

560  
PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C07/A61
SUBCLASE	C/K

C07D213/60 A61K31/44



## Memoria Descriptiva

sobre:

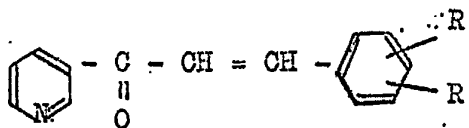
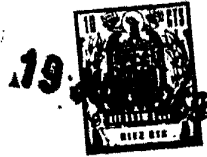
Procedimiento para la preparaci3n de derivados de  
 $\alpha$ -nicotinoil- $\beta$ -(fenil sustituido)etileno.

-----

*Solicitante:* KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA,  
entidad japonesa, residente en  
No.5, 2-chome, Kanda, Surugadai,  
Chiyoda-ku, Tokyo, Jap3n.

-----

La presente invenci3n se relaciona con un  
procedimiento para preparar derivados de  $\alpha$ -nicoti  
noil- $\beta$ -(fenil sustituido)etileno, de f3rmula gene-  
ral:



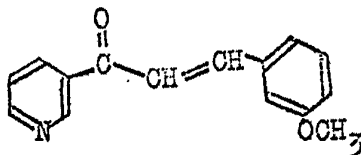
en la que R representa OH o un radical alcoxi inferior, un halógeno o un grupo nitro y R' representa hidrógeno u OH o un radical alcoxi inferior.

5. La totalidad de los miembros de los compuestos de la presente invención son nuevos, nunca han sido descritos en la literatura y son muy valiosos a causa de su acción dilatante de las arterias coronarias.

10. Así, se ha observado también, mediante el método de ensayo de Langendorf, que la dosificación del compuesto de la presente invención no causa la pulsación y contracción del corazón hasta llegar a ser anormal sino que solamente tiene efecto sobre las arterias coronarias de tal manera que las dilatan en una manera peculiar.

15.

El  $\alpha$ -nicotinoil- $\beta$ -(3-metoxifenil)etileno de fórmula:



19 JUN



-3-

que es un representante de los compuestos de acuerdo con la presente invención, es valioso como antibiótico y germicida.

El espectro antibiótico de este compuesto es como sigue:

5.

Tiene efecto a 25  $\mu\text{g/ml}$  sobre bacteria gram positiva y negativa, a 25  $\mu\text{g/ml}$  sobre bacteria acidofila, a 0,1  $\mu\text{g/ml}$  sobre Trichophyton, a 10  $\mu\text{g/ml}$  sobre fermento y a 25  $\mu\text{g/ml}$  sobre Ascomycetes.

10.

Este compuesto es débil en lo que respecta a carácter tóxico o venenoso según se puede observar en su toxicidad crítica representada por el valor  $\text{LD}_{50}$  superior a 4 g/kg, determinado con ratones hipodérmicamente inyectados con este compuesto.

15.

Este compuesto puede en adición usarse con eficacia en forma de varias drogas, por ejemplo, como sigue:

1. Ungüento de loción acuoso suspensión al 2% de la medicina

20.

Alcohol estearílico	9
Propilenglicol	20
Bentonita	3,5
Estearato de polioxi- etileno	3

25.

H <sub>2</sub> O	64,5
------------------	------

2. Ungüento oleoso solución al 1-2% de la medicina

Parafina líquida	95,0
Polietileno	5,0



3. Ungüento hidrófilo, oleoso solución al 1-2% de la medicina

Aceite de oliva 50

Oxido de cinc 50

5. 4. Droga de tintura solución al 1-2% de la medicina

Etanol al 70% 80

Glicerina 20

10. Estos cuatro tipos de preparaciones de drogas se utilizaron con eficacia en el tratamiento médico de diversas clases de micosis cutáneas.

15. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mediante el siguiente método: se condensan conjuntamente 3-acetilpiridina y un benzaldehído sustituido en un disolvente, en presencia de un catalizador, tal como un álcali cáustico, piperidina, etc. Como disolvente se pueden emplear aquellos que no reaccionen con 3-acetilpiridina y benzaldehídos disustituídos, tales como, por ejemplo, 20. benceno, tolueno y éter; también pueden emplearse agua, metanol, etanol y similares.

EJEMPLO 1 -

Preparación de  $\alpha$ -nicotinoil- $\beta$ -(2-hidroxi-3-metoxifenil)etileno.

25. Se disolvieron en 30 ml de etanol, 1,21 g de 3-acetilpiridina y 1,52 g de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído. La solución se adicionó con 10 gotas de piperidina y se agitó bajo reflujo en un baño de agua durante 4 horas. Después de enfriar, se destiló 30. el etanol y el residuo oleoso marrón rojizo se extrac-



tó con éter. Cuando el extracto se secó con sulfato sódico y entonces se concentró, tuvo lugar la separación de cristales amarillos cuya recristalización en etanol produjo el producto final como agujas amarillas. P.f. 144-146°C.

5.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{13}O_3N$   
Calculado: C, 70,58%; H, 5,13%; N, 5,49%  
Encontrado: C, 71,07%; H, 5,06%; N, 5,38%

EJEMPLO 2 -

10.

Preparación de  $\alpha$ -nicotinoil- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenil)-etileno.

Se disolvieron en 30 ml de etanol, 1,21 g de 3-acetilpiridina y 1,66 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído. La solución se adicionó con 10 gotas de piperidina y se agitó bajo reflujo en un baño de agua durante 4 horas. Después de enfriar, se destiló el etanol y el residuo oleoso amarillo se extractó con éter. Cuando el extracto se secó con sulfato sódico, se concentró y se dejó hasta su enfriamiento, se produjeron cristales de agujas amarillas. Por recristalización en etanol, estos cristales dieron lugar a cristales amarillos en estado de agujas finas. P.f. 81-82°C.

15.

20.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{15}O_3N$   
Calculado: C, 71,36%; H, 5,61%; N, 5,20%  
Encontrado: C, 71,05%; H, 5,62%; N, 5,56%

25.

EJEMPLO 3-

Preparación de  $\alpha$ '-nicotinoil- $\beta$ -(3-nitrofenil)etileno.

Se disolvieron en 30 ml de etanol, 1,21 g de 3-acetilpiridina y 1,51 g de 3-nitrobenzaldehído. La solución se adicionó con 10 gotas de piperidina y

30.



se calentó bajo agitación a 60-70°C en un baño de agua durante 4 horas. Después de enfriar, los cristales motivaron la recogida por filtración y por recristalización en etanol se convirtieron en finos cristales amarillentos. P.f. 181-182°C.

5.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{10}O_3N_2$

Calculado: C, 66,13%; H, 3,96%; N, 11,02%

Encontrado: C, 66,00%; H, 3,58%; N 11,09%

EJEMPLO 4 -

10.

Preparación de  $\alpha$ -nicotinoil- $\beta$ -(3-metoxifenil)etileno

En un matraz piriforme de 500 ml de capacidad, se colocaron 11,4 g (0,094 moles) de 3-acetilpiridina y 12,8 g (0,094 moles) de m-anisaldehído y se disolvieron en 200 ml de alcohol etílico añadidos después

15.

al citado matraz. Se adicionaron entonces a la solución 64 gotas de piperidina y se calentó bajo reflujo durante 24 horas, comenzando gradualmente a colorearse con una tonalidad marrón amarillento. Después de que la reacción se completó, se destiló el

20.

etanol. Cuando el residuo (sustancia viscosa que solidifica según el caso) se recristalizó en etanol acuoso (de acuerdo con una operación que comprendía la disolución en etanol seguido por la adición de agua poco a poco), tuvo lugar la separación de cristales

25.

amarillo-pálido. Cuando los cristales así producidos se recristalizaron en etanol, se obtuvieron cristales prismáticos de color amarillo-pálido. P.f. 76-78°C. Rendimiento 12,5 g (56% de la teoría).



N O T A

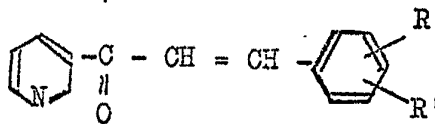
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Inven-

5. ción por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  $\alpha$ -NICOTINOIL- $\beta$ -(FENIL SUSTITUIDO)ETILENO; caracterizándose por lo siguiente:

10.

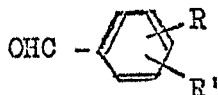
1ª - Procedimiento para la preparación de derivados de  $\alpha$ -nicotinoil- $\beta$ -(fenil sustituido)etileno, de fórmula general:

15.



en la que R es OH, un radical alcoxi, un halógeno o un grupo nitro y R' representa hidrógeno, OH o un radical alcoxi, caracterizado porque comprende condensar 3-acetilpiridina con una benzaldehido sustituido representado por la fórmula general:

20.



19 JUN 1969



en la que R y R' se definen como anteriormente.

2ª - Procedimiento para la preparación de derivados de  $\alpha$ -nicotinoil- $\beta$ -(fenil sustituido)etileno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

19 JUN 1969

Madrid,

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA,

L. GOMEZ GIL SO Y CSD. I  
p. p. Firmador A. GARCIA BRAGO

