-piridinaldoxima en un tiempo reaccional de
 6 días
 la oxima de bromuro 1-(4-bromobencil)-2-formil-
 piridínico, punto de fusión 167-168° (en iso-



- propanol);
25. a partir del bromuro 4-cianbencílico y la 2-piridinaldoxima después de 24 días, un precipitado, que consta del bromhidrato de 2-piridinaldoxima
5. difícilmente soluble. El agua madre da tras dilución con 500 cc de acetato de etilo un precipitado, que recristaliza en metanol/etanol y da primero una dosis del bromhidrato de 2-piridinaldoxima, y luego tras evaporar el agua madre y
10. cristalización del residuo en metanol/isopropanol (3 x) la oxima de bromuro 1-4(cianobencil)-2-formilpiridínico, de punto de fusión 169-171°.
26. a partir del bromuro 2-hidroxi-5-nitrobencílico y la 2-piridinaldoxima en 10 días de duración
15. reaccional,
- la oxima del bromuro 1-(2-hidroxi-5-nitrobencil)-2-formilpiridínico, punto de fusión 199-200° (en metanol);
27. a partir del bromuro 3-nitrobencílico y la semicarbazona de aldehído 2-piridínico (véase Beilstein
20. 21, I, 288) en 5 días de duración reaccional,
- la semicarbazona de bromuro 1-(3-nitrobencil)-2-formilpiridínico, punto de fusión 214-216°;
28. a partir del bromuro 2-nitrobencílico y de la 2-piridinaldoxima después de 3 días,



- la oxima de bromuro 2-formil-1-(2-nitrobencil)-
piridínico, punto de fusión 177-178° (en etanol);
29. a partir de bromuro 3-carbometoxibencílico y la
2-piridinaldoxima después de 8 días
5. la oxima de bromuro 1-(3-carbometoxibencil)-2-
formilpiridínico, punto de fusión 181-185° (en
etanol);
30. a partir del bromuro 4-bromobencílico y la 3-piri-
dinaldoxima después de 7 días,
10. la oxima de bromuro 1-(4-bromobencil)-3-formilpi-
ridínico, punto de fusión 207-208° (en etanol);
31. a partir del bromuro 4-clorobencílico y la 2-piri-
dinaldoxima después de 2 días,
la oxima de bromuro 1-(4-clorobencil)-2-formilpi-
ridínico, punto de fusión 166-167,5° (en isopro-
panol);
15. 32. a partir del bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencí-
lico y el éster etílico del ácido 2-piridilglio-
xílico después de 4 días el bromuro de la oxima
del éster etílico del ácido 2-[1-(3,4-dimetoxi-2-
metilbencil)-piridin]-gloxílico de punto de fu-
sión 160-161° (en isopropanol).
20. 33. a partir del bromuro 3-nitrobencílico y la 2-ace-
tilpiridin-oxima después de 17 días
la oxima de bromuro 2-acetil-1-(3-nitrobencil)-



- piridínico, punto de fusión 181-182° (descomposición) (en metanol/acetato de etilo/éter de petróleo);
5. 34. a partir del bromuro 4-metoxibencílico y la 2-acetilpiridin-oxima después de 2 días
la oxima de bromuro 2-acetil-1-(4-metoxibencil)-piridínico, punto de fusión 143-145,5° (en isopropanol);
10. 35. a partir del bromuro 4-metoxibencílico y la 2-piridinaldoxima después de 14 días
la oxima de bromuro 2-formil-1-(4-metoxibencil)-piridínico, punto de fusión 150-150,5° (en etanol);
15. 36. a partir del bromuro 4-clorobencílico y la 2-acetilpiridin-oxima después de 15 días
la oxima de bromuro 2-acetil-1-(4-clorobencil)-piridínico, punto de fusión 149,5-150,5° (en isopropanol);
20. 37. a partir del bromuro 4-bromobencílico y de la semicarbazona del aldehído 2-piridínico (beilstein 21, I, 288) después de 56 días
la semicarbazona de bromuro 1-(4-bromobencil)-2-formilpiridínico, punto de fusión 178,5-180° (en metanol);
38. a partir del bromuro 2,3,4,5,6-pentafluorbencí-



- lico y la 2-piridinaldoxima después de 42 días
la oxima de bromuro 2-formil-1-pentafluor-ben-
cilpiridínico, punto de fusión 170-172° (en iso-
propanol);
5. 39. a partir del bromuro 4-bromobencílico y la 2-pi-
ridinaldoxima después de 42 horas
la oxima de bromuro 1-(2-bromobencil)-2-formil-
piridínico, punto de fusión 170,5-171° (en iso-
propanol/ácido bromhídrico diluido);
10. 40. a partir del bromuro 4-metoxibencílico y la 3-
piridinaldoxima después de 35 días
la oxima de bromuro 3-formil-1-(4-metoxibencil)-
piridínico, punto de fusión 146-147° (en etanol);
15. 41. a partir del bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencí-
lico y el éter O-propílico de la 2-piridinaldo-
xina después de 127 días
la O-propiloxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-
metilbencil)-2-formilpiridínico, punto de fu-
sión 108-110° (en acetato de etilo/isopropanol);
20. 42. a partir de bromuro 4-nitrobencílico y 2-piri-
dinaldoxima después de 17 días
la oxima de bromuro 2-formil-1-(4-nitrobencil)-
piridínico, punto de fusión 169,5-171,5° (en me-
tanol)



43. a partir del bromuro 3-bromobencílico y la 3-piridinaldoxima después de 2 días
la oxima de bromuro 1-(3-bromobencil)-3-formilpiridínico, punto de fusión 110-111,5^o (en metanol);
5. 44. a partir del bromuro 2-bromobencílico y la 3-piridinaldoxima después de 2 días la oxima de bromuro 1-(2-bromobencil)-3-formilpiridínico, punto de fusión 145,5-146^o (en etanol);
10. 45. a partir del bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico y la 3-acetil-piridinoxima después de 98 días la oxima de bromuro 3-acetil-1-(3,4-dimetoxi-2-metilbencil)-piridínico, punto de fusión 200-200,5^o (en etanol);
15. 46. a partir del cloruro 3-trifluormetilbencílico y la 2-piridinaldoxima después de 65 días la oxima de cloruro 2-formil-1-(3-trifluormetilbencil)piridínico, punto de fusión 192,5-193^o (en isopropanol/acetato de etilo);

20. EJEMPLOS 47-48

47. Una solución de 9,45 gramos de bromuro 3-fluorobencílico y 6,1 gramo de 2-piridinaldoxima en 35 cc de tetrametilensulfona se deja reposar du-



5. rante 7 días a temperatura ambiente. El precipitado cristalino se filtra y recristaliza en isopropanol/metanol y da la oxima de bromuro 1-(3-fluorbencil)-2-formilpiridínico, punto de fusión 172-175°.

En forma análoga se obtienen:

10. 48. a partir del bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico y la 2-benzoilpiridin-oxima [preparada según J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957)] en 7 días la oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metilbencil)-2-benzoilpiridínico, punto de fusión 172-173° (en isopropanol).

B. Preparación de bromuros bencílicos

EJEMPLOS 49-53

15. Un cierto número de los bromuros bencílicos utilizados en los Ejemplos precedentes se sintetizan a partir de las materias de base fácilmente accesibles. Mediante bromometilación de los derivados bencínicos se obtienen los bromuros bencílicos siguientes:

20. 49. Bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico
Una mezcla de 91 gramos de 2,3-dimetoxitolueno, 20 gramos de paraformaldehído, 68,5 cc de ácido bromhídrico al 48% y 300 cc de benceno se satura



- bajo agitación a 0° con ácido bromhídrico. La fase orgánica se separa, se lava con solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato magnésico exento de agua y se libera en vacío del disolvente. El producto bruto que permanece recristaliza en éter de petróleo y da el bromuro bencílico, punto de fusión 68-70°. Mediante una nueva recristalización se eleva el punto de fusión a 70-72°.
- 5.
10. El producto puede obtenerse en forma conocida asimismo a partir del 2,3-dimetoxitolueno y del éter monobromodimetílico.
- En forma análoga se preparan;
50. a partir del 3,4-dimetoxitolueno
15. el bromuro 4,5-dimetoxi-2-metilbencílico, punto de fusión 31,5-33° (en hexano);
51. a partir del 3,4-dimetoxicumol, punto de ebullición 123-130°/13 Torr
20. el bromuro 4,5-dimetoxi-2-isopropilbencílico, que sin ulterior purificación se utiliza para la reacción descrita en el Ejemplo 5.
- El 3,4-dimetoxicumol se obtiene a partir del 4-isopropilcatecol (como sal sódica) y el sulfato dimetílico en forma conocida.



52. a partir del 1,2,3-trinitoxibenceno [preparado según A. Oliviero y Mitarb, Gazz, Chin. Ital. 78, 363 (1948)] el bromuro 2,3,4-trinitoxibencílico, que sin ulterior purificación se utiliza para la reacción descrita en el Ejemplo 9.
5. 53. a partir del 2,3-dietoxitolueno, punto de ebullición 123-127°/12 Torr (preparado a partir de 3-metilcatecol y sulfonato dietílico en forma conocida)
10. el bromuro 3,4-dietoxi-2-metilbencílico, punto de fusión 39-44° (en hexano).

EJEMPLOS 54-57

Otros bencílicos pueden obtenerse mediante reacción de los alcoholes bencílicos con ácido bromhídrico concentrado:

15.

54. bromuro 3,4,5-trinitoxibencílico
- Una solución de 40 gramos de alcohol 3,4,5-trinitoxibencílico en 312 cc de benceno seco se satura bajo agitación y a -10° con ácido bromhídrico. La mezcla reaccional se neutraliza con carbonato potásico exento de agua, se filtra y el filtrado se seca sobre sulfato magnésico exento de agua. Tras evaporar el benceno permanece el producto como aceite casi incoloro, que se
- 20.



utiliza sin ulterior purificación para la reacción descrita en el Ejemplo 6.

En forma análoga se preparan:

5. 55. a partir del alcohol 2,3-dietoxibencílico el bromuro 2,3-dietoxibencílico, que sin ulterior purificación se utiliza para la reacción descrita en el Ejemplo 7.
10. 56. a partir del alcohol 3,4-dietoxibencílico el bromuro 3,4-dietoxibencílico, que sin ulterior purificación se utiliza para la reacción descrita en los Ejemplos 3, 14 y 15.
15. 57. a partir del alcohol 4-clorobencílico, el bromuro 4-clorobencílico, que sin purificación ulterior se utiliza para las reacciones descritas en los Ejemplos 16 y 31.

EJEMPLO 58

5-etil-2-piridinaldoxina

20. Una mezcla de 24 gramos de 5-etil-2-metilpiridina 80 cc de ácido acético glacial y 18 cc de peróxido de hidrógeno al 30% se calienta durante 3 horas a 80°. Se adicionan otros 6 cc de peróxido de hidrógeno al 30% y se calienta adicionalmente durante 3 horas a 80°. Luego la mezcla se concentra lo más posible en vacío de



- trompa de agua y el residuo se fija en 50 cc de anhídrido acético. La solución se calienta a 95°, con lo que se desencadena una reacción exotérmica y la solución se pone a hervir. Se mantiene durante 2 horas a reflujo y luego se destila en forma fraccionada en vacío de trompa de agua, con lo cual se obtiene la 2-acetoximetil-5-etilpiridina, punto de ebullición 138-140°/12 Torr.
- 5.
10. Una solución de 15 gramos de 2-acetoximetil-5-etilpiridina, 70 cc de acetato de etilo y 16 cc de peróxido de hidrógeno al 30% se calienta durante 3 horas a 80°. Se adicionan otros 8 cc del peróxido de hidrógeno y se calienta otras 3 horas. Luego se concentra en vacío de trompa de agua y el residuo se fija en 60 cc de ácido clorhídrico 6n. La solución se calienta durante 1 hora al baño de vapor y la parte principal del ácido clorhídrico se elimina en vacío. El residuo se disuelve en agua, la solución se regula alcalinamente con lejía de sosa y se extrae a fondo con éter. El residuo que permanece tras el evaporado del éter se destila y da la 5-etil-2-formilpiridina, punto de ebullición 85-106°/12 Torr.
- 15.
- 20.
- 25.

Una solución elaborada a partir de 1,94



- 26 -

gramos de clorhidrato de hidroxilamina, 2,35 gramos de bicarbonato sódico y 10 cc de agua se adiciona a la solución de 3,7 gramos de 5-etil-2-formilpiridina en 10 cc de etanol y la mezcla se calienta durante 1 hora al baño de vapor. Tras el enfriado se obtiene la 5-etil-2-piridinaldoxina, punto de fusión 148-149°.

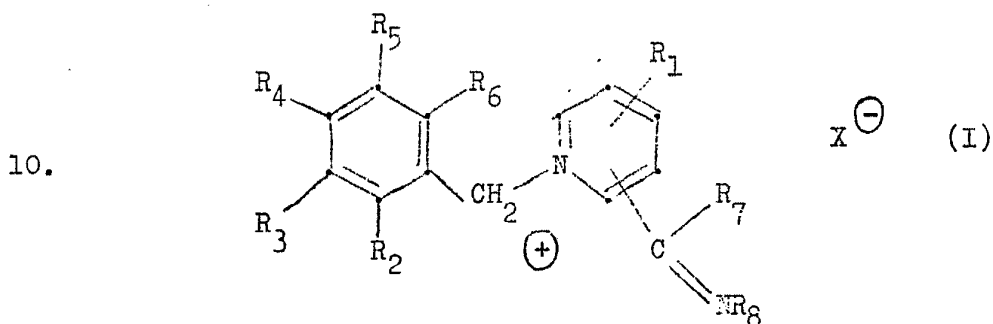
= . =



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 603.418 del 21.12.66. y nº 685.317 del 24.11.67

5. 1. Procedimiento para la preparación de sales de bencilpiridina de la fórmula I



en la que

15. R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, o R_1 , en posición 3 o 5, también significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenoxi o un grupo aralcoxi,
20. R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico



- inferior, un grupo alcoxi inferior, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo nitro, el grupo hidroxilo, el grupo trifluorometílico, un grupo alcóxicarbonílico inferior o el grupo ciano,
5. R_3 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo alcoxi inferior, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo nitro, el grupo trifluorometílico, un grupo alcóxicarbonílico inferior o el grupo ciano,
10. R_4 significa hidrógeno, un grupo alcoxi inferior, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo nitro, el grupo trifluorometílico, un grupo alcóxicarbonílico inferior o el grupo ciano,
15. R_5 significa hidrógeno, un grupo alcoxi inferior, halógeno hasta el número atómico 35, o el grupo nitro,
20. R_6 significa hidrógeno, o cuando R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan simultáneamente fluor, un átomo de fluor,
- R_7 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, el grupo fenílico, un grupo alcóxicarbonílico inferior, un grupo fenílico sustituido mediante grupos alcóxilicos inferior-
- 25.



res o mediante halógeno, un grupo aral-
quílico o el grupo 2-pirídílico,

R₈ significa el grupo hidroxí, un grupo alcoxi in-
ferior, un grupo aralcoxi inferior o el grupo
ureido,

5.

X significa cloro o bromo, y

bajo la condición de que

(1) no más de tres de los símbolos R₂, R₃, R₄ y
R₅ significan simultáneamente hidrógeno,

10. (2) no mas de dos de los símbolos R₃, R₄ y R₅ signi-
fican simultáneamente hidrógeno, cuando R₂ es el
grupo metílico,

(3) no más de dos de los símbolos R₂, R₄ y R₅ signi-
fican simultáneamente hidrógeno, cuando R₃ es un
grupo alcoxi inferior y el grupo $\begin{matrix} R_7 \\ -C \\ =NR_8 \end{matrix}$
se halla en posición 2,

15.

(4) no más de uno de los símbolos R₃ y R₄ significa
hidrógeno, cuando R₂ y R₅ representan simultanea-
mente un grupo alcoxi inferior y el grupo $\begin{matrix} R_7 \\ -C \\ =NR_8 \end{matrix}$

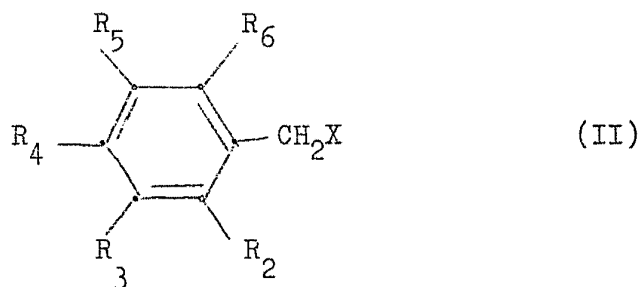
20.

se halla en posición 2,

caracterizado porque un éster apto para reacción del
alcohol bencílico de la fórmula



5.



en la que

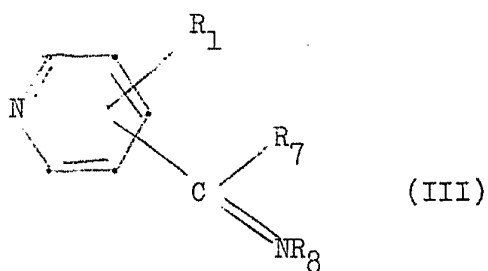
R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y X , tienen la significación definida en la fórmula I,

se hace reaccionar con un derivado de piridina de

10.

la fórmula

15.



en la que

R_1, R_7 y R_8 tienen la significación definida en la fórmula I

en un disolvente inerte a temperatura ambiente o tem-



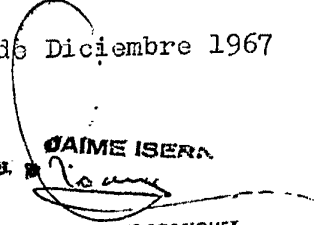
peratura levemente elevada.

2. Procedimiento para la preparación de sales de bencil piridina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Diciembre 1967

p.a.


JAIME ISERA
firmado: JOSE RODRIGUEZ