



1970

CLASE	C 07	A 61
SUBCLASE	D	B

NUMERO 380.931

380931 **380931**

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, USA.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ACIDOS ARILPIRIDINCARBOXILICOS".

Prioridad: de las solicitudes de patente estado-
unidenses n.º. 836.621 del 25-6-69 y
n.º. 30.300 del 20-4-70.

380931



UN. 1970

1

DESCRIPCION Y REALIZACIONES PREFERIDAS

5

10

Este invento se refiere a nuevos compuestos químicos que contienen un radical arilo o arilo sustituido unido a un anillo de piridina que lleva un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo en posición orto uno con respecto a otro y uno de los cuales está en posición para con respecto al radical arilo. Este invento se refiere también a las sales, ésteres y amidas, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, de estos ácidos carboxílicos. También están incluidos en esta in ven ción los métodos de preparación y tratamiento como agentes medicinales de los compuestos descritos.

15

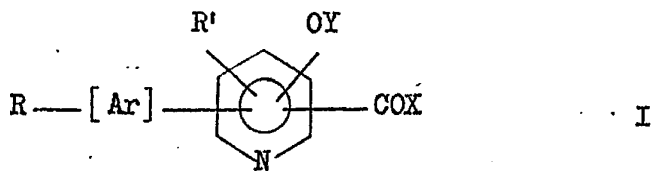
20

Esta invención abarca los siguientes tipos de compuestos:

- A. ácidos 2-aril-5-hidroxi-isonicotínicos
- B. ácidos 5-aril-3-hidroxipicolínicos
- C. ácidos 6-aril-3-hidroxipicolínicos
- D. ácidos 5-aril-2-hidroxinicotínicos
- E. ácidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos
- F. ácidos 6-aril-4-hidroxinicotínicos.

Los compuestos de este invento pueden ser descritos mediante la siguiente fórmula general I:

25



380931



JUN 1970

1

donde

-COX y -OY se encuentran en posición orto uno con respecto a otro y [Ar] se encuentra en posición para con respecto a -COX o a -OY; y don

5

[Ar]

es cualquier estructura bencenoide o no bencenoide de tipo aromático (preferiblemente fenilo, estirilo, naftilo, etc.) que contiene uno o más sustituyentes R que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo (preferiblemente en la posición 4);

10

R

es hidrógeno, alquilo (preferiblemente alquilo inferior como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.), alqueno (preferiblemente alqueno inferior como vinilo, alilo, etc.), halógeno (preferiblemente flúor y cloro), haloalquilo (preferiblemente haloalquilo inferior como trifluormetilo), hidroxilo, alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior como metoxi, etoxi, etc.), aciloxi, nitro, amino, alquilamino (preferiblemente alquil(inferior)amino como metilamino, etilamino, etc.), dialquilamino (preferiblemente dialquil(inferior)amino como dimetilamino, metil-etilamino, etc.), acilamino (preferiblemente acetamido, benzoilamino, etc.), mercapto, al-

15

20

25

380931



JUN. 1970

1 quiltio (preferiblemente alquil(inferior)tio
como metiltio, etiltio, etc.), alquilsulfoni
lo (preferiblemente alquil(inferior)sulfonilo
como metilsulfonilo) o alquilsulfinilo (pefe
5 riblemente alquil(inferior)sulfinilo como me-
tilsulfinilo);
X es -OH, -NH₂, alquilamino (preferiblemente al-
quil(inferior)amino como metilamino, etilamino,
etc.), dialquilamino (preferiblemente dialquil-
10 (inferior)amino como dimetilamino, metiletil-
amino, etc.), cicloalquilamino (preferiblemen-
te cicloalquil(inferior)amino como ciclopropil-
amino, ciclobutilamino, etc.), N-heterociclo
(preferiblemente N-piperidino, N-morfolino,
15 N-piperazino, N-homopiperazino, N-pirrolidino,
etc.), alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior
como metoxi, etoxi, etc.), aralcoxi (como bencil
oxi) u OM, donde M en general es cualquier base
que forme una sal de adición con ácido con un
20 ácido carboxílico y cuyas propiedades farmacéu-
ticas no ejerzan un efecto fisiológico adverso
cuando es ingerida por el sistema corporal [pre-
feriblemente un metal alcalino o alcalino-térreo
(como sodio, potasio, calcio y magnesio) o alu-
minio];
25

380931



1970

1 Y es hidrógeno, alquilo (preferiblemente alquilo inferior como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.), alquenilo (preferiblemente alquenilo inferior como alilo, vinilo, metalilo, etc.), aralquilo (preferiblemente bencilo o fenetilo), arilo (preferiblemente fenilo, acilo (preferiblemente acetilo, propionilo, benzoilo, etc.), o alcoxicarbonilo (preferiblemente alcoxi(inferior)carbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.);

5
10
15 R' puede encontrarse en cualquier posición disponible en el anillo de piridina y es hidrógeno o alquilo (preferiblemente alquilo inferior como metilo, etilo, propilo, etc.) y con la condición de que cuando la estructura es un ácido 2-hidroxinicotínico, R no puede ser hidrógeno cuando R' es hidrógeno o metilo y además con la condición de que R no puede ser p-metilo cuando R' es hidrógeno.

20 Los expertos en la técnica observarán además que los siguientes radicales pueden ser empleados en la práctica de este invento:

donde

25 R es aminoalquilo (preferiblemente aminoalquilo inferior como aminometilo, aminoetilo, etc.),



1 alquilaminoalquilo (preferiblemente alquil(inferior)aminoalquilo inferior como metilaminometilo, etilaminometilo, etc.), hidroxialquilo
 5 (preferiblemente hidroxialquilo inferior como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.), alcoxialquilo (preferiblemente alcoxi(inferior)alquilo inferior como metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, etoxipropilo, etc.), mercaptoalquilo (preferiblemente mercaptoalquilo inferior como mercaptometilo, mercaptoetilo, etc.),
 10 alquilmercaptoalquilo (preferiblemente alquil(inferior)mercaptoalquilo inferior como metilmercaptometilo, etilmercaptoetilo, etilmercaptopropilo, etc.), ciano, carboxi, carboalcoxi (carbometoxi, carboetoxi, etc.), carbamilo, arilo, (como fenilo, tolilo, etc.), aralquilo (como bencilo, fenetilo, etc.), ariloxi, aralcoxi y acilo y
 15 X es hidroxialcoxi inferior, alcoxi(inferior)alcoxi inferior, dialquil(inferior)aminoalcoxi inferior, aralcoxi (como benciloxi, fenetoxi, etc.), fenoxi, fenoxi sustituido, dialquil(inferior)aminoalquilo inferior o hidroxialquil(inferior)amino.

20 Un aspecto más preferido de este invento se refiere a los compuestos de Fórmula I donde [Ar] es fenilo o halofenilo; X es -OH, -NH₂, dimetilamino, metoxi o eto-

25



380931

1 xi; Y es hidrógeno o acetilo y R' es hidrógeno; con la
condición de que cuando la estructura es un ácido 2-hi-
droxnicotínico, R y R' no pueden ser ambos hidrógeno.

5 Un aspecto más preferido de este invento se re-
fiere a los compuestos de Fórmula I donde [Ar] es halo-
fenilo, X es -OH e Y es hidrógeno.

Son compuestos representativos de este invento
los siguientes:

- 10 ácido 6-(p-fluorfenil)-3-acetoxi-isonicotínico
- ácido 5-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxnicotínico
- ácido 2-(p-fluorfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 6-(p-fluorfenil)-2-hidroxnicotínico
- ácido 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínico
- 15 ácido 6-(pentafluorfenil)-4-acetoxinicotínico
- ácido 6-(o-metilfenil)-3-hidroxi-isonicotínico
- ácido 6-(p-dimetilaminofenil)-3-acetoxipicolínico.

20 Hemos encontrado que los compuestos de este in-
vento poseen un grado útil de actividad anti-inflamato-
ria y son efectivos en el tratamiento de los trastornos
artríticos y dermatológicos y en condiciones similares
que responden al tratamiento con agentes anti-inflama-
torios. Para estos fines, puedan ser administrados por
vía oral, tópica, parenteral o rectal. Por vía oral,
25 pueden ser administrados en tabletas o cápsulas, depen-



1970

380931

1 diendo la dosis óptima, naturalmente, del compuesto
particular que está siendo utilizado y del tipo y gra-
vedad del estado en tratamiento. Aunque las cantidades
óptimas de los compuestos de este invento a utilizar de
5 la forma citada dependerán del compuesto empleado y del
tipo particular de enfermedad tratada, unos niveles de
dosis oral de los compuestos preferidos comprendidos en-
tre 1 y 100 mg/kg diarios (preferiblemente entre 2 y 50
mg/kg diarios) son útiles en el control de los estados
10 artríticos, según la actividad del compuesto específico
y la sensibilidad de reacción del paciente. Pueden utili-
zarse unas dosis comparables en la administración tópi-
ca, parenteral o rectal.

15 Se han realizado diversos ensayos en animales
para demostrar la capacidad de los compuestos de este in-
vento para presentar reacciones que pueden ser relaciona-
das con la actividad en seres humanos. Uno de estos en-
sayos, descrito por Charles A. Winter en Proceedings
Society of Experimental Biology and Medicine, 1962, III,
20 544, muestra la capacidad de los compuestos para inhibir
el edema inducido por inyección de un agente inflamato-
rio en el tejido del pie de una rata frente a controles
no inflamados.

25 Se ha encontrado que los compuestos del presente
invento poseen además actividad antipirética, analgésica,

380931



1970

1 diurética, antifibrinolítica e hipoglicémica y cuando se utilizan debido a estas actividades se aplican los mismos intervalos de dosis indicados en la página anterior.

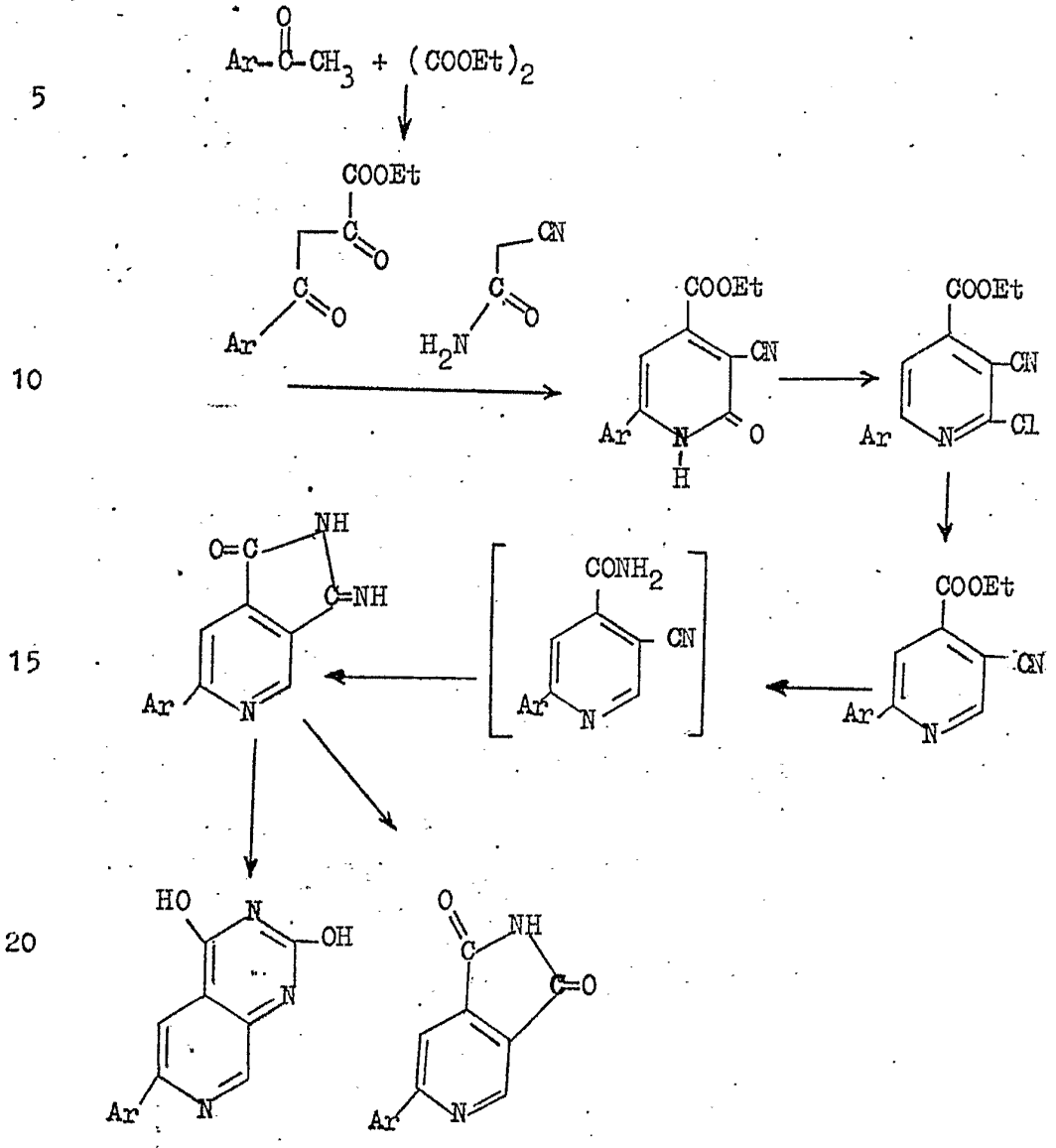
5 Los ácidos arilpiridincarboxílicos de este invento se preparan por los métodos descritos a continuación. Se describe cada uno de los métodos y a continuación se incluye la ecuación específica de la reacción. Además se incluye una referencia sobre donde puede encontrarse el método en los ejemplos del invento.

10 A. Ácidos 2-aril-5-hidroxi-isonicotínicos

La formación de un arilpiruvato de alquilo se consigue mediante la reacción de un oxalato de dialquilo con una aril-metil-cetona en un medio de alcóxido metálico. Cuando éste se hace reaccionar con cianoacetamida en presencia de una base orgánica (preferiblemente una amina secundaria), se prepara una 4-carboalcoxi-3-ciano-6-aril-2[1H]-piridona. Por tratamiento de esta piridona con una mezcla de $POCl_3$ y PCl_5 se obtiene un 2-cloro-3-ciano-6-arilisonicotinato de alquilo que a continuación es deshalogenado utilizando un catalizador metálico. El 5-ciano-2-arilisonicotinato de alquilo resultante puede ser tratado después con amoníaco acuoso para dar la 6-arilcincomeronimido- α -imina que, por contacto con ácido diluído, forma la 6-arilcincomeronimida. La



1 α -imina también puede ser tratada con una solución de
 un hipoclorito metálico para formar una 2,4-dihidroxí-
 6-arilcopazolina. (Ejemplo I-1-6 y 12).



380931



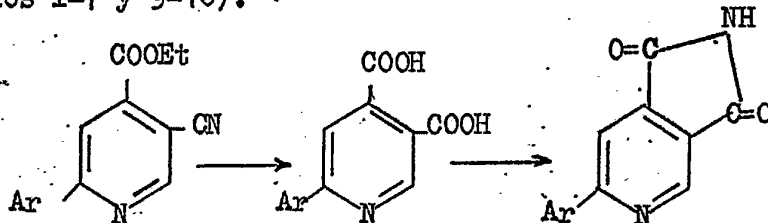
1970

1

Cuando el 5-ciano-2-arilisonicotinato de alquilo se trata con una solución básica, se desprende amoníaco y se forma el ácido 6-arilcincomerónico. Por tratamiento del ácido cincomerónico con un ácido alcohólico se obtiene el diéster que después puede ser convertido en la diamida con amoníaco alcohólico. Cuando se eleva la temperatura, se desprende amoníaco y el producto que resulta es la 6-arilcincómeronimida (Ejemplos I-7 y 9-10).

5

10



15

Los aroilpiruvatos de alquilo se condensan con los β -aminoacrilatos de alquilo y sus diversos homólogos para formar 2-alquil-6-arilcincomerونات de alquilo. La hidrólisis de los ésteres produce los ácidos 2-alquil-6-arilcincomerónicos que se convierten en las 2-alquil-6-arilcincomeronimidas en la forma antes descrita (Ejemplos I-8 y 9-10).

20

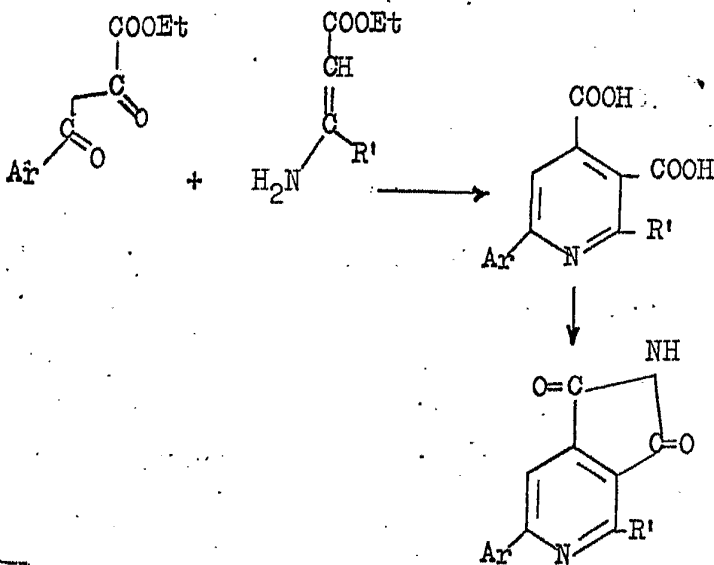
25

380931



1970

1



5

10

15

Los ácidos 6-arilcincomerónicos y los ácidos 2-alkil-6-arilcincomerónicos también pueden ser convertidos en las correspondientes cincomeronimidas por reacción con anhídrido acético para formar los anhídridos de ácido cincomerónico que después se hacen reaccionar con una mezcla de anhídrido acético y acetamida (Ejemplos I-11).

20

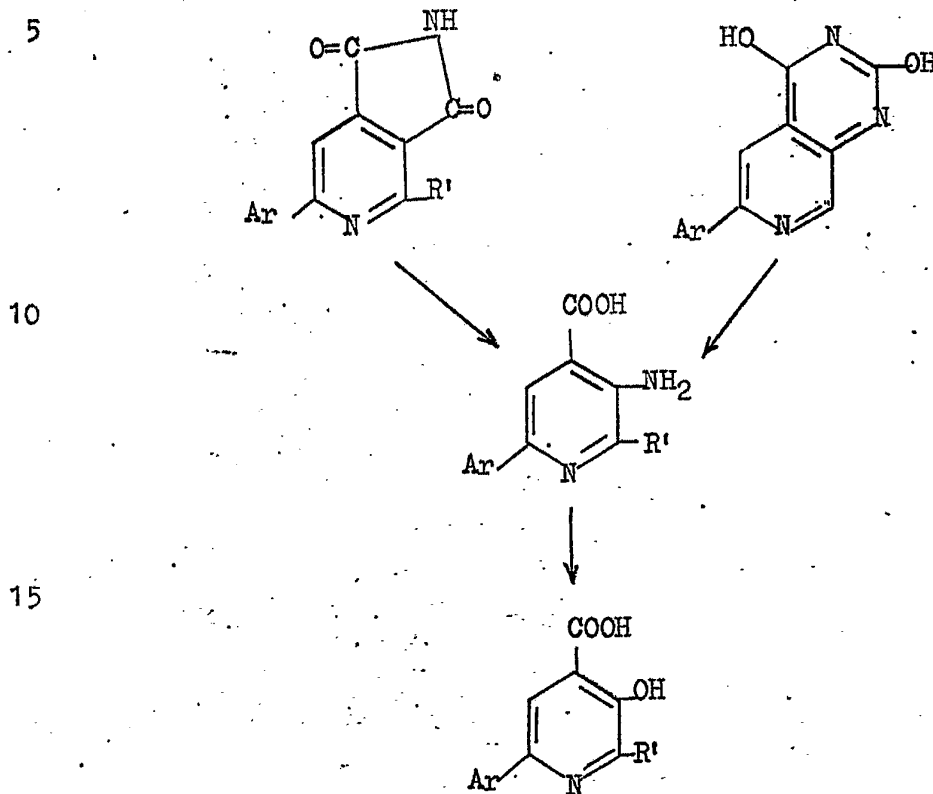
Cuando la 6-arilcincomeronimida intermedia se hace reaccionar con una solución alcalina de un hipobromito metálico, se produce una transposición para formar un ácido 3-amino-6-arilisonicotínico. Estos compuestos también pueden ser obtenidos a partir de las 2,4-dihidroxí-6-arilcopazolinas someténdolas a temperaturas ele-

25

380931

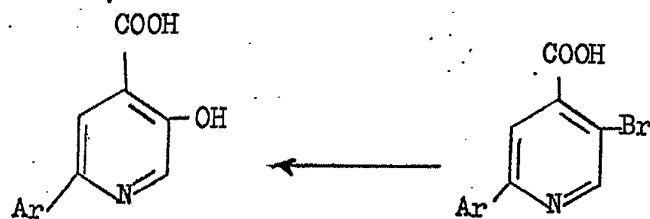
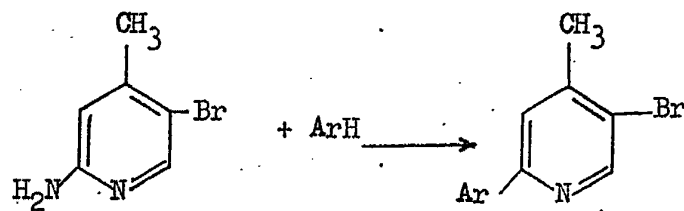
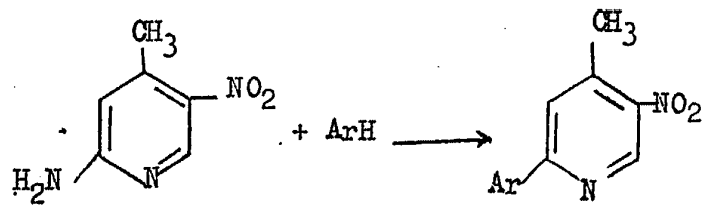


1 vadas en medios básicos. El grupo amino es después dia-
zotado para formar los ácidos 2-aril-5-hidroxi-isonico-
tínicos deseados (Ejemplo I-13-15).



20

Otro método de preparación de ácidos 2-aril-
5-hidroxi-isonicotínicos implica una reacción de dia-
zonio de un benceno sustituido con 2-amino-5-nitro-4-
25 picolina o 2-amino-5-bromo-4-picolina (Ejemplo I-16).



20

Las 2-aryl-5-bromo-4-picolinas son sometidas a oxidación con permanganato del grupo metilo, seguido de hidrólisis del grupo bromo utilizando un catalizador de cobre para dar los ácidos 5-hidroxi-2-arylisonicotínicos deseados (Ejemplos I-17 y 19).

25

La 2-aryl-5-nitro-4-picolina puede ser oxidada

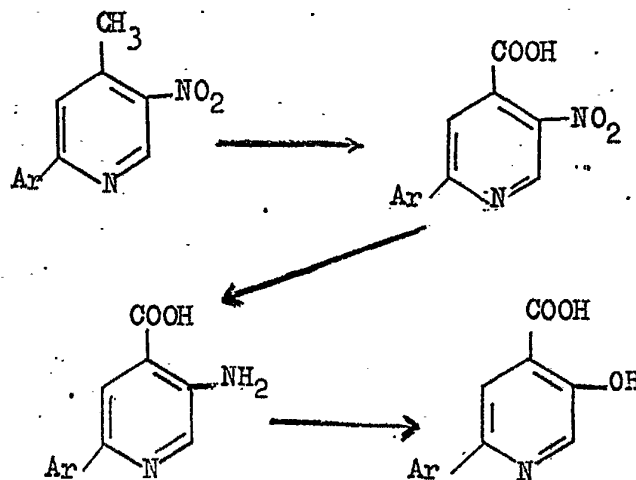
380931



UN 1970

1 en primer lugar al ácido 2-aril-5-nitroisonicotínico
y después se puede reducir el grupo nitro y diazotar
para obtener el ácido 5-hidroxi-2-arilisonicotínico
(Ejemplos I-15, 17 y 18).

5

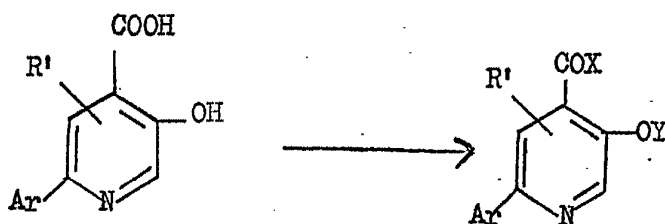


10

15

Los ácidos 2-aril-5-hidroxi-isonicotínicos pue
den ser convertidos fácilmente en los ésteres y amidas
correspondientes por métodos convencionales. El grupo
20 5-hidroxi también puede ser convertido en el derivado
deseado por métodos convencionales.

25

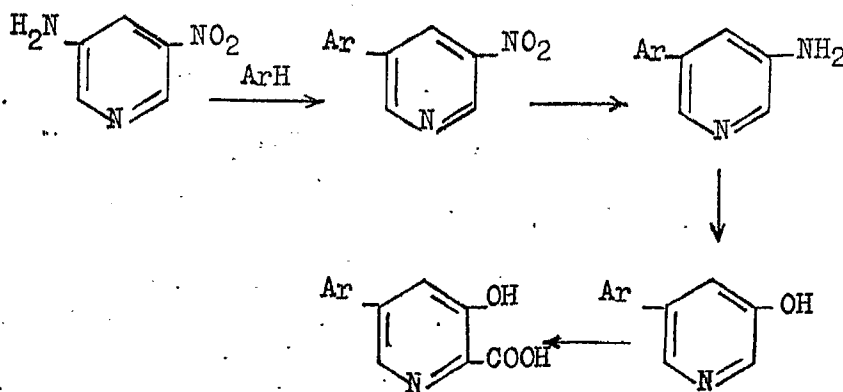


B. Acidos 5-aryl-3-hidroxipicolínicos

10

15

La reacción modificada de Gomberg-Bachmann, utilizando como materiales de partida un compuesto bencénico sustituido y 3-amino-5-nitropiridina, da una 3-aryl-5-nitropiridina. Por reducción catalítica del grupo nitro y posterior diazotación, se obtiene el correspondiente 5-aryl-3-piridinol. Cuando se calienta una sal de metal alcalino de este compuesto en atmósfera de dióxido de carbono a presiones más altas, se prepara el ácido 5-aryl-3-hidroxipicolínico (Ejemplos II-1-4).

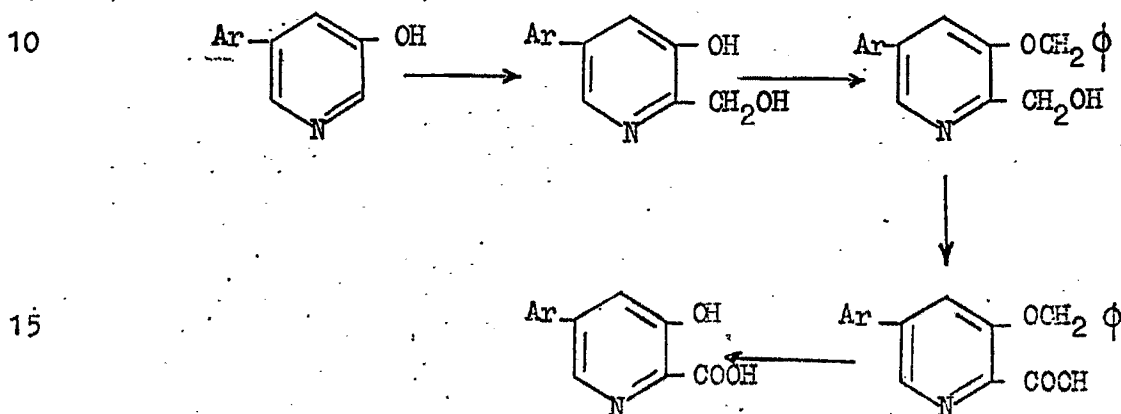


380931



1970

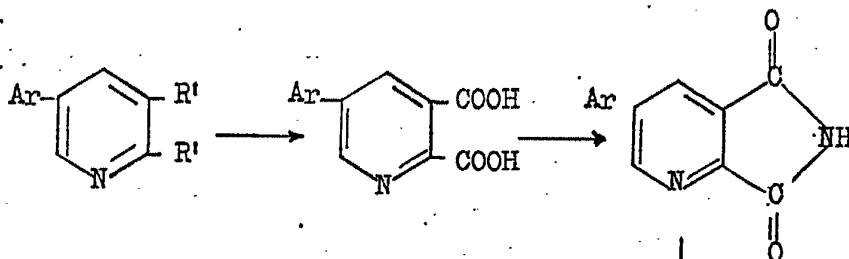
1 Cuando los 5-aril-3-piridinoles se tratan con
 formaldehído en solución básica, se obtienen las 5-aril-
 3-hidroxi-2-hidroximetilpiridinas. Estos productos in-
 5 termedios son bencilados después en la posición 3-hidro-
 xi, seguido de oxidación a los ácidos 3-benciloxi-5-
 arilpicolínicos. La hidrogenólisis del grupo 3-bencil-
 oxi produce ácidos 5-aril-3-hidroxipicolínicos (Ejem-
 plos II-5-6).



20 Los ácidos 5-arilquinoleínicos se obtienen por
 un proceso de condensación a partir de arilacetaldehí-
 dos, propionaldehído y amoníaco, seguido de oxidación
 con permanganato de las 5-aril-2,3-dialquilpiridinas for-
 madas. Se prepara la sal amónica del ácido 5-arilquino-
 leínico y después se calienta con anhídrido acético. La
 25 5-arilquinoleínimida resultante se convierte en el co-

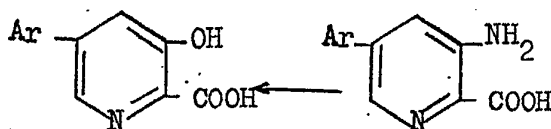
1 correspondiente ácido 3-amino-5-arilpicolínico por tratamiento con una solución alcalina de un hipobromito metálico. Por diazotación se forma el ácido 5-aril-3-hidroxicotínico (Ejemplos II-7-10).

5



10

donde R' es alquilo.



15

Por cloración del ácido 5-aril-2-hidroxinicotínico con una mezcla de oxiclorigenotínico con una mezcla de oxiclorigenotínico y pentaclorigenotínico se obtiene el clorigenotínico de ácido 5-aril-2-clorigenotínico. Si la mezcla de reacción se trata con un alcohol absoluto, se prepara el 5-aril-2-clorigenotínico de alquilo. La reducción catalítica produce la deshalogenación del grupo 2-cloro y se obtiene 5-arilnicotinotínico de alquilo. Por amidación del éster con amoniacotínico, seguido de tratamiento con una solución alcalina de un hipobromito metálico, se forma 3-amino-5-arilpiridina

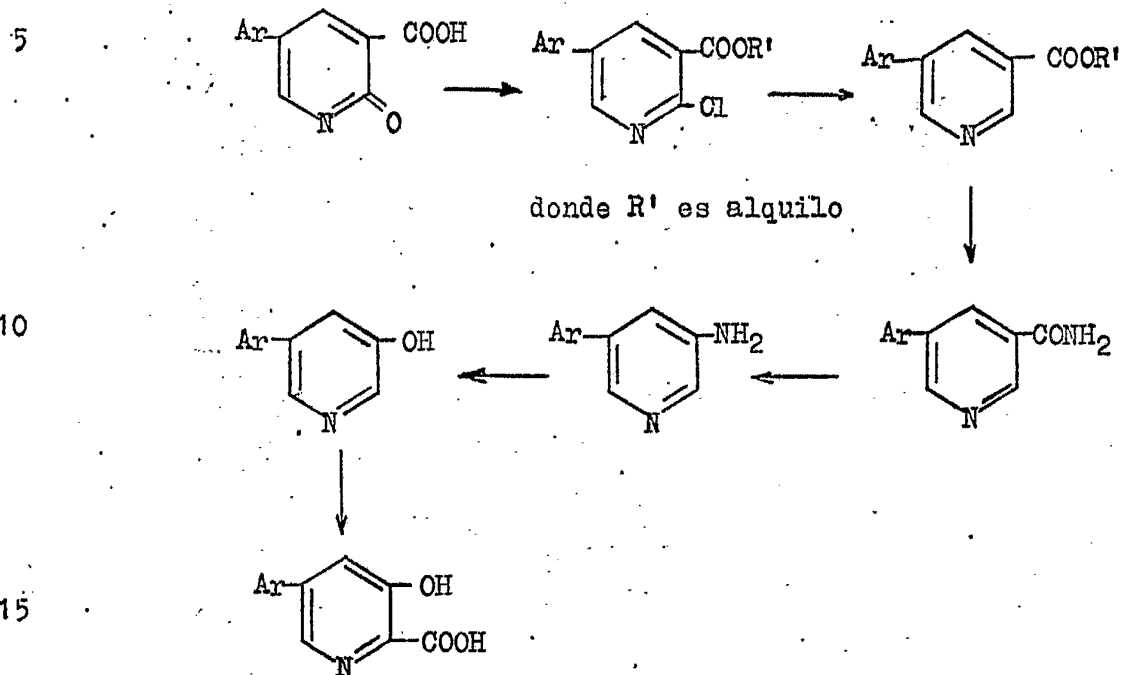
25

380931



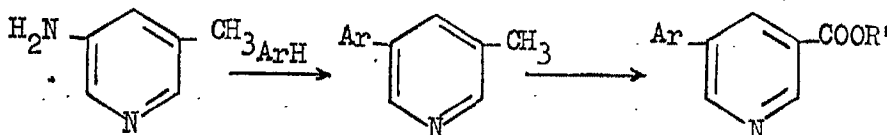
1970

1 que después se diazota y se convierte como antes en el ácido 5-aril-3-hidroxipicolínico deseado (Ejemplos II-11, 12, 20, 21 y 3-6).



Otro método de preparación del 5-arilnicotinato de alquilo se realiza mediante la reacción modificada de Gomberg-Bachmann, utilizando 5-amino-3-picolina para obtener 5-aril-3-picolina. A continuación se oxida con permanganato al ácido 5-arilnicotínico y después se esterifica (Ejemplos II-11, 14 y 15).

25



donde R' es alquilo.

Por tratamiento de los ácidos 5-aryl-2-hidroxi-nicotínicos con una mezcla de oxiclorigeno de fósforo y pentaclorigeno de fósforo, seguido de reacción con una azida metálica y acidulación, se obtiene 3-amino-5-aryl-2-cloropiridina. La reacción con cianuro cuproso da lugar a la 3-amino-5-aryl-2-cianopiridina que es hidrolizada al ácido 3-amino-5-arylpicolínico y diazotada al ácido 5-aryl-3-hidroxipicolínico como ya se ha descrito (Ejemplos II-22, 23, 24 y 10).

Después de la reacción descrita del clorigeno de ácido 5-aryl-2-cloronicotínico con una azida metálica, la mezcla de reacción puede ser tratada con un alcohol absoluto para dar el correspondiente derivado de uretano de 3-amino-5-aryl-2-cloropiridina, que puede ser hidrolizado y deshalogenado para dar la correspondiente 3-amino-5-arylpiridina.

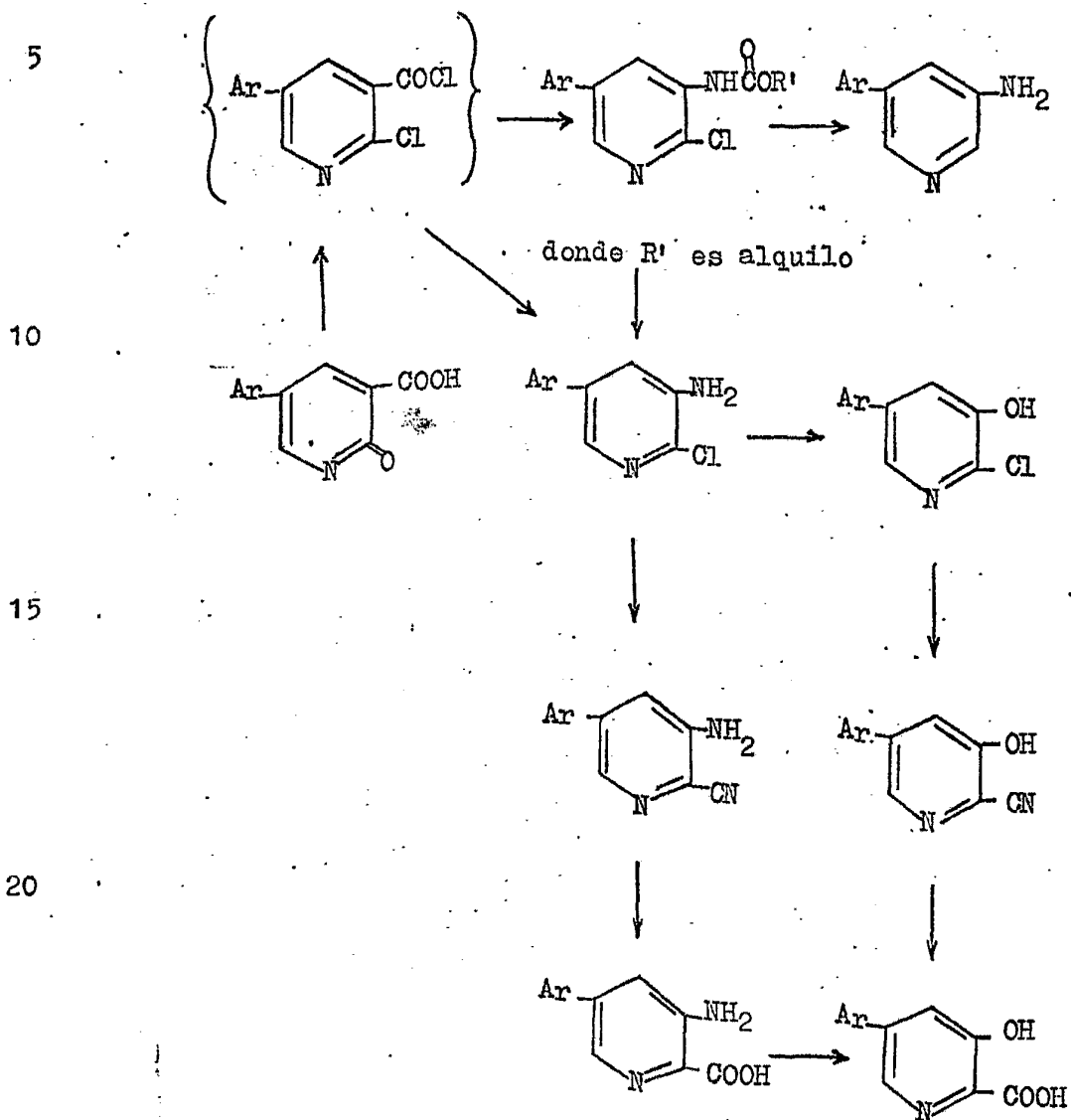
Las 3-amino-5-aryl-2-cloropiridinas también pueden ser diazotadas en primer lugar a los compuestos 3-hidroxi y después convertidas en las 5-aryl-2-ciano-3-

380931



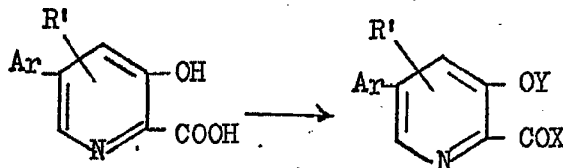
1970

1 hidroxipiridinas, que pueden ser hidrolizadas a los ácidos picolínicos deseados (Ejemplos II-3, 23, 24 y 10).





1 Los ácidos 5-aril-3-hidroxipicolínicos pueden
 ser convertidos fácilmente en los ésteres y amidas co-
 rrespondientes por métodos convencionales. El grupo
 3-hidroxi también puede ser convertido en el derivado
 5 deseado por métodos convencionales.

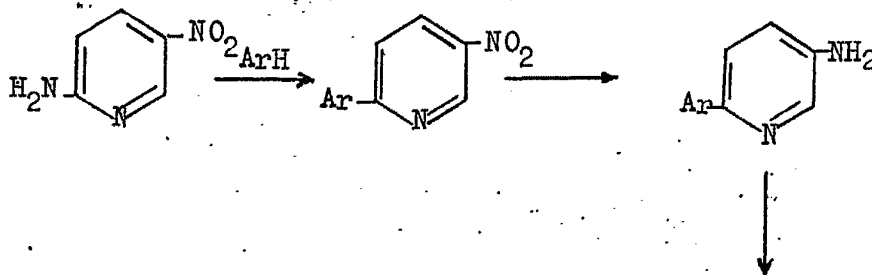


10

C. Ácidos 6-aril-3-hidroxipicolínicos

15 . Cuando la 2-amino-5-nitropiridina se somete a
 una reacción modificada de Gomberg-Bachmann con un com-
 puesto bencénico sustituido y después se reduce catalíticamente,
 se obtiene una 6-aril-3-aminopiridina. Por
 diazotación a piridinol, seguido de carboxilación bajo
 una presión más alta, se obtiene el ácido 6-aril-3-hidro-
 xipicolínico (Ejemplos II-1-4).

20

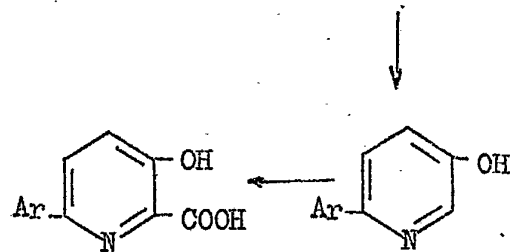


25

380931



1

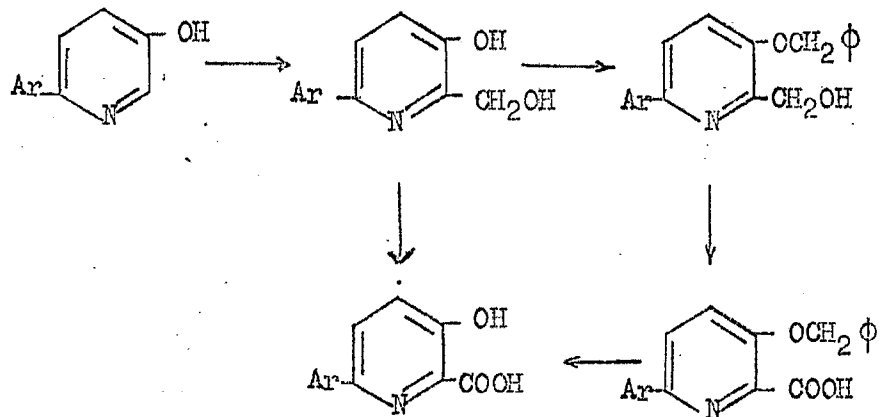


5

Los 6-aryl-3-piridinoles pueden hacerse reaccionar a continuación con un formaldehído en medio básico para formar una 6-aryl-3-hidroxi-2-hidroxi metilpiridina que, a su vez, es oxidada al ácido 6-aryl-3-hidroxi picolínico (Ejemplos II-5-6). El grupo 3-hidroxi puede ser protegido formando el derivado benciloxi que después se separa por reducción.

10

15



20

25

Por condensación de arilmethylcetonas, 2-alquil-1-buten-3-ino y amoníaco, seguido de oxidación con permanganato de las 6-aryl-2,3-dialquilpiridinas aisladas,

37-1077

380931

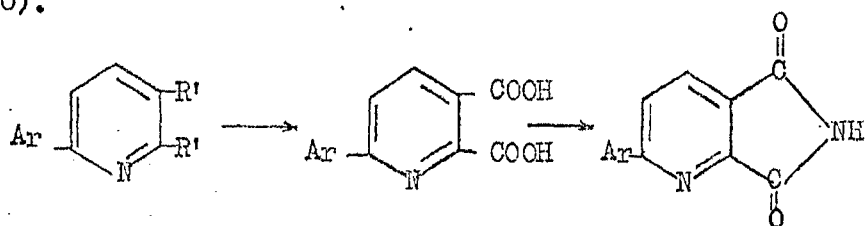


1970

1

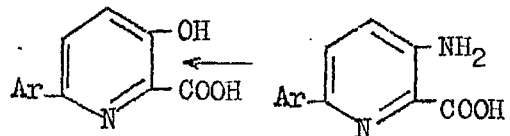
se obtienen los correspondientes ácidos 6-arilquinoleíni
 cos. Después de preparar la sal amónica del ácido quino-
 leínico y calentar con un anhídrido, se forma la 6-aril-
 quinoleinimida. Esta última se convierte después en el
 5 ácido 3-amino-6-arilpicolínico por tratamiento con una
 solución alcalina de un hipobromito metálico y se diazo-
 ta al ácido 6-aril-3-hidroxipicolínico (Ejemplos II-7-
 10).

10



donde R' es alquilo

15



20

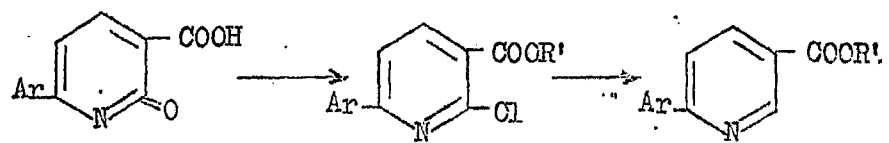
Por cloración del ácido 6-aril-2-hidroxipicolí-
 nico con una mezcla de oxiclорuro de fósforo y penta-
 cloruro de fósforo y tratamiento del cloruro de ácido
 6-aril-2-cloronicotínico intermedio con un alcohol abso-
 luto, se obtiene el 6-aril-2-cloronicotinato de alquilo.
 La deshalogenación del grupo 2-cloro se realiza catalí-
 ticamente. Después se prepara la amida por reacción con
 25 amoníaco. Por tratamiento con una solución alcalina de

380931

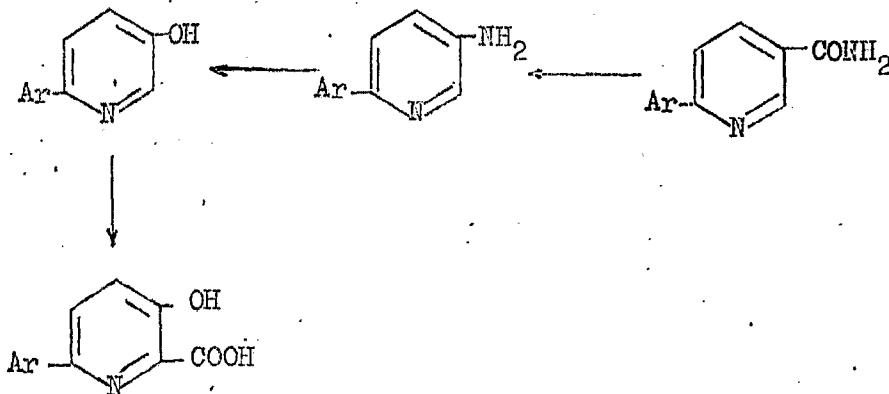


1 un hipobromito metálico, seguido de diazotación, se
forma el 6-aril-3-piridinol que se convierte en la
forma antes descrita en el ácido 6-aril-3-hidroxipi-
colínico deseado (Ejemplos II-11, 12, 20, 21 y 3-6).

5



donde R' es alquilo



15

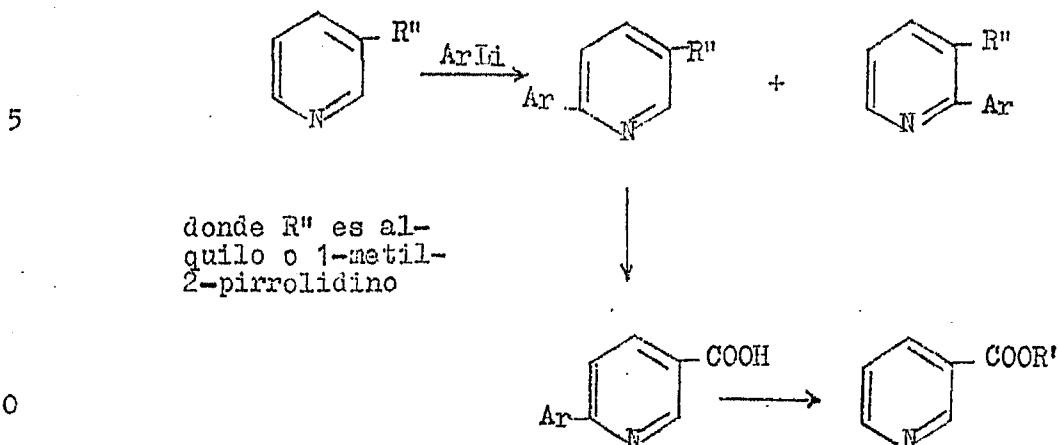
20

Otro método de preparación de los 6-arilnico-
tinatos consiste en hacer reaccionar un compuesto de
aril-litio, con nicotina o 3-picolina. La 6-arilnicoti-
na o la 6-aril-3-picolina se separa de su isómero y des-
pués se oxida al ácido 6-arilnicotínico que a continua-

25



1 ción es esterificado (Ejemplos II-3-15).



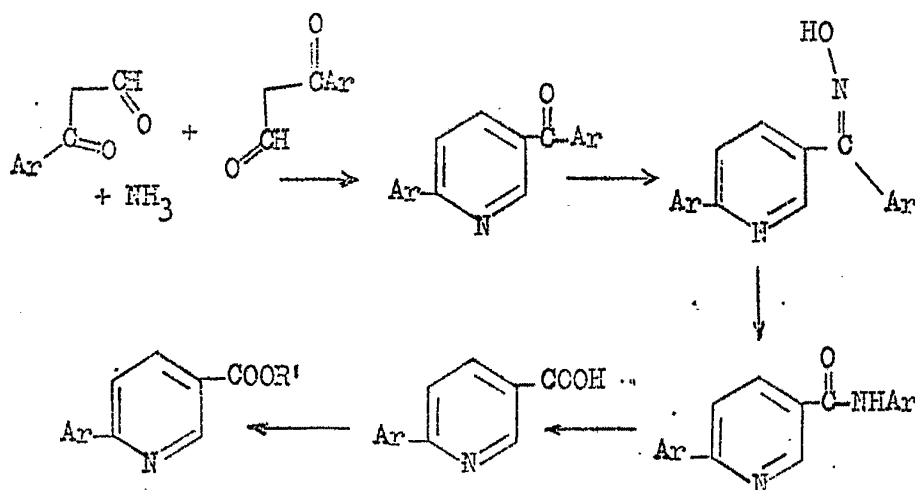
15 Los 6-aryl nicotinas se preparan también por
condensación de las hidroximetilacetofenonas con am-
niaco, seguido de tratamiento con hidroxilamina para ob-
tener 5-aroil-2-arylpiridin-oximas. Por tratamiento con
pentacloruro de fósforo se produce la transposición a
las N-aryl-6-aryl nicotinamidas que son hidrolizadas con
20 ácido a los ácidos 6-aryl nicotínicos que después son
esterificados (Ejemplos II-16-18 y 15).

25

380931

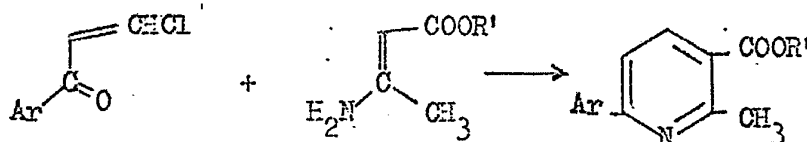


1970



donde R' es alquilo.

La condensación de 3-cloroacrilofenonas con β -aminocrotonato de alquilo da lugar a los 6-aryl-2-metilnicotinatos de alquilo (Ejemplo II-19).



donde R' es alquilo.

20

Por tratamiento de los ácidos 6-aryl-2-hidroxinicotínicos con una mezcla de oxiclورو de fósforo y pentacloruro de fósforo, seguido de reacción con una azaña metálica y acidulación, se obtiene la 3-amino-6-aryl-2-cloropiridina. Por reacción con cianuro de cobre se forma la 3-amino-6-aryl-2-cianopiridina que se hidro-

25



1970

380931

1 liza al ácido picolínico y se diazota al ácido 6-aril-
3-hidroxipicolínico como ya se ha descrito (Ejemplos
II-22-24 y 10).

5 Después de la reacción del cloruro de ácido
6-aril-2-cloronicotínico con una azida metálica como
se ha descrito anteriormente, la mezcla de reacción
puede ser tratada con un alcohol absoluto para dar el
correspondiente derivado de uretano de 3-amino-6-aril-
2-cloropiridina, que después puede ser hidrolizado y
10 deshalogenado para dar la correspondiente 3-amino-6-
arilpiridina.

Las 3-amino-6-aril-2-cloropiridinas también
pueden ser diazotadas en primer lugar a los compuestos
3-hidroxi y después convertidas en las 6-aril-2-ciano-
3-hidroxipiridinas que son hidrolizadas a los ácidos
15 picolínicos desecados (Ejemplos II-3, 23, 24 y 10).

20

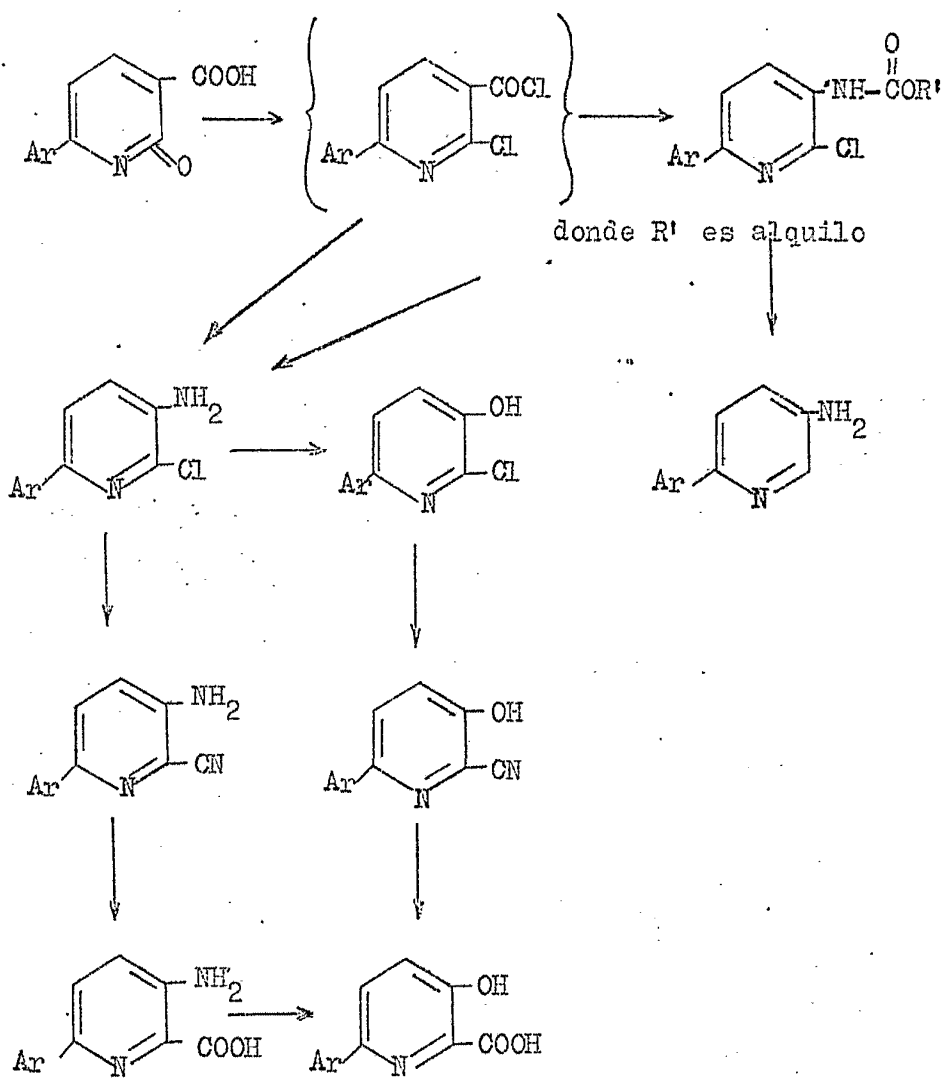
25

380931



1970

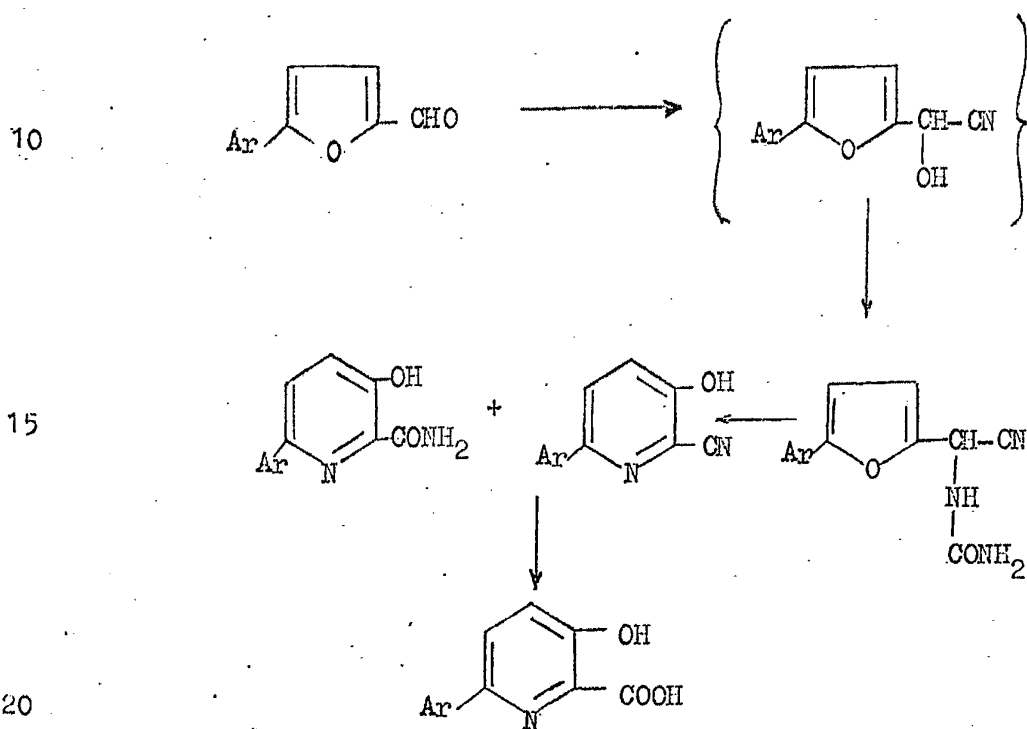
1
5
10
15
20
25



Los 5-arilfurfurales forman cianohiádrinas con cianuro potásico en medios ácidos y estas últimas, cuando se tratan con urea, forman α -ureido-2-(5-aril-



1 furan)acetonitrilos. La transposición y el cierre del
 anillo se realiza con cloro en ácido clorhídrico y
 produce las 6-aryl-3-hidroxipicolinamidas y los pico-
 5 linonitrilos que después son hidrolizados con ácido pa-
 ra dar los ácidos 6-aryl-3-hidroxipicolínicos (Ejem-
 plos II-25 y 26).



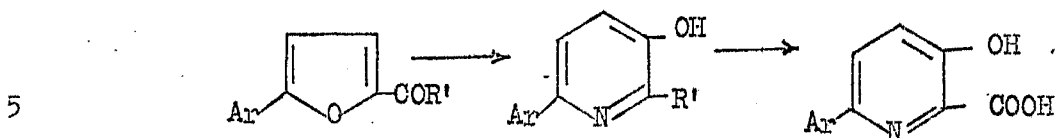
25 Otro camino a partir de los furanos consiste
 en la reacción de los 2-acil-5-aryl-furanos con amonia-
 co para dar los correspondientes 2-alkil-6-aryl-3-pi-

380931

19

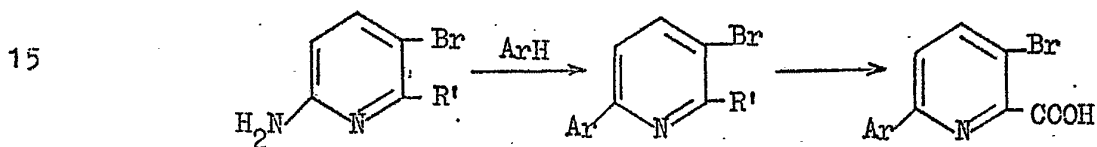


1 ridinóles. La oxidación con permanganato produce ácidos
6-aril-3-hidroxipicolínicos.



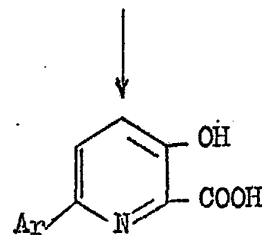
donde R' es alquilo.

10 Cuando la 3-bromo-6-amino-2-picolina es diazota-
da en presencia de un benceno sustituido y la 6-aril-3-
bromo-2-picolina resultante es oxidada, el producto es
ácido 6-aril-3-bromopicolínico. Por tratamiento con una
base se obtiene el ácido 6-aril-3-hidroxipicolínico de-
seado (Ejemplos II-1, 27 y I-19).



donde R' es alquilo

20

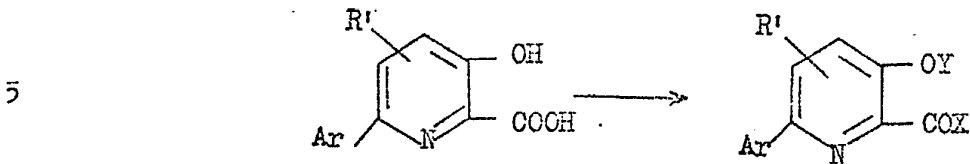


25

Los ácidos 6-aril-3-hidroxipicolínicos pueden
ser convertidos fácilmente en los ésteres y amidas co-
rrespondientes por métodos convencionales. El grupo

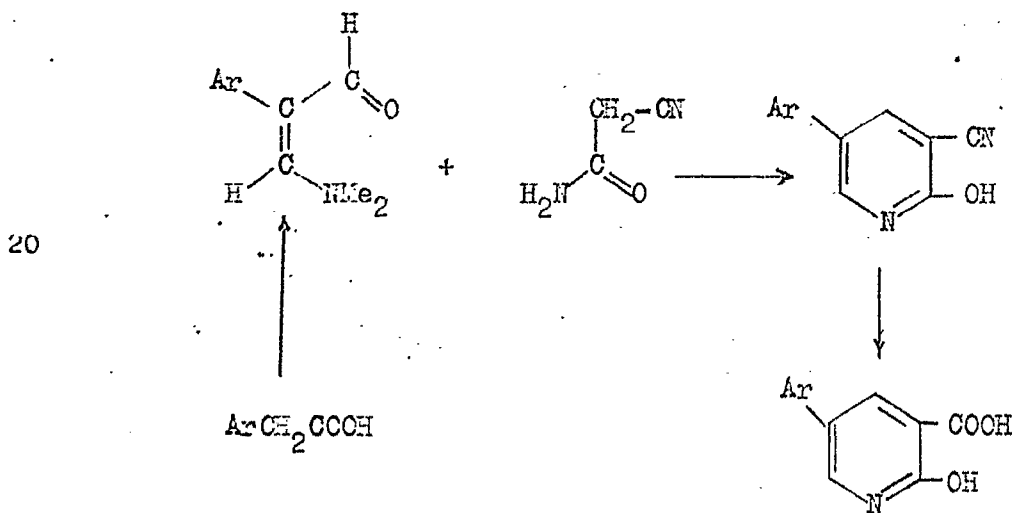


1 3-hidróxi también puede ser convertido en el derivado
deseado por métodos convencionales.



D. Ácidos 5-aryl-2-hidroxinicotínicos

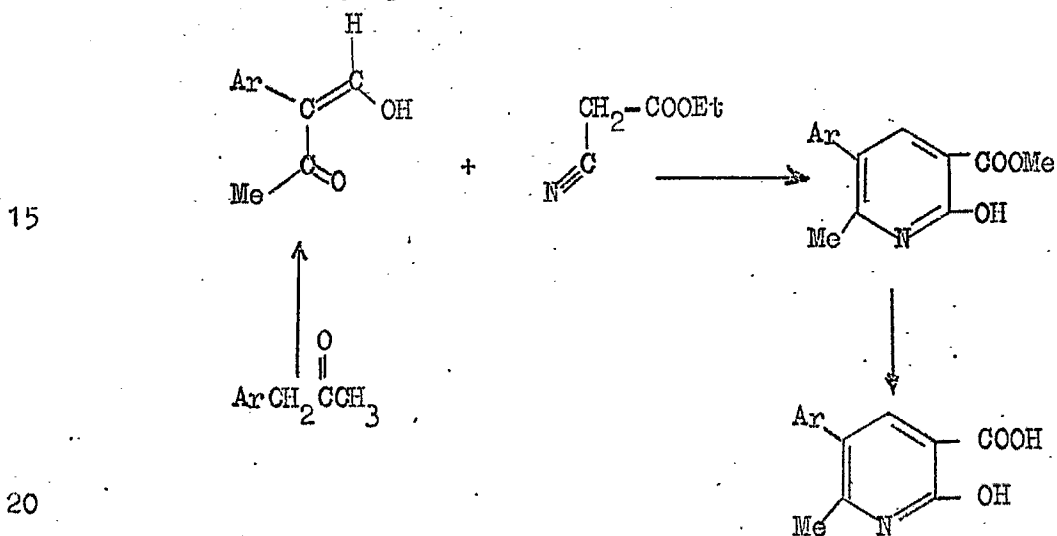
10 Cuando se hace reaccionar un ácido fenilacético
sustituído con oxiclóruro de fósforo, en presencia
de dimetilformamida, se obtiene una 3-dimetilamino-2-
arilacroleína. Por tratamiento con cianoacetamida en un
medio de alcóxido metálico, se obtiene el 5-aryl-2-hidro-
xinicotinonitrilo. Este es hidrolizado después al ácido
15 5-aryl-2-hidroxinicotínico (Ejemplos III-1, 2 y 5).



380931



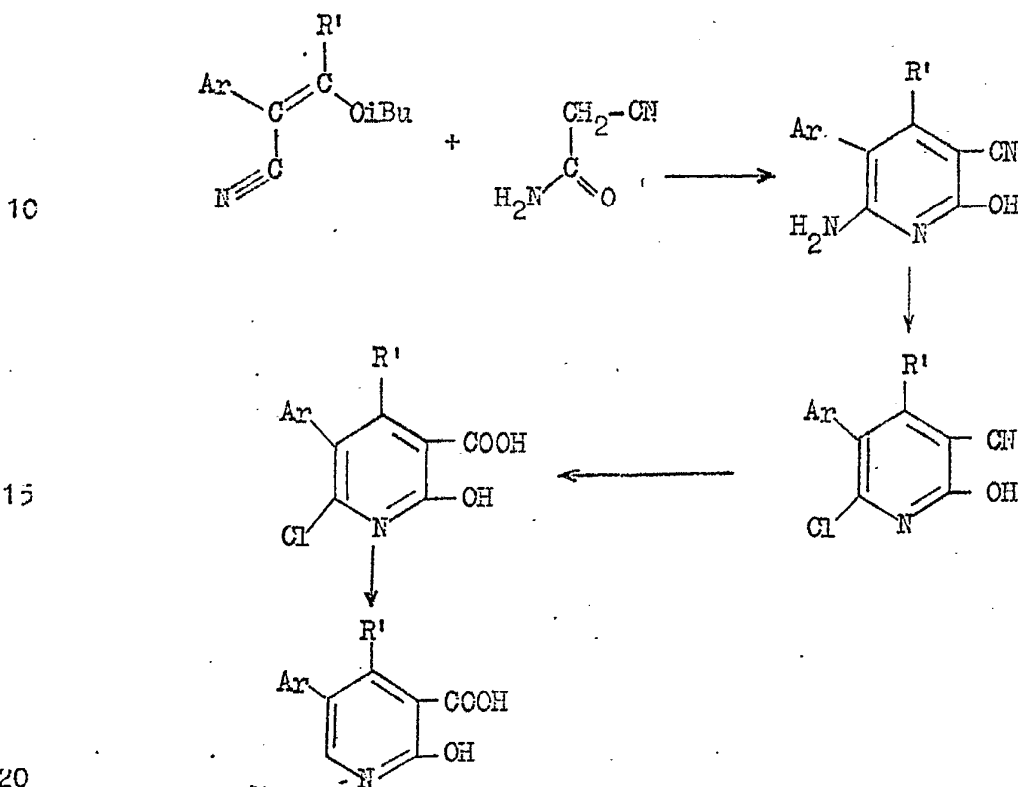
1 La condensación de una 1-aril-2-propanona con
 un éster de ácido fórmico se produce en presencia de
 un alcóxido metálico y da lugar a un 2-arilacetoacetal-
 dehído. El 2-arilacetoacetaldehído se hace reaccionar
 5 después con un cianoacetato de alquilo o una cianoace-
 tamida en un medio básico (preferiblemente una amina
 secundaria) para formar un 6-alquil-5-aril-2-hidroxi-
 nicotinato de alquilo o un 6-alquil-5-aril-2-hidroxini-
 cotinonitrilo. Por hidrólisis de los ésteres y nitrilos
 10 se obtienen los ácidos 6-alquil-5-aril-2-hidroxinicotí-
 nicos (Ejemplos III-3-5).



25 Otra condensación implica un derivado de α -aril- β -
 -alcoxiacrilonitrilo y cianoacetamida, que en un medio
 de alcóxido metálico, forman un 6-amino-4-alquil-5-aril-



1 2-hidroxinicotinonitrilo. Estos compuestos son converti-
 dos después en los ácidos 6-cloro-4-alkil-5-aryl-2-hi-
 droxinicotínicos. La deshalogenación catalítica del grupo
 5 6-cloro se realiza después fácilmente para obtener los
 ácidos 4-alkil-5-aryl-2-hidroxinicotínicos (Ejemplos
 III-6-9).



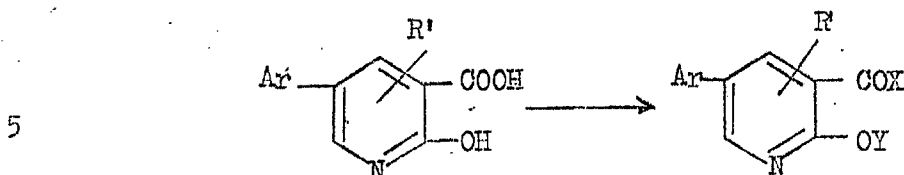
25 La conversión de los ácidos 5-aryl-2-hidroxini-
 cotínicos a los ésteres y amidas correspondientes se
 realiza fácilmente por métodos convencionales, como es

380931



1970

1 la conversión del grupo 2-hidroxi en el derivado deseado.



E. Ácidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos

10 Los aroilacetaldehidos reaccionan con cianoacetamida en medios básicos para dar 6-aril-2-hidroxinicotinonitrilos. Por hidrólisis del nitrilo se obtiene el ácido 6-aril-2-hidroxinicotínico deseado.

15 Esta preparación también puede efectuarse utilizando las sales metálicas o los acetales correspondientes (a) de los aroilacetaldehidos así como con los 2-aroilaldehidos alifáticos apropiados (b) o 1-aril-1,3-dicetonas (c) para obtener 6-aril-2-hidroxinicotinonitrilos, 5-alquil-6-aril-2-hidroxinicotinonitrilos o 4-alquil-6-aril-2-hidroxinicotinonitrilos, respectivamente.

20

Si la cianoacetamida se sustituye por un cianoacetato de alquilo, entonces el producto obtenido es el correspondiente éster de ácido 6-aril-2-hidroxinicotínico. Por hidrólisis se obtiene el ácido deseado (Ejemplos IV-1 y III-5).

25

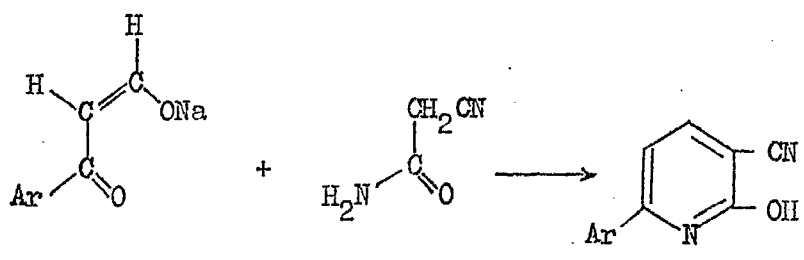
27-1-73

380931

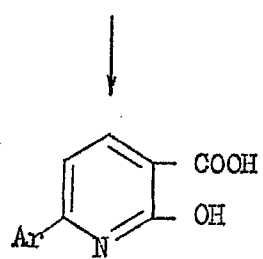


Jun. 1970

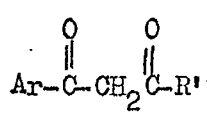
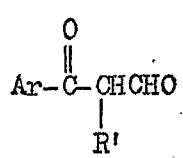
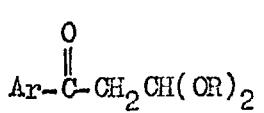
1



5



10



15

(a)

(b)

(c)

donde R, R' = alquilo.

20

Cuando la cianoacetamida se sustituye por α -carboetoxiacetimidato de etilo o por malonamidamida, se obtienen los ésteres etílicos de ácido 2-amino-6-arylnicotínico o las 2-amino-6-arylnicotinamidas, respectivamente. La hidrólisis de los ésteres o amidas produce los ácidos 2-amino-6-arylnicotínicos que después son diazotados a los ácidos 6-aryl-2-hidroxinicotínicos empleando nitrito sódico en ácido sulfúrico (Ejemplos IV-2 y III-5 y IV-3).

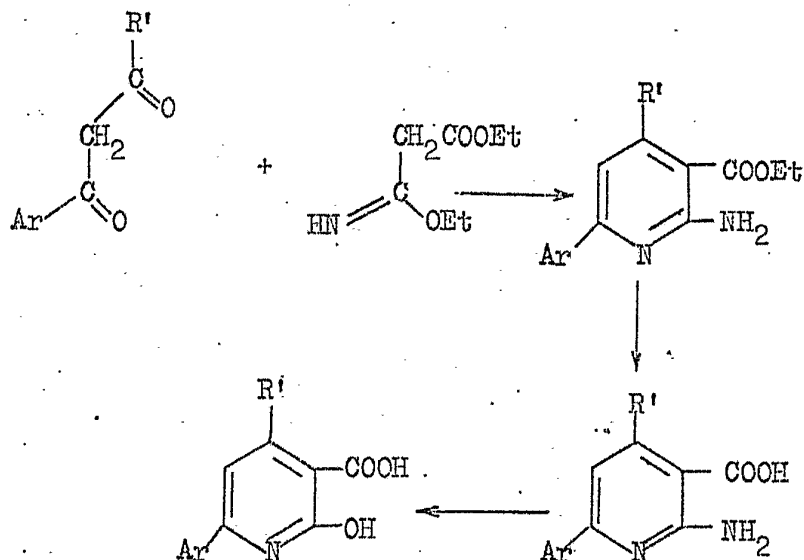
25

380931



JUN 1970

1

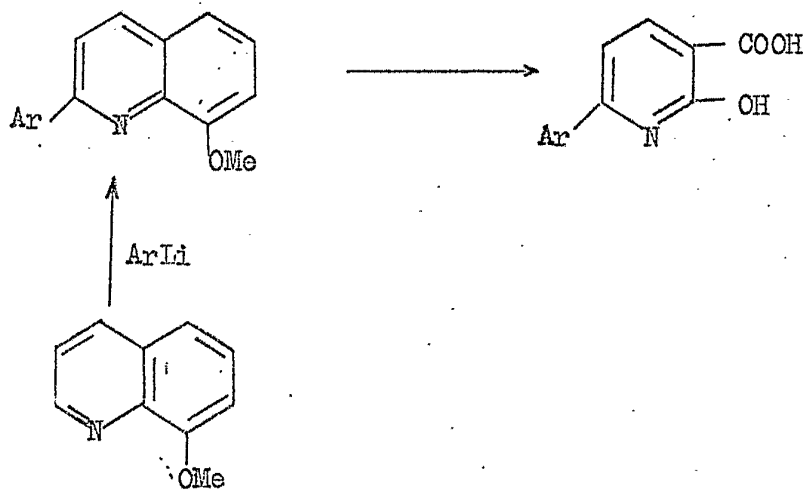


5

10

La reacción de un aril-litio con una quinoleína metoxilada, seguida de oxidación con permanganato de la 2-arilmetoxiquinoleína resultante, produce el ácido 6-aril-2-hidroxinicotínico deseado (Ejemplos IV-4 y 5).

15



20

25

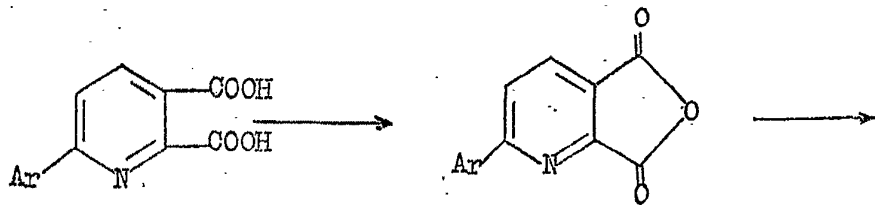
27-1-73

380931

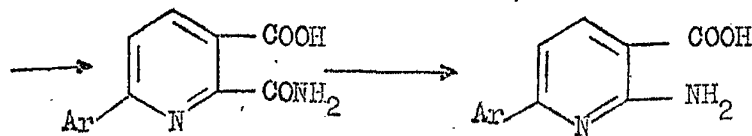


1 Cuando un ácido 6-arylquinoleínico se convierte
en el anhídrido y después se hace reaccionar con amoníaco,
se obtiene la α -monoamida. Esta última se convierte
5 en el ácido 6-aryl-2-aminonicotínico por tratamiento
con una solución alcalina de un hipobromito metálico. A
continuación es diazotado al ácido 6-aryl-2-hidroxini-
cotínico (Ejemplo IV-6).

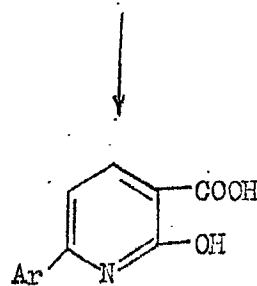
10



15



20



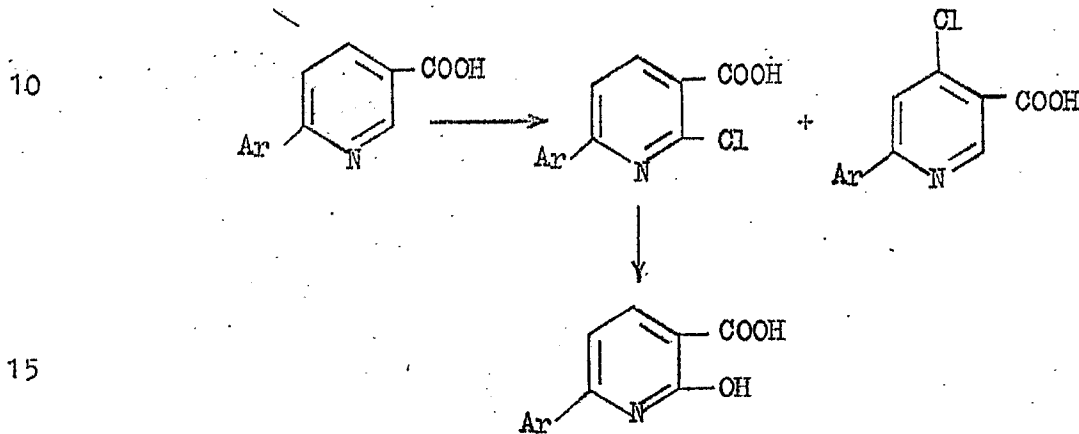
25

380931

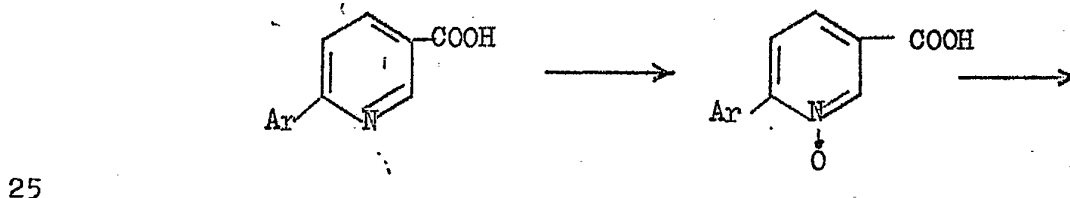


JUN. 1970

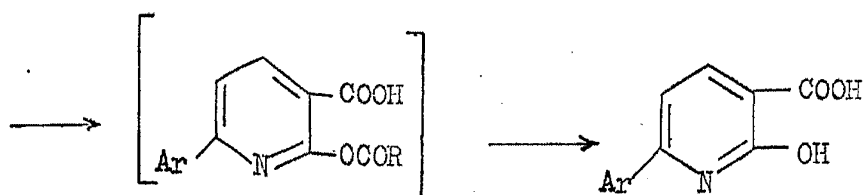
1 Por tratamiento de los ácidos 6-aryl nicotínicos
 con peróxido se obtienen los N-óxidos y la cloración pos-
 2 terior con una mezcla de pentacloruro de fósforo y oxi-
 cloruro de fósforo proporciona mezclas de ácidos 2- y 4-
 3 cloro-6-aryl nicotínicos. Los primeros pueden ser hidro-
 4 lizados después a los ácidos 6-aryl-2-hidroxinicotínicos
 5 deseados (Ejemplos IV-7 y 8).



Los N-óxidos de ácido 6-aryl nicotínicos sufren
 20 transposición en un anhídrido alcánico dando los áci-
 dos 6-aryl-2-hidroxinicotínicos.



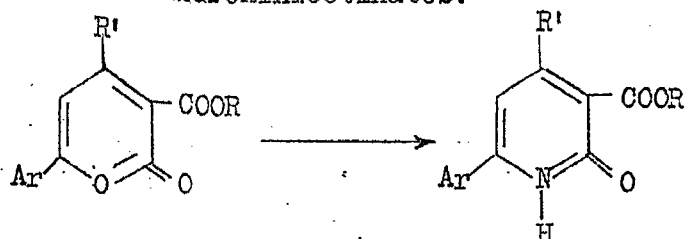
1



5

Los correspondientes 6-aryl-2-piron-3-carboxi-
latos pueden ser convertidos con amoniaco alcohólico
en los 6-aryl-2-hidroxinicotinatos.

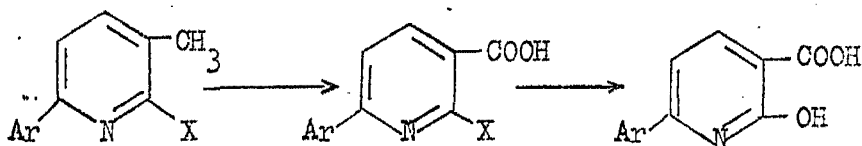
10



15

Las 6-aryl-2-halo- o acilamino-3-picolinas pue-
den ser oxidadas a los correspondientes ácidos nicotí-
nicos y estos pueden ser tratados después en la forma
antes descrita para dar los ácidos 6-aryl-2-hidroxini-
cotínicos.

20



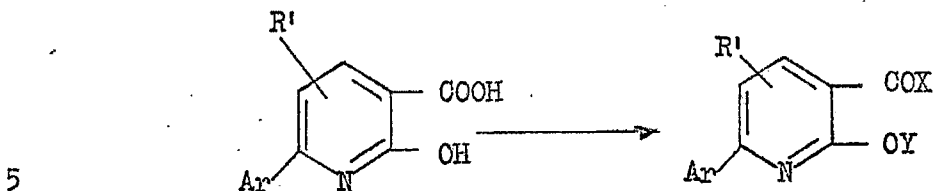
25

La conversión de los ácidos 6-aryl-2-hidroxini-
cotínicos a los correspondientes ésteres y amidas se
efectúa por métodos convencionales, como es la conversión

380931

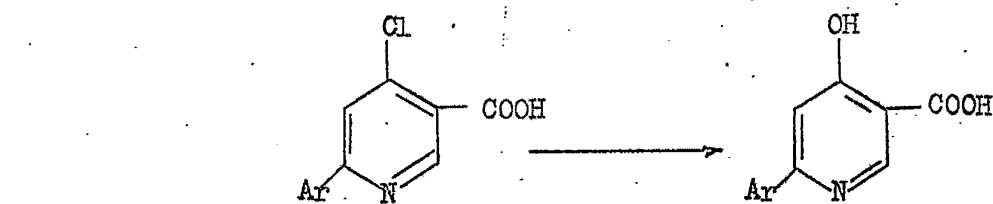


1 del grupo 2-hidroxi en el derivado deseado.



F. Ácidos 6-aryl-4-hidroxinicotínicos

10 Los ácidos 6-aryl-4-cloronicotínicos son hidrolizados fácilmente en condiciones acuosas a ácidos 6-aryl-4-hidroxinicotínicos (Ejemplos IV-7 y 8).



20 Se obtiene un aroilacetoacetaldehído por aroilación del dicarbanión preparado a partir de un acetoacetaldehído metálico y una amida metálica en amoníaco líquido. Cuando este dicetoaldehído se hace reaccionar con amoníaco alcohólico, se obtiene el 2-aryl-4-piridinol. Por tratamiento de las sales metálicas de estos compuestos con dióxido de carbono a presiones más altas se obtienen los ácidos 6-aryl-4-hidroxinicotínicos deseados (Ejemplos V-1 y 2).

25

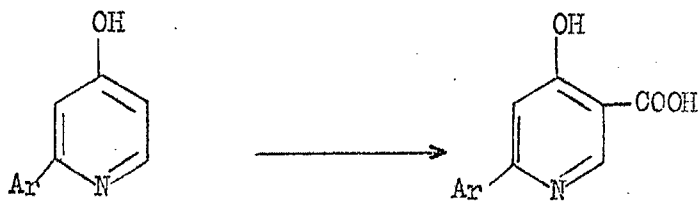
27-1-1970

380931

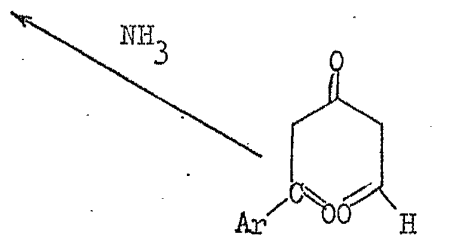


1970

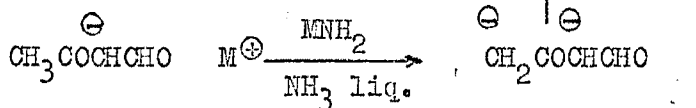
1



5



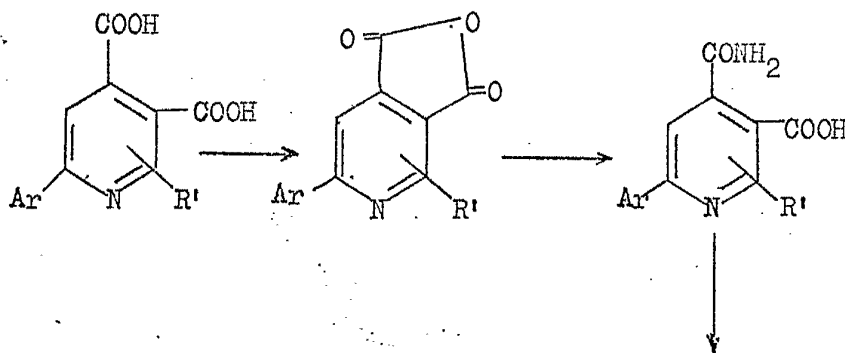
10



15

Cuando los ácidos 6-arilcincomerónicos se convierten en los anhídridos y después se hacen reaccionar con amoníaco se preparan las γ -monoamidas. Estas últimas se convierten después en los ácidos 6-aryl-4-aminonicotínicos por tratamiento con una solución alcalina de un hipobromito metálico y después son diazotados a los ácidos 6-aryl-4-hidroxinicotínicos (Ejemplo V-3).

20



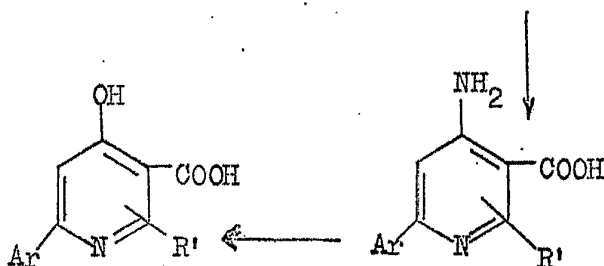
25

380931



1970

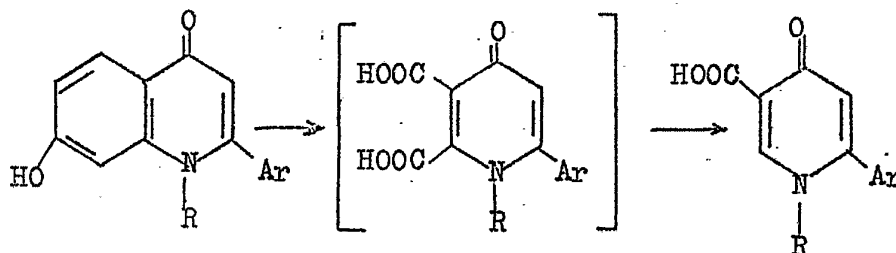
1



5

Otro método de preparación implica la oxidación con ácido nítrico de las 2-aryl-7-hidroxi-4-quinolonas y la posterior descarboxilación para dar los correspondientes ácidos 6-aryl-4-hidroxinicotínicos.

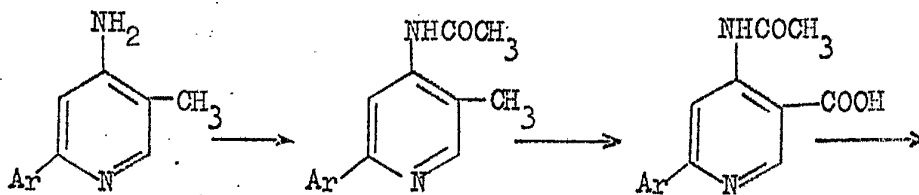
10



15

Las 4-amino-6-aryl-3-picolinas, que están adecuadamente protegidas, son oxidadas a los correspondientes ácidos nicotínicos. Por hidrólisis y diazotación se obtienen los ácidos 6-aryl-4-hidroxinicotínicos.

20



25

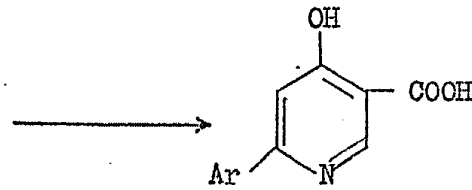
27-1-70

380931



1970

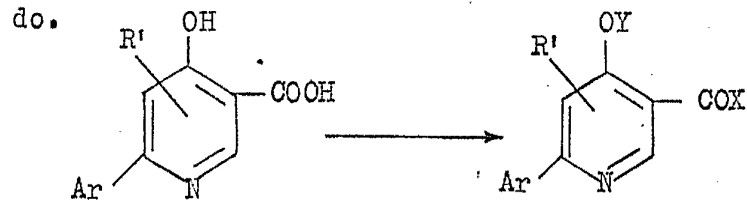
1



5

La conversión de los ácidos 6-aryl-4-hidroxi-nicotínicos a los correspondientes ésteres y amidas se realiza fácilmente por métodos convencionales, como es la conversión del grupo 4-hidroxi en el derivado desea-

10



15

Cuando se desea un sustituyente R' en el producto final, se utiliza el material de partida correspondiente que produzca el grupo R' deseado sustituido en la posición adecuada.

20

Los materiales de partida de este invento son compuestos conocidos o si no, el método de preparación de los mismos ha sido incorporado en el Ejemplo apropiado.

25

A continuación incluimos ejemplos detallados que describen la preparación de los diversos compuestos de este invento. Deben considerarse como ilustraciones

380931



1970

1 de dichos compuestos y no como limitaciones de los mismos.

EJEMPLO I - Acido 2-aril-5-hidroxi-isonicotínico

EJEMPLO I-1

5 p-Fluorbenzoilpiruvato de etilo

Una solución de 2,3 g (0,10 átomos-gramo) de sodio en 25 ml de etanol absoluto, se trata lentamente y con agitación con una mezcla de 14,6 g (0,10 moles) de oxalato de dietilo y 13,8 g (0,10 moles) de p-fluoracetofenona por debajo de 5° (baño de hielo y sal); también se agrega etanol adicional a medida que es necesario para conseguir una fácil agitación. Cuando la adición es completa, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente.

15 Se vuelve a colocar el baño refrigerante y la solución enfriada se acidula con ácido sulfúrico al 20 % hasta pH 1-2. Se filtra la mezcla y el filtrado se diluye con 50 ml de agua y se extrae con tres porciones de 25 ml de benceno. Los extractos combinados se lavan hasta neutralidad con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a vacío. Se obtiene p-fluorbenzoilpiruvato de etilo por destilación a vacío del residuo.

25

27-4-70
380931



N. 1970

1 Cuando la p-fluoracetofenona del ejemplo anterior se sustituye por las aril-metil-cetonas de la Tabla I dada a continuación, se obtienen los correspondientes ésteres de ácido acoilpirúvico de la Tabla II.

5

TABLA I

acetofenona
o-metilacetofenona
p-terc-butilacetofenona
p-alilacetofenona
10 p-cloroacetofenona
2,3,4,5,6-pentafluoracetofenona
p-trifluormetilacetofenona
p-metoxiacetofenona
3,4,5-trimetoxiacetofenona
15 p-nitroacetofenona
α-naftil-metil-cetona
p-fluorfenil-etil-cetona

TABLA II

20

benzoilpiruvato de etilo
o-metilbenzoilpiruvato de etilo
p-terc-butilbenzoilpiruvato de etilo
p-alilbenzoilpiruvato de etilo
p-clorobenzoilpiruvato de etilo
25 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoilpiruvato de etilo



1 piridonas de la siguiente Tabla I.

TABLA I

4-carboetoxi-3-ciano-6-fenil-2 [1H]-piridona

4-carboetoxi-3-ciano-6-(o-metilfenil)-2 [1H]-piridona

5 4-carboetoxi-3-ciano-6-(p-terc-butilfenil)-2 [1H]-piridona

4-carboetoxi-3-ciano-6-(p-alilfenil)-2 [1H]-piridona

4-carboetoxi-3-ciano-6-(p-clorofenil)-2 [1H]-piridona

4-carboetoxi-3-ciano-6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-
2 [1H]-piridona

10 4-carboetoxi-3-ciano-6-(p-trifluormetilfenil)-2 [1H]-
piridona

4-carboetoxi-3-ciano-6-(p-metoxifenil)-2 [1H]-piridona

4-carboetoxi-3-ciano-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2 [1H]-
piridona

15 4-carboetoxi-3-ciano-6-(p-nitrofenil)-2 [1H]-piridona

4-carboetoxi-3-ciano-6-(α -naftil)-2 [1H]-piridona

4-carboetoxi-3-ciano-5-metil-6-(p-fluorfenil)-2 [1H]-
piridona

EJEMPLO I-3

20 2-Cloro-3-ciano-6-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo

Se tratan 14,3 g (0,05 moles) de 4-carboetoxi-
3-ciano-6-(p-fluorfenil)-2 [1H]-piridona con 20 g (0,13
moles) de oxiclорuro de fósforo. A la mezcla se añaden,
25 en pequeñas porciones, 21 g (0,10 moles) de pentacloru-

380931



JUN. 1970

1 ro de fósforo finamente pulverizado. Una vez que ha ce-
dido el desprendimiento de cloruro de hidrógeno, la mez-
cla se calienta en baño de vapor durante 1 hora.

5 El exceso de oxiclорuro de fósforo se separa
por evaporación a vacío y el jarabe residual se vierte
sobre unos 50 g de hielo machacado. La mezcla se extrae
con tres porciones de 50 ml de cloroformo, los extractos
combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato
sódico anhídrido, se filtran y se evaporan dando 2-cloró-
10 3-ciano-6-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo.

15 Cuando en lugar de la 4-carboetoxi-3-ciano-6-
(p-fluorfenil)-2 [1H]-piridona, se utilizan en el ejem-
plo anterior las 6-aril-4-carboetoxi-3-ciano-2 [1H]-pi-
ridonas de la Tabla I, Ejemplo I-2, se obtienen los co-
rrespondientes ésteres etílicos de ácidos 6-aril-2-cloro-
3-cianoisonicotínicos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

20 2-cloro-3-ciano-6-fenilisonicotinato de etilo
2-cloro-3-ciano-6-(o-metilfenil)isonicotinato de etilo
2-cloro-3-ciano-6-(p-terc-butilfenil)isonicotinato de
etilo
2-cloro-3-ciano-6-(p-alilfenil)isonicotinato de etilo
2-cloro-3-ciano-6-(p-clorofenil)isonicotinato de etilo
25 2-cloro-3-ciano-6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)isonicoti-
nato de etilo

2741473

380931



1970

1

TABLA I (continuación)

2-cloro-3-ciano-6-(p-trifluorometilfenil)isonicotinato
de etilo

2-cloro-3-ciano-6-(p-metoxifenil)isonicotinato de etilo

5

2-cloro-3-ciano-6-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotinato
de etilo

2-cloro-3-ciano-6-(p-nitrofenil)isonicotinato de etilo

2-cloro-3-ciano-6-(α -naftil)isonicotinato de etilo

2-cloro-3-ciano-5-metil-6-(p-fluorfenil)isonicotinato
de etilo.

10

EJEMPLO I-4

5-Ciano-2-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo

15

Se suspenden 3,0 g (0,010 moles) de 2-cloro-3-ciano-6-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo y 6 g de paladio al 5 % en carbonato bórico en 200 ml de etanol absoluto y se agita con hidrógeno gaseoso a la presión atmosférica hasta que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno.

20

El catalizador se separa por filtración y se lava a fondo con etanol. Por evaporación a vacío del filtrado y de los líquidos de lavado combinados, se obtiene 5-ciano-2-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo.

25

Cuando en lugar del 2-cloro-3-ciano-6-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo, se utilizan en el Ejemplo

380931



JUN 1970

1 anterior los 6-aril-2-cloro-3-cianoisonicotinatos de etilo de la Tabla I, Ejemplo I-3, se obtienen los correspondientes 2-aril-5-cianoisonicotinatos de etilo de la siguiente Tabla I.

5

TABLA I

- 5-ciano-2-fenilisonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(o-metilfenil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(p-terc-butilfenil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(p-n-propilfenil)isonicotinato de etilo
- 10 5-ciano-2-(p-clorofenil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(p-trifluormetilfenil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(p-metoxifenil)isonicotinato de etilo
- 15 5-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(p-aminofenil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-2-(α -naftil)isonicotinato de etilo
- 5-ciano-3-metil-2-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo.

15

EJEMPLO I-5

20

α -Imina de 6-(p-fluorfenil)cincomeronimida

Se agitan 2,7 g (0,010 moles) de 5-ciano-2-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo con 80 ml de amoniaco acuoso concentrado, a 0°, durante 3 horas.

25

La α -imina de 6-(p-fluorfenil)cincomeronimida se recoge por filtración y se purifica por recristaliza-



1 ción en etanol o dioxano.

5 Cuando en lugar del 5-ciano-2-(p-fluorfenil)-isonicotinato de etilo, se utilizan en el ejemplo anterior los 2-aril-5-cianoisonicotinatos de etilo de la Tabla I, Ejemplo I-4, se obtienen las correspondientes α -iminas de 6-arilcincomeronimida de la siguiente Tabla I.

TABLA I

10 α -imina de 6-fenilcincomeronimida
 α -imina de 6-(o-metilfenil)cincomeronimida
 α -imina de 6-(p-terc-butilfenil)cincomeronimida
 α -imina de 6-(p-n-propilfenil)cincomeronimida
 α -imina de 6-(p-clorofenil)cincomeronimida
15 α -imina de 6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)cincomeronimida
 α -imina de 6-(p-trifluormetilfenil)cincomeronimida
 α -imina de 6-(p-metoxifenil)cincomeronimida
 α -imina de 6-(3,4,5-trimetoxifenil)cincomeronimida
 α -imina de 6-(p-aminofenil)cincomeronimida
20 α -imina de 6-(α -naftil)cincomeronimida
 α -imina de 5-metil-6-(p-fluorfenil)cincomeronimida.

EJEMPLO I-6

6-(p-Fluorfenil)cincomeronimida

25 Se disuelven 600 mg (2,5 milimoles) de α -imina de 6-(p-fluorfenil)cincomeronimida en 30 ml de ácido

380931

19



1 clorhídrico 0,1 N, a la temperatura ambiente. Después
la solución se enfría en un baño de hielo y se mantiene
a 0° durante 3 horas.

5 La 6-(p-fluorfenil)cincomeronimida se recoge
por filtración y se lava a fondo con agua fría.

10 Cuando en lugar de la α -imina de 6-(p-fluorfe-
nil)cincomeronimida, se utilizan en el ejemplo anterior
las α -iminas de 6-aril-cincomeronimidias de la Tabla I,
Ejemplo I-5, se obtienen las correspondientes 6-aril-cin-
comeronimidias de la siguiente Tabla I.

TABLA I

6-fenil-cincomeronimida
6-(o-metilfenil)cincomeronimida
15 6-(p-terc-butilfenil)cincomeronimida
6-(p-n-propilfenil)cincomeronimida
6-(p-clorofenil)cincomeronimida
6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)cincomeronimida
6-(p-trifluormetilfenil)cincomeronimida
20 6-(p-metoxifenil)cincomeronimida
6-(3,4,5-trimetoxifenil)cincomeronimida
6-(p-aminofenil)cincomeronimida
6-(α -naftil)cincomeronimida
25 5-metil-6-(p-fluorfenil)cincomeronimida.

380931



JUN 1970

EJEMPLO I-7

Acido 6-(p-fluorfenil)cincomerónico

Se calientan a reflujo 6,8 g (0,025 moles) de 5-ciano-2-(p-fluorfenil)isonicotinato de etilo con 30 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % hasta que cesa el desprendimiento de amoniaco (alrededor de 3 horas).

La solución se acidula hasta viraje del rojo Congo empleando ácido nítrico al 25 % y se enfría completamente. El ácido 6-(p-fluorfenil)cincomerónico se recoge por filtración y se lava a fondo con agua fría.

Cuando en lugar del 5-ciano-2-(p-fluorfenil)-isonicotinato de etilo, se utilizan en el ejemplo anterior los ésteres etílicos de ácidos 2-aril-5-ciano-isonicotínicos de la Tabla I, Ejemplo I-4, se obtienen los correspondientes ácidos 6-aril-cincomerónicos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

ácido 6-fenil-cincomerónico
ácido 6-(o-metilfenil)cincomerónico
ácido 6-(p-terc-butilfenil)cincomerónico
ácido 6-(p-n-propilfenil)cincomerónico
ácido 6-(p-clorofenil)cincomerónico

380931



JUN. 1970

1 TABLA I (continuación)

ácido 6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)cincomerónico

ácido 6-(p-trifluorometilfenil)cincomerónico

ácido 6-(p-metoxifenil)cincomerónico

5 ácido 6-(3,4,5-trimetoxifenil)cincomerónico

ácido 6-(p-aminofenil)cincomerónico

ácido 6-(α -naftil)cincomerónico

ácido 5-metil-6-(p-fluorfenil)cincomerónico

EJEMPLO I-8

10

Acido 6-(p-fluorfenil)-2-metil-cincomerónico

15

A. Se mantiene a 0° durante 24 horas y a la temperatura ambiente durante 24 horas más, una solución de 23,8 g (0,10 moles) de p-fluorbenzoilpiruvato de etilo y 12,9 g (0,10 moles) de 3-aminocrotonato de etilo en 40 ml de éter.

20

Después se separa el disolvente a vacío y el producto de adición residual se calienta a 130° durante 1 hora; se produce una suave separación de agua. El residuo se enfría y se cristaliza en etanol dando 6-(p-fluorfenil)-2-metil-cincomeronato de etilo.

25

B. El éster es hidrolizado calentando a reflujo, durante 2 horas, con un exceso de solución metanólica de hidróxido potásico al 10 %. El disolvente se separa por evaporación a vacío y se sustituye por una cantidad

374773

380931



UN 1970

1 equivalente de agua. La solución acuosa se acidula hasta viraje del rojo Congo con ácido clorhídrico, dando ácido 6-(p-fluorfenil)-2-metilcincomerónico.

5 El p-fluorbenzoilpiruvato de etilo puede ser sustituido en el ejemplo anterior por cualquiera de los ésteres etílicos de ácido aroilpirúvico de la Tabla II, Ejemplo I-1; de esta forma se obtienen los correspondientes ácidos 6-aril-2-metilcincomerónicos de la siguiente Tabla I.

10

TABLA I

- 15 ácido 2-metil-6-fenilcincomerónico
 ácido 2-metil-6-(o-metilfenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(p-terc-butilfenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(p-alilfenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(p-clorofenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(p-trifluormetilfenil)cincomerónico
20 ácido 2-metil-6-(p-metoxifenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(p-nitrofenil)cincomerónico
 ácido 2-metil-6-(α -naftil)cincomerónico
 ácido 2,5-dimetil-6-(p-fluorfenil)cincomerónico

25 El 3-aminocrotonato de etilo puede ser susti-

380931



JUN 1970

1 tuído en el ejemplo anterior por cualquiera de los de-
 rivados de ácido β -aminoacrílico de la siguiente Ta-
 bla II [que se preparan por el procedimiento descrito
 por R. Lukes y J. Kloubek, Collection Czechoslov Chem.
5 Communs. 25, 607 (1960) (C.A. 54:11984d)]; de esta for-
 ma se obtienen los correspondientes ácidos 2-alkil-6-
 aril-cincomerónicos de la siguiente Tabla III.

TABLA II

β -etil- β -aminoacrilato de etilo
10 β -propil- β -aminoacrilato de etilo
 β -butil- β -aminoacrilato de etilo
 β -isobutil- β -aminoacrilato de etilo

TABLA III

 ácido 6-(p-fluorfenil)-2-etilcincomerónico
15 ácido 6-(p-fluorfenil)-2-propilcincomerónico
 ácido 6-(p-fluorfenil)-2-butilcincomerónico
 ácido 6-(p-fluorfenil)-2-isobutilcincomerónico.

EJEMPLO I-9

6-(p-Fluorfenil)cincomeronato de metilo

20 Se hace pasar cloruro de hidrógeno seco a tra-
 vés de una solución a reflujo de 5,2 g (0,02 moles)
 de ácido 6-(p-fluorfenil)cincomerónico en 60 ml de me-
 tanol anhidro, durante 4 horas.

25 El disolvente se evapora a vacío y el residuo
 siruposo se vierte sobre un exceso de solución acuosa

2741173

380931



1970

1 al 10 % de bicarbonato sódico. El 6-(p-fluorfenil)-
cincomeronato de metilo se recoge por filtración y se
lava a fondo con agua fría.

5 Cuando en lugar del ácido 6-(p-fluorfenil)-
cincomerónico, se utilizan en el ejemplo anterior los
ácidos 6-aril-cincomerónicos de la Tabla I, Ejemplo I-7
o los ácidos 2-alkil-6-aril-cincomerónicos de las Ta-
blas I y III, Ejemplo I-8, se obtienen los correspon-
dientes ésteres metílicos.

10 EJEMPLO I-10

6-(p-Fluorfenil)cincomeronimida

15 Una solución de 4,3 g (0,015 moles) de 6-(p-
fluorfenil)cincomeronato de metilo en 50 ml de metanol
se satura con amoniaco a 0° y se mantiene a esta tem-
peratura durante 3 días. El precipitado de 6-(p-fluor-
fenil)cincomeronamida se recoge por filtración, se lava
a fondo con agua fría y se seca.

20 La amida se calienta a 225° hasta que cesa el
desprendimiento de amoniaco (alrededor de 10-15 minutos).
El residuo se enfría y se cristaliza en metanol acuoso,
dando 6-(p-fluorfenil)cincomeronimida.

25 Cuando el 6-(p-fluorfenil)cincomeronato de me-
tilo se sustituye en el ejemplo anterior por los ésteres

380931



JUN. 1970

1 metílicos de ácido 6-aril- o 2-alquil-6-aril-cincomer-
rónico del Ejemplo I-9 o por los ésteres etílicos de
ácido 2-alquil-6-aril-cincomerónico del Ejemplo I-8,
se obtienen las correspondientes cincomeronimidás sus-
5 tituídas.

EJEMPLO I-11

6-(p-Fluorfenil)-2-metilcincomeronimida

Se calienten en un baño de vapor durante 5 ho-
ras, 5,5 g (0,02 moles) de ácido 6-(p-fluorfenil)-2-
10 metilcincomerónico con 30 ml de anhídrido acético. El
disolvente se separa a presión reducida y el residuo se
mezcla con 5,9 g (0,10 moles) de acetamida y 2 ml de
anhídrido acético y se calienta durante 6 horas a 125-
130°C dando 6-(p-fluorfenil)-2-metilcincomeronimida.
15 Después de enfriar, el producto se transfiere a un fil-
tro y se lava a fondo con ácido acético y agua. Se puri-
fica por recristalización en acetona o alcohol.

20 Cuando el ácido 6-(p-fluorfenil)-2-metilcinco-
merónico sesustituye en el Ejemplo anterior por los
ácidos 6-arilcincomerónicos del Ejemplo I-7 o por los
ácidos 2-alquil-6-arilcincomerónicos del Ejemplo I-8,
se obtienen las correspondientes imidas.

25

380931



N. 1970

1

TABLA I

- 6-fenil-2-metilcincomeronimida
6-(o-metilfenil)-2-metilcincomeronimida
6-(p-terc-butilfenil)-2-metilcincomeronimida
5 6-(p-alilfenil)-2-metilcincomeronimida
6-(p-clorofenil)-2-metilcincomeronimida
6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-2-metilcincomeronimida
6-(p-trifluormetilfenil)-2-metilcincomeronimida
6-(p-metoxifenil)-2-metilcincomeronimida
10 6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-metilcincomeronimida
6-(p-nitrofenil)-2-metilcincomeronimida
6-(α -naftil)-2-metilcincomeronimida
6-(p-fluorfenil)-2,5-dimetilcincomeronimida
6-(p-fluorfenil)-2-etilcincomeronimida
15 6-(p-fluorfenil)-2-propilcincomeronimida
6-(p-fluorfenil)-2-butilcincomeronimida
6-(p-fluorfenil)-2-isobutilcincomeronimida.

EJEMPLO I-12

2,4-Dihidroxi-6-(p-fluorfenil)copazolina

20

Una solución de 6,0 g (0,025 moles) de α -imina de 6-(p-fluorfenil)cincomeronimida en 60 ml de hidróxido potásico acuoso al 10 % se trata con 25 ml de solución 1 N de hipoclorito sódico recién preparada y se mantiene a 80° durante 30 minutos. Se enfría la solución, se extrae con dos porciones de 50 ml de éter y se acidu

25

380931



JUN 1970

1 la con ácido acético. El precipitado de 2,4-dihidroxi-6-(p-fluorfenil)copazolina se recoge por filtración y se lava sucesivamente con agua, etanol y éter.

5 Cuando la α -imina de 6-(p-fluorfenil)cincomeronimida se sustituye en el ejemplo anterior por las α -iminas de 6-aril-cincomeronimida de la Tabla I, Ejemplo I-5, se obtienen las correspondientes 6-aril-2,4-dihidroxycopazolininas de la siguiente Tabla I.

10

TABLA I

2,4-dihidroxi-6-fenilcopazolina
2,4-dihidroxi-6-(o-metilfenil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(p-terc-butilfenil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(p-n-propilfenil)copazolina
15 2,4-dihidroxi-6-(p-clorofenil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(p-trifluormetilfenil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(p-metoxifenil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(3,4,5-trimetoxifenil)copazolina
20 2,4-dihidroxi-6-(p-aminofenil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(α -naftil)copazolina
2,4-dihidroxi-6-(p-fluorfenil)-5-metil-copazolina.

25

Cuando en el ejemplo anterior se utilizan 2-aril-5-cianoisonicotinamidas en lugar de las α -iminas

380931



1970

1 de 6-arilcincomeronimida, se obtienen las correspondientes 6-aril-2,4-dihidroxicopazolinas.

EJEMPLO I-13

Acido 5-amino-2-(p-fluorfenil)isonicotínico

5 Se calienta en autoclave a 155°, durante 2 horas, una solución de 2,6 g (0,010 moles) de 2,4-dihidroxi-6-(p-fluorfenil)copazolina en 10 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15 %. Se enfría la solución y se acidula hasta viraje del rojo Congo con ácido clorhídrico diluido. El ácido 5-amino-2-(p-fluorfenil)isonicotínico se recoge por filtración y se recristaliza en agua.

10

15 Cuando en lugar de 2,4-dihidroxi-6-(p-fluorfenil)copazolina se utilizan en el ejemplo anterior las 6-aril-2,4-dihidroxicopazolinas de la Tabla I, Ejemplo I-12, se obtienen los correspondientes ácidos 5-amino-2-arilisonicotínicos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

20 ácido 5-amino-2-fenilisonicotínico
ácido 5-amino-2-(o-metilfenil)isonicotínico
ácido 5-amino-2-(p-terc-butilfenil)isonicotínico
ácido 5-amino-2-(p-n-propilfenil)isonicotínico
25 ácido 5-amino-2-(p-clorofenil)isonicotínico

380931



JUN. 1970

1

TABLA I (continuación)

ácido 5-amino-2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)isonicotínico.

ácido 5-amino-2-(p-trifluormetilfenil)isonicotínico

ácido 5-amino-2-(p-metoxifenil)isonicotínico

5

ácido 5-amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotínico

ácido 5-amino-2-(p-aminofenil)isonicotínico

ácido 5-amino-2-(α -naftil)isonicotínico

ácido 5-amino-2-(p-fluorfenil)-3-metil-isonicotínico.

EJEMPLO I-14

10

Acido 3-amino-6-(p-fluorfenil)-2-metilisonicotínico

Se pulverizan finamente 2,6 g (0,010 moles) de 6-(p-fluorfenil)-2-metilcincomeronimida y se agregan a 0° a una solución agitada de 1,8 g (0,011 moles) de bromo y 2,4 g (0,060 moles) de hidróxido sódico en 25 ml de agua. Transcurridos 15 minutos, la mezcla se calienta a 70-80° y se mantiene a esa temperatura durante 1 hora.

15

Se enfría la mezcla de reacción y se acidula hasta viraje del rojo Congo con ácido clorhídrico. Después la solución se evapora a vacío hasta sequedad y el residuo se extrae con tres porciones de 40 ml de etanol. Los extractos combinados se tratan con 2,5 ml de ácido clorhídrico 5 N y la solución se evapora hasta un volumen de unos 10 ml y se enfría completamente. Se recoge el hidrocioruro de ácido 3-amino-6-(p-fluorfenil)-2-metil-

20

25

27-1-73

380931



1970

1 isonicotínico y se recristaliza en ácido clorhídrico
2 N.

5 Cuando las 6-arilcincomeronimidas preparadas
en los Ejemplos I-6, I-10 y I-11 o las 2-alkuil-6-arilcin
comeronimidas preparadas en los Ejemplos I-10 y I-11
se utilizan en lugar de la 6-(p-fluorfenil)-2-metil-
cincomeronimida en el ejemplo anterior, se obtienen los
10 correspondientes ácidos 5-amino-2-arilisonicotínicos
o los ácidos 3-amino-2-alkuil-6-aril-isonicotínicos,
respectivamente.

TABLA I

15 ácido 3-amino-6-fenil-2-metilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(o-metilfenil)-2-metilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-terc-butilfenil)-2-metilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-alilfenil)-2-metilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-clorofenil)-2-metilisonicotínico
20 ácido 3-amino-6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-2-metil-
isonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-trifluormetilfenil)-2-metilisonico-
tínico
ácido 3-amino-6-(p-metoxifenil)-2-metilisonicotínico
25 ácido 3-amino-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-metilisonico-
tínico.

380931



JUN 1970

- 1 ácido 3-amino-6-(p-nitrofenil)-2-metilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(α -naftil)-2-metilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-fluorfenil)-2,5-dimetilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-fluorfenil)-2-etilisonicotínico
5 ácido 3-amino-6-(p-fluorfenil)-2-propilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-fluorfenil)-2-butilisonicotínico
ácido 3-amino-6-(p-fluorfenil)-2-isobutilisonicotínico.

EJEMPLO I-15

Ácido 2-(p-fluorfenil)-5-hidroxi-isonicotínico

10 A una solución enfriada con hielo de 4,6 g
(0,020 moles) de ácido 5-amino-2-(p-fluorfenil)isonico-
tínico en 30 ml de ácido sulfúrico 2 N se agregan 1,4 g
(0,020 moles) de nitrito sódico. La mezcla se deja ca-
15 lentar hasta la temperatura ambiente y después se calien-
ta en un baño de vapor hasta unos 60° hasta que cesa el
desprendimiento de nitrógeno. La mezcla se enfría comple-
tamente y el ácido 2-(p-fluorfenil)-5-hidroxi-isonico-
tínico se recoge por filtración, p.f. 312°C (desc.).

20 Cuando se utilizan los ácidos 5-amino-2-ariliso-
nicotínicos de los Ejemplos I-13 y I-14 o los ácidos
3-amino-2-alkil-6-arilisonicotínicos del Ejemplo I-14
en lugar del ácido 5-amino-2-(p-fluorfenil)isonicotínico
25 en el ejemplo anterior, se obtienen los correspondien-

2741

380931



JUN 1970

1 tes hidroxiacidos de las Tablas I y II, respectivamente.

TABLA I

- ácido 2-fenil-5-hidroxi-isonicotínico
- 5 ácido 2-(o-metilfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(p-terc-butilfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(p-n-propilfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(p-clorofenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- 10 ácido 2-(p-trifluormetilfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(p-metoxifenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(p-hidroxifenil)-5-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-(α -naftil)-5-hidroxi-isonicotínico
- 15 ácido 2-(p-fluorfenil)-3-metil-5-hidroxi-isonicotínico.

TABLA II

- ácido 6-(p-fluorfenil)-2-metil-3-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-metil-6-fenil-3-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-metil-6-(o-metilfenil)-3-hidroxi-isonicotínico
- 20 ácido 2-metil-6-(p-terc-butilfenil)-3-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-metil-6-(p-alilfenil)-3-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-metil-6-(p-clorofenil)-3-hidroxi-isonicotínico
- ácido 2-metil-6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-3-hidroxi-isonicotínico
- 25 ácido 2-metil-6-(p-trifluormetilfenil)-3-hidroxi-isonicotínico

380931



JUN 1970

- 1 ácido 2-metil-6-(p-metoxifenil)-3-hidroxi-isonicotínico
ácido 2-metil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-hidroxi-isoni-
cotínico
ácido 2-metil-6-(p-nitrofenil)-3-hidroxi-isonicotínico
5 ácido 2-metil-6-(α -naftil)-3-hidroxi-isonicotínico
ácido 2,5-dimetil-6-(p-fluorfenil)-3-hidroxi-isonicotínico
ácido 6-(p-fluorfenil)-2-etil-3-hidroxi-isonicotínico
ácido 6-(p-fluorfenil)-2-propil-3-hidroxi-isonicotínico
ácido 6-(p-fluorfenil)-2-butil-3-hidroxi-isonicotínico
10 ácido 6-(p-fluorfenil)-2-isobutil-3-hidroxi-isonicotínico.

EJEMPLO I-16

5-Bromo-2-fenil-4-picolina

A una solución agitada de 35,1 g (0,30 moles) de
nitrito de isoamilo recién destilado en 450 ml de benceno
15 anhidro a reflujo, se añaden lentamente, en pequeñas par-
tes alícuotas, 37,4 g (0,20 moles) de 2-amino-5-bromo-4-
picolina seca, finamente pulverizada [preparada por el
procedimiento descrito por H. Graboyes & A.R. Day, J. Am.
Chem. Soc. 79, 6421 (1957)]. Una vez completada la adi-
20 ción, se agregan 5 ml adicionales de nitrito de isoamilo
y se continúa calentando a reflujo hasta que cesa el des-
prendimiento de nitrógeno.

La mezcla de reacción se enfría y se filtra y el
filtrado se evapora a vacío. El residuo se recoge en éter
25 de petróleo y la solución se cromatografía sobre gel de

274173

380931



JUN. 1970

1 sílice (2 kg). Por elución con éter de petróleo/éter se obtiene 5-bromo-2-fenil-4-picolina.

5 Cuando en el ejemplo anterior se utiliza 2-amino-5-nitro-4-picolina, [preparada por el procedimiento descrito por L.N. Pino y W.S. Zehring, J. Am. Chem. Soc. 77, 3154 (1955)] en lugar de 2-amino-5-bromo-4-picolina, el producto obtenido es 5-nitro-2-fenil-4-picolina.

10 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los benzenos sustituidos de la Tabla I dada a continuación en lugar de benceno, se obtienen las correspondientes (2-fenil)-5-bromo o 5-nitro-4-picolinas, sustituidas en las posiciones o, m y p, de la Tabla II dada a continuación y se separan por cromatografía.

15

TABLA I

fluorbenceno

clorobenceno

bromobenceno

anisol

20

etoxibenceno

benzotrifluoruro

TABLA II

2-(o-fluorfenil)-5-bromo-4-picolina

2-(m-fluorfenil)-5-bromo-4-picolina

25

2-(p-fluorfenil)-5-bromo-4-picolina

380931



1970

1

TABLA II (continuación)

2-(p-fluorfenil)-5-nitro-4-picolina

2-(p-clorofenil)-5-bromo-4-picolina

2-(p-bromofenil)-5-nitro-4-picolina

5

2-(p-metoxifenil)-5-bromo-4-picolina

2-(o-etoxifenil)-5-bromo-4-picolina

2-(p-trifluormetilfenil)-5-bromo-4-picolina

EJEMPLO I-17

Acido 5-bromo-2-fenilisonicotínico

10

Una suspensión de 37,2 g (0,15 moles) de 5-bromo-2-fenil-4-picolina en 1000 ml. de agua se agita a reflujo mientras se agrega gota a gota, durante casi 4 horas, una solución saturada de permanganato potásico (47,4 g, 0,30 moles) en agua.

15

La mezcla se filtra en caliente y la torta de dióxido de manganeso se extrae a fondo con agua caliente. Los filtrados combinados se evaporan a sequedad en vacío, se agrega la cantidad mínima de agua necesaria para redissolver el residuo y la solución se acidula con ácido clorhídrico. Después de enfriar completamente, el ácido 5-bromo-2-fenilisonicotínico se recoge por filtración y se lava a fondo con agua fría.

20

25

Quando en el ejemplo anterior se emplean las 2-aril-5-bromo o 5-nitro-4-picolinas de la Tabla I, Ejem-

2741



JUN. 1970

380931

1 plo I-16, en lugar de 5-bromo-2-fenil-4-picolina se obtienen los correspondientes ácidos 2-aril-5-bromo o 5-nitro-isonicotínicos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

- 5 ácido 2-fenil-5-nitroisonicotínico
- ácido 2-(o-fluorfenil)-5-bromoisonicotínico
- ácido 2-(m-fluorfenil)-5-bromoisonicotínico
- ácido 2-(p-fluorfenil)-5-bromoisonicotínico
- ácido 2-(p-fluorfenil)-5-nitroisonicotínico
- 10 ácido 2-(p-clorofenil)-5-bromoisonicotínico
- ácido 2-(p-bromofenil)-5-nitroisonicotínico
- ácido 2-(p-metoxifenil)-5-bromoisonicotínico
- ácido 2-(o-etoxifenil)-5-bromoisonicotínico
- ácido 2-(p-trifluorometilfenil)-5-bromoisonicotínico

EJEMPLO I-18

15

Acido 5-amino-2-fenilisonicotínico

El ácido 5-nitro-2-fenilisonicotínico es hidrogenado en solución alcohólica en presencia de catalizador de paladio al 10 % en carbón dando el ácido 5-amino-2-fenilisonicotínico.

20

Cuando en lugar del ácido 5-nitro-2-fenilisonicotínico se utilizan el ácido 2-(p-fluorfenil)-5-nitroisonicotínico y el ácido 2-(p-bromofenil)-5-nitroisonicotínico, los productos obtenidos son ácido 2-(p-fluor-

25

380931



JUN 1970

1 fenil)-5-aminoisonicotínico y el ácido 2-(p-bromofenil)-
5-aminoisonicotínico, respectivamente.

5 Los ácidos 5-amino-2-arilisonicotínicos prepara-
dos anteriormente, se convierten en los correspondien-
tes ácidos 2-aril-5-hidroxi-isonicotínicos por el proce-
dimiento del Ejemplo I-15.

EJEMPLO I-19

Acido 5-hidroxi-2-fenilisonicotínico

10 Una solución de 27,8 g (0,10 moles) de ácido
5-bromo-2-fenilisonicotínico y 34,0 g (0,85 moles) de hi-
dróxido sódico en 170 ml de agua se trata con una solu-
ción de 200 mg de sulfato de cobre en 10 ml de agua y
la mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas. Se en-
fría la mezcla, se filtra y el filtrado se acidula con
15 ácido clorhídrico. El ácido 5-hidroxi-2-fenilisonicotí-
nico se recoge por filtración y se lava a fondo con agua
fría.

20 Cuando el ácido 5-bromo-2-fenilisonicotínico es
sustituído en el ejemplo anterior por los ácidos 2-aril-
5-bromoisonicotínicos de la Tabla I, Ejemplo I-17, se
obtienen los correspondientes ácidos 2-aril-5-hidroxi-
isonicotínicos de la siguiente Tabla I.

25



1

TABLA I

ácido 2-(o-fluorfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
 ácido 2-(m-fluorfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
 ácido 2-(p-fluorfenil)-5-hidroxi-isonicotínico
 5 ácido 2-(p-clorofenil)-5-hidroxi-isonicotínico
 ácido 2-(p-metoxifenil)-5-hidroxi-isonicotínico
 ácido 2-(o-etoxifenil)-5-hidroxi-isonicotínico
 ácido 2-(p-trifluormetilfenil)-5-hidroxi-isonicotínico

EJEMPLO II - Acido 5 y 6-aryl-3-hidroxicolinico

10

EJEMPLO II-13-Nitro-5-fenilpiridina

En el procedimiento indicado en el Ejemplo I-16,
 se utilizan 27,8 g (0,20 moles) de 3-amino-5-nitropiri-
 dina [preparada por el procedimiento descrito por M. Ki-
 15 mura y Y. Takano, Yakugaku Zasshi, 79, 549, (1949). (C.A. 53:180306)]. La
 3-nitro-5-fenilpiridina se aísla de la mezcla de reacción
 por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando éter
 de petróleo/éter como eluyente.

20

Cuando en el ejemplo anterior se utilizan, en lu-
 gar de 3-amino-5-nitropiridina, 5-amino-3-picolina [pre-
 parada por el procedimiento descrito por G.F. Hawkins
 y A. Roe, J. Org. Chem., 14, 328, (1949)] 2-amino-5-ni-
 tropiridina, 6-amino-3-nitro-2-picolina [preparada por
 25 el procedimiento descrito por L.N. Pino y W.S. Zehrung,

380931



JUN 1970

1 J. Am. Chem. Soc., 77, 3154 (1955)] o 6-amino-3-bromo-
2-picolina [preparada por el procedimiento descrito en
C.A. 43:6630i], los productos obtenidos son 5-fenil-3-
5 picolina, 5-nitro-2-fenilpiridina, 3-nitro-6-fenil-2-
picolina y 3-bromo-6-fenil-2-picolina.

10 Cuando en la reacción anterior el benceno se sus-
tituye por tolueno, anisol, nitrobenceno, fluorbenceno
o benzotrifluoruro, se obtienen las correspondientes
5-aril-3-nitropiridinas, 5-aril-3-picolinas, 2-aril-5-
nitropiridinas, 6-aril-3-nitro-2-picolinas y 6-aril-3-
bromo-2-picolinas. Los productos son mezclas de las aril-
piridinas isoméricas y los isómeros se separan por des-
15 tilación fraccionada y/o por cromatografía en columna o
en fase de vapor. De esta forma se obtienen:

TABLA I

3-nitro-5-(o-, m- y p-metilfenil)piridinas
3-nitro-5-(o-, m- y p-metoxifenil)piridinas
3-nitro-5-(o-, m- y p-nitrofenil)piridinas
20 3-nitro-5-(o-, m- y p-fluorfenil)piridinas
3-nitro-5-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)piridinas
5-(o-, m- y p-metilfenil)-3-picolinas
5-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-picolinas
5-(o-, m-, y p-nitrofenil)-3-picolinas
25 5-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-picolinas



1

TABLA I (continuación)

- 5--(o-, m- y p-trifluormetilfenil)-3-picolinas
 5-nitro-2-(o-, m- y p-metilfenil)piridinas
 5-nitro-2-(o-, m-, y p-metoxifenil)piridinas
 5
 5-nitro-2-(o-, m- y p-nitrofenil)piridinas
 5-nitro-2-(o-, m- y p-fluorfenil)piridinas
 5-nitro-2-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)piridinas
 6-(o-, m- y p-metilfenil)-3-nitro-2-picolinas
 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-nitro-2-picolinas
 10
 6-(o-, m- y p-nitrofenil)-3-nitro-2-picolinas
 6-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-nitro-2-picolinas
 6-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)-3-nitro-2-picolinas,
 6-(o-, m- y p-metilfenil)-3-bromo-2-picolinas
 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-bromo-2-picolinas
 15
 6-(o-, m- y p-nitrofenil)-3-bromo-2-picolinas
 6-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-bromo-2-picolinas
 6-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)-3-bromo-2-picolinas.

EJEMPLO II-23-Amino-5-fenilpiridina

20

Empleando 400 mg de catalizador de paladio en carbón en 30 ml de etanol, se hidrogenan, a 40 psi (2,8 kg/cm²) y a la temperatura ambiente, 2,0 g (0,01 moles) de 3-nitro-5-fenilpiridina hasta que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno.

25

El catalizador se separa por filtración y el fil-

380931



1970

1 trado se evapora a vacío. El residuo se trata con 30 ml
de agua, se alcaliniza la mezcla con solución acuosa de
hidróxido sódico al 20 % y se extrae con tres porciones
de 25 ml de éter. Los extractos combinados se secan so-
5 bre sulfato sódico anhidro, se filtran y el filtrado se
evapora a sequedad en vacío dando 3-amino-5-fenilpiridi-
na.

10 Cuando en el ejemplo anterior se emplean las
2-aril-5-nitropiridinas, 5-aril-3-nitropiridinas o 6-aril-
3-nitro-2-picolinas del Ejemplo II-1 en lugar de 3-nitro-
5-fenilpiridina, se obtienen los correspondientes com-
puestos amínicos.

15 EJEMPLO II-3

5-Fenil-3-piridinol

Una solución enfriada con hielo de 4,8 g (0,028
moles) de 3-amino-5-fenilpiridina en 750 ml de ácido sul-
fúrico 1 N, se trata gota a gota con una solución de
20 2,0 g (0,029 moles) de nitrito sódico en 100 ml de agua
fría. Una vez completada la adición, la solución se ca-
lienta en un baño de vapor a unos 60° hasta que cesa el
desprendimiento de nitrógeno.

25 La mezcla se alcaliniza con solución acuosa diluí-
da de hidróxido sódico y se filtra. El filtrado se concen-

380931



JUN 1970

1 tra a vacío hasta unos 150 ml y se satura con dióxido
de carbono. Por dilución con etanol precipita la mayor
parte de las sales inorgánicas que se recogen por fil-
tración y se lavan a fondo con etanol. Por evaporación
5 del filtrado a vacío se obtiene 5-fenil-3-piridinol.

La 3-amino-5-fenilpiridina puede ser sustituida
en el Ejemplo anterior por cualquiera de las 5-amino-2-
10 arilpiridinas, 3-amino-5-arilpiridinas o 3-amino-6-aril-
2-picolinas de los Ejemplos II-2 y II-21 o por cualquie-
ra de las 3-amino-5-aril-2-cloropiridinas o 3-amino-6-
aril-2-cloropiridinas del Ejemplo II-22 y se obtienen los
correspondientes piridinoles.

15 EJEMPLO II-4

Acido 3-hidroxi-5-fenilnicotínico

Se calientan a 200°, durante 8 horas, 9,7 g (0,05
moles) de la sal sódica de 5-fenil-3-piridinol, perfecta-
mente seca, con dióxido de carbono seco a una presión de
20 1200-2000 psi (84-140 kg/cm²).

La mezcla se recoge en 50 ml de agua, se acidula
la solución con ácido clorhídrico concentrado, se filtra
para separar la materia carbonizada y el filtrado se neu-
traliza con bicarbonato sódico. El 5-fenil-3-piridinol
25 que no ha reaccionado se separa por filtración y el fil-

380931



1970

1 trado se acidula con ácido acético. Después de enfriar a fondo, el ácido 3-hidroxi-5-fenilpicolínico se recoge por filtración y se lava con agua.

5 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los 5-aril-3-piridinoles y los 6-aril-3-piridinoles del Ejemplo II-3 en lugar de 5-fenil-3-piridinol, se obtienen los correspondientes ácidos 5-aril-3-hidroxipicolínicos y ácidos 6-aril-3-hidroxipicolínicos, respectivamente. De esta forma se obtienen:

10 TABLA I

15 ácidos 5-(o-, m- y p-metilfenil)-3-hidroxipicolínicos
ácidos 5-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-hidroxipicolínicos
ácido 5-(3-carboxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(4-carboxi-3-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácidos 5-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínicos
ácidos 5-(o-, m- y p-trifluorometilfenil)-3-hidroxipicolínicos
20 ácidos 6-(o-, m- y p-metilfenil)-3-hidroxipicolínicos
ácidos 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-hidroxipicolínicos
ácido 6-(3-carboxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 6-(4-carboxi-3-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 6-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
25 ácidos 6-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínicos

380931



AN. 1970

EJEMPLO II-6

Acido 5-(p-fluorfenil-3-hidroxi)nicotínico

1
5
10
A. A una solución de 5,1 g (0,02 moles) de hidroclo-
ruro de 5-(p-fluorfenil)-3-hidroxi-2-hidroximetilpiridi-
na en 10 ml de agua, se añade lentamente una solución
de 2,6 g (0,045 moles) de hidróxido potásico y 50 mg
de yoduro potásico en 10 ml de agua; durante la adición,
la temperatura se mantiene por debajo de 30° mediante re-
frigeración externa. Después se agrega una solución de
3,0 ml (0,024 moles) de cloruro de bencilo en 30 ml de
metanol y la mezcla de reacción se agita a la temperatu-
ra ambiente en una vasija cerrada, durante 72 horas.

15
Las sales inorgánicas precipitadas se separan por
filtración y se lavan a fondo con metanol. El filtrado
y los líquidos de lavado combinados se concentran a va-
cío hasta que se ha separado la mayor parte del metanol.
Después de enfriar por completo, la 3-benciloxi-5-(p-
fluorfenil)-2-hidroxi-metilpiridina se recoge por filtra-
ción y se lava bien con agua fría.

20
25
Cuando en el ejemplo anterior se utilizan las
5- o 6-aryl-3-hidroxi-2-hidroxi-metilpiridinas del Ejem-
plo II-5 o las 6-aryl-3-hidroxi-2-picolinas del Ejemplo
II-3 en lugar de 5-(p-fluorfenil)-3-hidroxi-2-hidroxime-
tilpiridina, se obtienen los correspondientes 3-bencil-
oxi-derivados.

380931



JUN. 1970

1 B. Las 5- o 6-aril-3-benciloxi-2-hidroximetilpiri-
dinas o las 6-aril-3-benciloxi-2-picolinas del Ejem-
plo II-6 A se oxidan utilizando el procedimiento del
Ejemplo II-17. Se obtienen los correspondientes ácidos
5- o 6-aril-3-benciloxipicolínicos.

5 C. Una solución de 6,5 g (0,02 moles) de ácido
3-benciloxi-5-(p-fluorfenil)-picolínico en 200 ml de
etanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a la
presión atmosférica en presencia de 500 mg de cataliza-
10 dor de paladio al 5 % en carbón, hasta que se ha consu-
mido la cantidad calculada de hidrógeno.

El catalizador se separa por filtración y el fil-
trado se evapora a vacío. El residuo se recoge en un
exceso de solución acuosa de bicarbonato sódico, se fil-
15 tra la solución y el filtrado se acidula con ácido acé-
tico. Después de enfriar por completo, el ácido 5-(p-
fluorfenil)-3-hidroxipicolínico se recoge por filtración
y se lava con agua.

20 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
ácidos 5- o 6-aril-3-benciloxipicolínicos del Ejemplo
II-6 B en lugar del ácido 3-benciloxi-5-(p-fluorfenil)-
picolínico, se obtienen los correspondientes ácidos
5- ó 6-aril-3-hidroxipicolínicos. De esta forma se ob-
tienen:

25

380931



1970

TABLA I

1 ácidos 5-(o-, m- y p-carboxifenil)-3-hidroxicolinicos

ácidos 5-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-hidroxicolinicos

ácido 5-(3-carboxi-2-hidroxicifenil)-3-hidroxicolinico

5 ácido 5-(4-carboxi-3-hidroxicifenil)-3-hidroxicolinico

ácido 5-(3-carboxi-4-hidroxicifenil)-3-hidroxicolinico

ácidos 5-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-hidroxicolinicos

ácidos 5-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)-3-hidroxicolinicos

10 ácidos 6-(o-, m- y p-carboxifenil)-3-hidroxicolinicos

ácidos 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-hidroxicolinicos

ácido 6-(3-carboxi-2-hidroxicifenil)-3-hidroxicolinico

ácido 6-(4-carboxi-3-hidroxicifenil)-3-hidroxicolinico

ácido 6-(3-carboxi-4-hidroxicifenil)-3-hidroxicolinico

15 ácidos 6-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-hidroxicolinicos

ácidos 6-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)-3-hidroxicolinicos

ácidos 6-(o-, m- y p-hidroxicifenil)-3-hidroxicolinicos.

EJEMPLO II-7

20 Acidos 5- y 6-arilquinoleinicos

Los ácidos 5-arilquinoleinicos se obtienen por el procedimiento general de condensación de Farley y Eliel [preparado por C.P. Farley y E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. 78, 3477 (1956)] a partir de arilacetaldehidos (preparados según C.A., 52, 16412b) de la siguiente

25

380931



JUN. 1970

1 Tabla I, propionaldehído y amoníaco, seguido de oxida-
ción de las 5-aril-2-etil-3-metilpiridinas aisladas con
permanganato potásico, de acuerdo con el procedimiento
del Ejemplo I-17. Los productos obtenidos se encuentran
5 en la siguiente Tabla II.

TABLA I

fenilacetaldehído
o-metilfenilacetaldehído
p-terc-butilfenilacetaldehído
10 p-clorofenilacetaldehído
p-fluorfenilacetaldehído
2,3,4,5,6-pentafluorfenilacetaldehído
p-trifluormetilfenilacetaldehído
p-metoxifenilacetaldehído
15 3,4,5-trimetoxifenilacetaldehído
p-nitrofenilacetaldehído
 α -naftilacetaldehído

Empleando las acetofenonas de la Tabla I, Ejem-
20 plo. I-1, 2-metil-1-buten-3-ina y amoníaco [siguiendo el
procedimiento de I.L. Kotlyarevskii y E.D. Vasil'eva,
Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk, 1834 (1940)
C.A. 56: 11565b], seguido de oxidación de las 6-aril-
2,3-dimetilpiridinas aisladas de acuerdo con el Ejem-
25 plo I-17, se obtienen los ácidos 6-arilquinoleínicos.

380931



9 JUN. 1970

1 Los productos obtenidos se encuentran en la siguiente Tabla II.

TABLA II

- 5 ácido 5- y 6-fenilquinoleínico
ácido 5- y 6-(o-carboxifenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(p-carboxifenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(p-clorofenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(p-fluorfenil)quinoleínico
10 ácido 5- y 6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(p-trifluorometilfenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(p-metoxifenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(3,4,5-trimetoxifenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(p-nitrofenil)quinoleínico
ácido 5- y 6-(α -naftil)quinoleínico.

15 EJEMPLO II-8

5-(p-Clorofenil)quinoleinimida

A. La sal amónica de ácido 5-(p-clorofenil)quinoleínico se prepara disolviendo 2,1 g (0,0075 moles) del ácido en amoníaco acuoso y diluyendo la solución con etanol.

20 La sal se recoge por filtración, se seca y después se calienta lentamente hasta 140° con 10 ml de anhídrido acético.

25 El exceso de anhídrido acético se separa por evaporación a vacío y el residuo se tritura con agua caliente. Después de enfriar, se recoge la 5-(p-clorofenil)qui-

27473

380931



JUN. 1970

1 noleinimida por filtración y se lava a fondo con agua.
B. El ácido 5-(p-clorofenil)quinoleínico (5,6 g,
0,02 moles) se convierte en la imida siguiendo el pro-
cedimiento del Ejemplo I-11.

5

 Cuando en los procedimientos anteriores se uti-
lizan los ácidos 5- y 6-arilquinoleínicos del Ejem-
plo II-7 en lugar del ácido 5-(p-clorofenil)quinoleínico,
se obtienen las correspondientes 5- y 6-arilquinoleini-
midas, respectivamente.

10

EJEMPLO II-9

Acido 3-amino-5-(p-clorofenil)picolínico

 Las 5- y 6-arilquinoleinimidias de los Ejemplos II-8A
y II-8B se convierten en los correspondientes ácidos
3-amino-5- y 6-arilpicolínicos por el procedimiento del
Ejemplo I-14.

15

EJEMPLO II-10

Acido 5-(p-clorofenil)-3-hidroxipicolínico

 Los ácidos 3-amino-5- y 6-arilpicolínicos de los
Ejemplos II-9 y II-24 se convierten en los correspondien-
tes ácidos 5- y 6-aril-3-hidroxipicolínicos por el proce-
dimiento del Ejemplo I-15. Los productos obtenidos se en-
cuentran en la siguiente Tabla I.

25

380931



1970

1

TABLA I

5

10

15

20

25

- ácido 5- y 6-fenil-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(o-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(p-hidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(p-clorofenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-3-hidroxi-
picolínico
- ácido 5- y 6-(p-trifluorometilfenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(p-metoxifenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(p-nitrofenil)-3-hidroxipicolínico
- ácido 5- y 6-(α -naftil)-3-hidroxipicolínico

EJEMPLO II-11

2-Cloro-6-fenilnicotinato de etilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I-3, se tratan con oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fósforo, 10,8 g (0,05 moles) de ácido 2-hidroxi-6-fenilnicotínico [preparado por el procedimiento descrito en (a) C.A. 12: 1107, (b) C. Barat, J. Indian Chem. Soc. 8, 801 (1931), (c) A. Dornow y P. Karlson Ber., 73B, 542 (1940), (d) A. Dornow y E. Neuse, Chem. Ber., 84, 296, (1951)].

Después de separar el exceso de oxiclорuro de

380931



1970

1 fósforo, el residuo se enfría a 0° y se diluye lentamente con 25 ml de etanol absoluto enfriado con hielo. La solución se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente y después se vierte sobre unos 80 g de
5 hielo machacado. La mezcla se extrae repetidas veces con éter, los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan a vacío dando 2-cloro-6-fenilnicotinato de etilo.

10 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los ácidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos de los Ejemplos III-5, IV-3, IV-5 y IV-6 en lugar del ácido 2-hidroxi-6-fenilnicotínico, se obtienen los correspondientes ésteres etílicos de ácido 6-aril-2-cloronicotínico.

15 Cuando en el ejemplo anterior se utiliza el ácido 2-hidroxi-5-fenilnicotínico [preparado por M. Julia, H. Pinkas y J. Igolen, Bull. Soc. Chem. France, 2387 (1966)] o cualquiera de los ácidos 5-aril-2-hidroxinicotínicos de los Ejemplos III-5 y III-9 en lugar del ácido
20 2-hidroxi-6-fenilnicotínico, se obtiene el correspondiente éster etílico de ácido 5-aril-2-cloronicotínico.

25

380931



JUN 1970

1

EJEMPLO II-12

6-Fenilnicotinato de etilo

5

Los ésteres etílicos de los ácidos 5- y 6-aril-2-cloronicotínicos del Ejemplo II-11 se tratan por el procedimiento del Ejemplo I-4. Se obtienen los correspondientes ésteres etílicos de ácidos 5- y 6-arilnicotínicos.

EJEMPLO II-13

6-(p-Fluorfenil)nicotina

10

15

20

Se prepara una solución de p-fluorfenil-litio a partir de 1,4 g (0,20 átomos-gramo) de litio y 17,5 g (0,10 moles) de p-fluorbromobenceno en 180 ml de éter anhidro, bajo nitrógeno. A esta solución, se agrega gota a gota con agitación, una solución de 16,2 g (0,10 moles) de nicotina en 40 ml de éter anhidro, a una velocidad suficiente para mantener una suave ebullición del éter. Después se evapora el éter y se sustituye simultáneamente por 70 ml de tolueno seco. La temperatura se eleva a 110° y la mezcla se agita a dicha temperatura bajo nitrógeno durante 8 horas.

25

Se enfría la mezcla de reacción, se trata cuidadosamente con agua y se separa la capa toluénica. La fase acuosa se extrae repetidamente con éter, se combinan las fases orgánicas y se extraen con ácido clorhídrico

274143

380931



1970

1 al 10 %. Los extractos acuosos ácidos se alcalinizan
y se extraen con éter. Los extractos etéreos combina-
dos se secan sobre lentejas de hidróxido potásico y se
evaporan a vacío. El residuo se destila a vacío dando
5 una mezcla de 2- y 6-(p-fluorfenil)nicotina.

Los isómeros se separan por cromatografía prepa-
rativa en fase de vapor utilizando una columna prepara-
tiva de 0,5 pulgadas (1,27 cm) rellena con sílicona so-
bre celite y operada a 190°. La 6-(p-fluorfenil)nicotina
10 recogida es purificada de nuevo por bidestilación a vacío.

15 Cuando en el ejemplo anterior se utiliza 3-pico-
lina en lugar de nicotina, se obtiene 6-(p-fluorfenil)-
3-picolina.

En lugar del p-fluorfenil-litio del ejemplo ante-
rior, se pueden emplear otros compuestos de aril-litio.
Se obtienen las correspondientes 6-arilnicotinas o 6-aril-
3-picolinas.

20 Las 5-aril-3-picolinas se preparan por el procedi-
miento del Ejemplo II-1. También se aíslan por cromatogra-
fía entre los productos de la condensación de arilacetal-
dehídos con propionaldehído y amoníaco [siguiendo el pro-
cedimiento de C.P. Farley y E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc.,
25 78, 3477 (1956)] (véase Ejemplo II-7).

380931



1970

1
EJEMPLO II-14

Acido 6-(p-fluorfenil)nicotínico

5 Las 6-arilnicotinas o 6-aril-3-picolinas del Ejemplo II-13 y las 5-aril-3-picolinas de los Ejemplos II-1 y II-13; se oxidan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I-17. Se obtienen los correspondientes ácidos 6-arilnicotínicos y 5-arilnicotínicos, respectivamente.

10 EJEMPLO II-15

6-(p-Fluorfenil)nicotinato de etilo

15 Una solución de 4,3 g (0,02 moles) de ácido 6-(p-fluorfenil)nicotínico en 9,2 g (11,7 ml, 0,20 moles) de etanol absoluto, se trata lentamente, con agitación, con 0,8 ml de ácido sulfúrico concentrado y después se calienta a reflujo durante 8 horas.

20 El exceso de etanol se separa por evaporación a vacío y el residuo se trata, con agitación, con 35 ml de agua de hielo. La mezcla se extrae con tres porciones de 25 ml de éter y los extractos etéreos combinados se lavan con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se evaporan a vacío dando 6-(p-fluorfenil)nicotinato de etilo.

25

380931



JUN 1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
ácidos 5- y 6-arilnicotínicos de los Ejemplos II-14 y
II-18 en lugar del ácido 6-(p-fluorfenil)nicotínico, se
obtienen los correspondientes ésteres etílicos.

5 EJEMPLO II-16

Oxima de 5-(p-clorobenzoil)-2-(p-clorofenil)piridina

En solución acuosa y a 0°, se descomponen 20,4 g
(0,10 moles) de la sal sódica de p-clorobenzoilacetal-
dehído mediante la adición, con agitación, de ácido acé-
10 tico en éter. La fase etérea fría se separa y se trata
gradualmente con una solución saturada de 6,2 g (0,08 mo-
les) de acetato amónico en ácido acético, enfriada con
hielo. La mezcla se deja calentar hasta la temperatura
ambiente, se mantiene durante 3 días, se filtra y el fil-
15 trado se evapora a vacío.

El residuo se recoge en 30 ml de solución acuosa
al 10 % de hidróxido sódico, agregando etanol suficiente
para formar una solución transparente. La solución se
agrega a otra solución de 6,9 g (0,10 moles) de hidroclo-
20 ruro de hidroxilamina en 40 ml de agua y la mezcla se ca-
lienta en baño de vapor durante 2,5 horas. Después de en-
friar por completo, la oxima de 5-(p-clorobenzoil)-2-
(p-clorofenil)piridina se recoge por filtración y se la-
va con agua fría.

25

380931



JUN 1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se sustituye el
p-clorobenzoilacetaldehído por otras hidroximetilen-
acetofenonas, como las de la siguiente Tabla I, se ob-
tienen las correspondientes oximas de 5-aroil-2-arilpi-
5 ridina.

TABLA I

o-, m- y p-fluorbenzoilacetaldehído
o-, m- y p-metoxibenzoilacetaldehído ..
3,4-dimetoxibenzoilacetaldehído
10 o-, m- y p-metilbenzoilacetaldehído
2,4-dimetilbenzoilacetaldehído
2,6-dimetilbenzoilacetaldehído
o-, m- y p-trifluormetilbenzoilacetaldehído
o-, m- y p-nitrobenzoilacetaldehído.

EJEMPLO II-17

N-(p-clorofenil)-6-(p-clorofenil)nicotinamida:

15 Se calientan juntos en un baño de vapor, hasta que
cede el desprendimiento de cloruro de hidrógeno, 5,1 g
(0,015 moles), de oxima de 5-(p-clorobenzoil)-2-(p-cloro-
20 fénil)piridina y 5,2 g (0,025 moles) de pentacloruro de
fósforo. Se continúa calentando durante 15 minutos más y
después la mezcla se enfría y se trata con hielo. La
N-(p-clorofenil)-6-(p-clorofenil)nicotinamida se recoge
por filtración y se lava a fondo con agua fría.

25

380931



JUN. 1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan las
oximas de 5-aroil-2-arilpiridina del Ejemplo II-16 en
lugar de la oxima de 5-(p-clorobenzoil)-2-(p-clorofenil)-
piridina, se obtienen las correspondientes N-aril-6-aril-
5 nicotinamidas.

EJEMPLO II-18

Acido 6-(p-clorofenil)nicotínico

Se tratan 5,1 g (0,015 moles) de N-(p-clorofenil)-
6-(p-clorofenil)nicotinamida con 15 ml de ácido clorhí-
10 drico concentrado y la mezcla se calienta a reflujo du-
rante 4 horas.

El disolvente se evapora a vacío y el residuo se
trata con un ligero exceso de solución acuosa de hidró-
xido sódico al 10 %. La mezcla alcalina se extrae a fon-
do con cloruro de metileno y se desprecian los extractos.
15 La fase acuosa se vuelve ligeramente ácida con ácido acé-
tico y se enfría. El ácido 6-(p-clorofenil)nicotínico se
recoge por filtración y se lava a fondo con agua fría.

20 Cuando en el ejemplo anterior se emplean las
N-aril-6-arilnicotinamidas del Ejemplo II-17 en lugar
de la N-(p-clorofenil)-6-(p-clorofenil)nicotinamida, se
obtienen los correspondientes ácidos 6-arilnicotínicos.

25

380931



JUN 1970

1 EJEMPLO II-19

6-(p-Fluorfenil)-2-metilnicotinato de etilo

5 Se calienta a reflujo durante 8 horas una solución de 11,1 g (0,06 moles) de 3-cloro-4'-fluoracrilofenona [que se prepara a partir de cloruro de p-fluorbenzoilo por el procedimiento de Klimko et al, Zhur. Obsheci Khim., 27, 370 (1957)] y 15,5 g (0,12 moles) de β -aminocrotonato de etilo en benceno seco.

10 El disolvente se separa por evaporación a vacío y el residuo se destila fraccionadamente a vacío dando 6-(p-fluorfenil)-2-metilnicotinato de etilo.

15 En lugar de la 3-cloro-4'-fluoracrilofenona del ejemplo anterior, pueden emplearse otras 3-cloroacrilofenonas obteniéndose los correspondientes ésteres etílicos de ácidos 6-aril-2-metilnicotínicos.

EJEMPLO II-20

6-(p-Fluorfenil)nicotinamida

20 Una solución de 4,9 g (0,02 moles) de 6-(p-fluorfenil)nicotinato de etilo en 50 ml de metanol se satura con amoniaco a 0° y se mantiene a 0-5° durante 3 días. La 6-(p-fluorfenil)nicotinamida se recoge por filtración y se lava a fondo con agua fría.

25 Los ésteres etílicos de los ácidos 5- y 6-aril-

074173

380931



JUN. 1970

1 nicotínicos de los Ejemplos II-12 y II-15 o los ésteres
 etílicos de ácidos 6-aril-2-metilnicotínicos del Ejem-
 plo II-19 pueden ser utilizados en lugar del 6-(p-fluor-
 5 fenil)nicotinato de etilo en el ejemplo anterior; se ob-
 tienen las amidas correspondientes.

EJEMPLO II-21

5-Amino-2-(p-fluorfenil)piridina

10 A una solución agitada de 3,5 g (0,022 moles) de
 bromo y 4,5 g (0,08 moles) de hidróxido potásico en 25 ml
 de agua, a 0°, se agregan 4,3 g (0,020 moles) de 6-(p-
 fluorfenil)nicotinamida finamente pulverizada. Transcu-
 rridos 15 minutos, la mezcla se calienta a 70-80° y se
 mantiene a dicha temperatura durante 1 hora.

15 Se enfría la mezcla y se extrae con tres porciones
 de 25 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con
 agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se fil-
 tran y se tratan con cloruro de hidrógeno gaseoso para
 precipitar el producto en forma de su hidrocioruro. El
 hidrocioruro de 5-amino-2-(p-fluorfenil)piridina se reco-
 20 ge por filtración, se lava con éter y se recristaliza en
 alcohol/éter.

25 La base libre se regenera disolviendo el hidro-
 cloruro en agua, alcalinizando la solución con amoniaco
 y extrayendo la mezcla repetidas veces con éter. Por eva-
 poración de los extractos combinados, secos y filtrados,

380931



JUN 1970

1 se obtiene 5-amino-2-(p-fluorfenil)piridina.

5 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan las 5- y 6-arilnicotinamidas o las 6-aril-2-metilnicotinamidas del Ejemplo II-20 en lugar de la 6-(p-fluorfenil)-nicotinamida, se obtienen las correspondientes 3-amino-5-arilpiridinas, 5-amino-2-arilpiridinas o 3-amino-6-aril-2-picolinas, respectivamente.

EJEMPLO II-22

3-Amino-2-cloro-6-fenilpiridina

10

Se tratan 10,8 g (0,050 moles) de ácido 2-hidroxi-6-fenilnicotínico [preparado por el procedimiento descrito en (a) C.A. 12:1107, (b) C. Barat, J. Indian Chem. Soc., 8, 801 (1931), (c) A. Dornow y P. Karlson, Ber., 73B, 542 (1940), (d) A. Dornow y E. Neuse, Chem. Ber., 84, 296 (1951)] con oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fósforo, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I-3.

15

20

Después de separar el exceso de oxiclорuro de fósforo, el residuo se recoge en 60 ml de benceno seco y a la solución resultante se agregan 3,6 g (0,055 moles) de azida sódica recién activada. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas con exclusión de la humedad.

25

La mezcla enfriada se filtra para separar la materia inorgánica, se lava la torta del filtro con una

380931



JUN. 1970

1 pequeña cantidad de benceno y el filtrado y los líqui-
dos de lavado combinados se tratan con 30 ml de ácido
clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta a re-
flujo durante 3 horas, se enfría y se separan las capas.
5 La fase acuosa ácida se alcaliniza mediante la adición
de amoniaco y se extrae repetidamente con éter. Los ex-
tractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan
sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan
a vacío dando 3-amino-2-cloro-6-fenilpiridina.

10

 Cuando en el ejemplo anterior se emplean los
ácidos 5-aril-2-hidroxinicotínicos de los Ejemplos III-5
y III-9 o cualquiera de los ácidos 6-aril-2-hidroxinico-
tínicos de los Ejemplos III-5, IV-3, IV-5 y IV-6 en lu-
15 gar del ácido 2-hidroxí-6-fenilnicotínico, se obtiene
la correspondiente 3-amino-5- o 6-aril-2-cloropiridina.

EJEMPLO II-23

2-Ciano-6-(p-fluorfenil)-3-piridinol

20 Se agita a reflujo, durante 15 horas, una mezcla
de 4,5 g (0,02 moles) de 2-cloro-6-(p-fluorfenil)-3-pi-
ridinol, 5,4 g (0,06 moles) de cianuro cuproso y 120 ml
de p-xileno.

25 Después de enfriar por completo, el sólido precipi-
tado se recoge por filtración y se seca. El sólido se
extrae repetidas veces con porciones de 50 ml de etanol

380931



JUN. 1970

1 a ebullición, los extractos alcohólicos combinados se
filtran en caliente y se evaporan a vacío dando 2-ciano-
6-(p-fluorfenil)-3-piridinol.

5 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
5- y 6-aril-2-cloro-3-piridinoles del Ejemplo II-3 o las
3-amino-5- y 6-aril-2-cloropiridinas del Ejemplo II-22
en lugar del 2-cloro-6-(p-fluorfenil)-3-piridinol, se ob-
tienen los correspondientes 5- y 6-aril-2-ciano-3-piri-
10 dinoles o las 3-amino-5- y 6-aril-2-cianopiridinas, res-
pectivamente.

EJEMPLO II-24

Acido 6-(p-Fluorfenil)-3-hidroxipicolínico

15 Se calientan a reflujo 2,1 g (0,01 moles) de 2-cia-
no-6-(p-fluorfenil)-3-piridinol con 30 ml de solución
acuosa al 10 % de hidróxido potásico, durante 3,5 horas.
La mezcla se enfría, se filtra y se acidula con ácido
acético. Después de enfriar por completo, el ácido 6-(p-
fluorfenil)-3-hidroxipicolínico se recoge por filtración
20 y se lava con agua fría, p.f. 161-163°C.

25 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
5- y 6-aril-2-ciano-3-piridinoles del Ejemplo II-23 en
lugar de 2-ciano-6-(p-fluorfenil)-3-piridinol, se ob-
tienen los correspondientes ácidos 5- y 6-aril-3-hidroxip-

380931



JUN 1970

1 picolínicos.

5 Cuando se utilizan las 3-amino-5- y 6-aryl-2-cia-
nopyridinas del Ejemplo II-23, se obtienen los corres-
pondientes ácidos 3-amino-5- y 6-arylpicolínicos; estos
últimos son tratados a continuación según el procedimien
to del Ejemplo II-10 para dar los correspondientes áci-
dos 5- y 6-aryl-3-hidroxipicolínicos. La siguiente Ta-
bla I muestra los ácidos 5-aryl-3-hidroxipicolínicos ob-
tenidos.

10

TABLA I

ácido 5-fenil-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(p-clorofenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(p-bromofenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(o-metilfenil)-3-hidroxipicolínico
15 ácido 5-(3,6-dimetilfenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(3,4-dihidroxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(2,6-dimetoxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(2-metil-4-metoxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(p-nitrofenil)-3-hidroxipicolínico
20 ácido 5-(p-trifluormetilfenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(p-dimetilaminofenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(β -naftil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(p-mercaptofenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 5-(p-metilsulfonilfenil)-3-hidroxipicolínico
25 ácido 5-(p-benzoilaminofenil)-3-hidroxipicolínico

380931



JUN. 1970

TABLA I (continuación)

- 1
- ácido 5-(p-fluorfenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(o-bromofenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(p-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- 5 ácido 5-(2,3-dimetilfenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(p-metilfenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(p-metoxifenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(p-metiltiofenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- 10 ácido 5-(o-metilfenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(p-etilfenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(o-metoxifenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(p-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- 15 ácido 5-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-4-metilpicolínico
- ácido 5-fenil-3-hidroxi-4-etilpicolínico
- ácido 5-(p-clorofenil)-3-hidroxi-4-etilpicolínico
- ácido 5-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-4-etilpicolínico
- 20 ácido 5-(p-metoxifenil)-3-hidroxi-4-etilpicolínico
- ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-4-etilpicolínico
- ácido 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-hidroxi-4-etilpicolínico.

EJEMPLO II-25

α -Úreido-2-[5-(p-clorofenil)furan]acetoniitrilo

25 Una mezcla de 11,9 g (0,055 moles) de 5-(p-clorofenil)furfural [preparado por el procedimiento descrito



1 por R. Oda, Mem. Fac. Eng. Kyoto Univ. 14, 195 (1952).
C.A. 48: 1935f] y 3,6 g (0,061 moles) de ácido acético
se agrega lentamente, con agitación, a una solución en-
5 friada con hielo de 4,0 g (0,061 moles) de cianuro po-
tásico en 15 ml de agua y 18 ml de etanol. Cuando la
adición es completa (al cabo de unos 75 minutos), la
mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 10°.

La mezcla se extrae repetidamente con éter y los
extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico
anhidro, se filtran y se evaporan a vacío.

10 La cianohidrina cruda residual se trata con 4,9 g
(0,081 moles) de urea y 0,23 ml de ácido fórmico y la
mezcla se calienta a 100° con agitación durante 20 minu-
tos. Después la mezcla se extrae repetidas veces con
15 agua hirviendo y los extractos combinados se filtran en
caliente y se enfrían por completo. El α -ureido-2-[5-(p-
clorofenil)furan]acetonitrilo se recoge por filtración y
se lava con agua fría.

20 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan otros
4- y 5-arilfurfurales en lugar de 5-(p-clorofenil)fur-
fural, se obtienen los correspondientes α -ureido-2-(4-
y 5-arilfuran)acetonitrilos.

25

380931



JUN 1970

EJEMPLO II-26

Acido 6-(p-clorofenil)-3-hidroxicolinico

Una solución de 2,0 g (0,028 moles) de cloro en 325 ml de agua se agrega gota a gota a una suspensión agitada de 5,0 g (0,018 moles) de α -ureido-2-[5-(p-clorofenil)furan]acetonitrilo en 225 ml de ácido clorhídrico 6 N a 0°. Cuando la adición es completa (al cabo de unos 10 minutos), la mezcla se agita a 0-5° durante 30 minutos y después se calienta lentamente durante unos 20 minutos hasta 85°. La mezcla se enfría rápidamente en un baño de hielo y el pH se ajusta a 6 aproximadamente con solución acuosa de hidróxido sódico al 40 %. La mezcla se extrae con éter de forma continua durante la noche, el extracto se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a vacío dando una mezcla constituida por 6-(p-clorofenil)-3-hidroxicolinamida y 6-(p-clorofenil)-3-hidroxicolinonitrilo.

La mezcla es hidrolizada con ácido clorhídrico concentrado siguiendo el procedimiento del Ejemplo II-18 para dar ácido 6-(p-clorofenil)-3-hidroxicolinico.

Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los α -ureido-2-(4- y 5-arilfuran)acetonitrilos del Ejemplo II-25 en lugar de α -ureido-2-[5-(p-clorofenil)furan]-acetonitrilo, se obtienen los correspondientes ácidos

380931



1970

1

5- y 6-aril-3-hidroxipicolínicos.

EJEMPLO II-27

Acido 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínico

5

La 3-bromo-6-(p-fluorfenil)-2-picolina o cualquiera de las 6-aril-3-bromo-2-picolinas del Ejemplo II-1 es oxidada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I-17 y el ácido 6-aril-3-bromopicolínico aislado es tratado a continuación por el procedimiento del Ejemplo I-19 para dar los ácidos 6-aril-3-hidroxipicolínicos de la siguiente Tabla I.

10

TABLA I

15

ácido 6-(o-, m- y p-carboxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 6-(o-, m- y p-nitrofenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 6-(o-, m- y p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínico
ácido 6-(o-, m- y p-trifluorometilfenil)-3-hidroxipicolínico.

EJEMPLO III - Acidos 5-aril-2-hidroxinicotínicos

EJEMPLO III-1

20

3-Dimetilamino-2-(p-fluorfenil)acroleína

25

Se agitan 69,0 g (0,45 moles) de oxiclорuro de fósforo recién destilado mientras se añaden gota a gota 40,5 g (0,55 moles) de dimetilformamida, a una velocidad tal que la temperatura no pasa de 30°. A continuación se agrega gota a gota, a lo largo de 1 hora, una solución

380931



1970

1 de 23,1 g (0,15 moles) de ácido p-fluorfenilacético en
14,6 g (0,20 moles) de dimetilformamida.

Una vez completada la adición, la mezcla de reac-
ción se calienta lentamente a 70-75° y después se mantie-
5 ne la temperatura durante 16 horas.

La mezcla se vierte sobre unos 500 g de hielo ma-
chacado y se alcaliniza mediante la adición gradual de
alrededor de 200 g de carbonato potásico pulverizado. Se
agregan 100 ml de benceno y la mezcla se calienta a 70-
10 75°, con agitación, durante 12 horas.

Después de enfriar, se separan las capas y la
capa acuosa se extrae a fondo con benceno limpio. Las
capas bencénicas combinadas se lavan con agua, se secan
sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se evaporan.
15 Por destilación del residuo a vacío se obtiene 3-dimetil-
amino-2-(p-fluorfenil)acroleína.

Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
ácidos arilacéticos de la siguiente Tabla I en lugar del
20 ácido p-fluorfenilacético, se obtienen las correspon-
dientes 2-aril-3-dimetilaminoacroleínas de la Tabla II.

25

380931



JUN. 1970

1

TABLA I

	ácido fenilacético
	ácido p-clorofenilacético
	ácido p-bromofenilacético
5	ácido o-metilfenilacético
	ácido 2,5-dimetilfenilacético
	ácido 3,4-dihidroxifenilacético
	ácido 2,6-dimetoxifenilacético
	ácido 2-metil-4-metoxifenilacético
10	ácido p-nitrofenilacético
	ácido p-trifluorometilfenilacético
	ácido p-dimetilaminofenilacético
	ácido β -naftilacético,
	ácido estirilacético
15	ácido p-mercaptofenilacético
	ácido p-metilsulfonilfenilacético
	ácido p-benzoilaminofenilacético.

TABLA II

	3-dimetilamino-2-fenilacroleina
20	3-dimetilamino-2-(p-clorofenil)acroleina
	3-dimetilamino-2-(p-bromofenil)acroleina
	3-dimetilamino-2-(o-metilfenil)acroleina
	3-dimetilamino-2-(2,5-dimetilfenil)acroleina
	3-dimetilamino-2-(3,4-dihidroxifenil)acroleina
25	3-dimetilamino-2-(2,6-dimetoxifenil)acroleina

380931



JUN. 1970

1 TABLA II (continuación)

3-dimetilamino-2-(2-metil-4-metoxifenil)acroleina

3-dimetilamino-2-(p-nitrofenil)acroleina

3-dimetilamino-2-(p-trifluormetilfenil)acroleina

5 3-dimetilamino-2-(p-dimetilaminofenil)acroleina

3-dimetilamino-2-(β -naftil)acroleina

3-dimetilamino-2-(estiril)acroleina

3-dimetilamino-2-(p-mercaptofenil)acroleina

3-dimetilamino-2-(p-metilsulfonilfenil)acroleina

10 3-dimetilamino-2-(p-benzoilaminofenil)acroleina.

EJEMPLO III-2

5-(p-Fluorfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

A una solución metanólica de metóxido sódico, recién preparado a partir de 6,9 g (0,30 átomos-gramo) de sodio y 150 ml de metanol anhidro, se agregan rápidamente 29,0 g (0,15 moles) de 3-dimetilamino-2-(p-fluorfenil)acroleina y 12,8 g (0,15 moles) de cianoacetamida. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas.

20 Después de enfriar por completo, el precipitado se recoge por filtración, se lava con metanol frío y a continuación se disuelve de nuevo en 100 ml de agua. Por acidulación de la solución acuosa con ácido clorhídrico 2 N y completo enfriamiento se obtiene 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo. El producto se recoge por fil-

25



1 tración y se lava a fondo con agua fría.

5 Cuando la 3-dimetilamino-2-(p-fluorfenil)acroleina es sustituida en el ejemplo anterior por cualquiera de las 2-aril-3-dimetilaminoacroleinas de la Tabla II, Ejemplo III-1, se obtienen los correspondientes 5-aril-2-hidroxinicotinonitrilos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

10 5-fenil-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-clorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-bromofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(o-metilfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
15 5-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(2,6-dimetoxifenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(2-metil-4-metoxifenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-nitrofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-trifluormetilfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-dimetilaminofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
20 5-(β -naftil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(ϵ stiril)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-mercaptofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-metilsulfonilfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo
5-(p-benzoilaminofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo.

25

380931



1970

EJEMPLO III-3

2-(p-Fluorfenil)acetoacetaldehido

1 Se pulveriza finamente metóxido sódico seco, re-
cién preparado a partir de 6,9 g (0,30 átomos-gramo) de
5 sodio y se suspende en 100 ml de éter anhidro. La sus-
pensión se agita fuertemente y se enfría en un baño de
hielo, mientras se añade una solución de 42,6 g (0,28 mo-
les) de p-fluorfenilacetona [preparada por el procedimien-
to indicado en C.A. 54: 4492f] y 29,6 g (0,40 moles) de
10 formiato de etilo en 50 ml de éter anhidro. Se prosigue
la agitación y la refrigeración hasta que se ha disuelto
el metóxido sódico y después la solución se deja en repo-
so, con exclusión de la humedad, durante toda la noche a
la temperatura ambiente.

15 Se agregan 150 ml de agua, se sacude fuertemente
la mezcla y se separan las capas. La fase acuosa se lava
con éter, se acidula con ácido clorhídrico diluido y se
extrae repetidas veces con éter limpio. Los extractos com-
binados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se fil-
20 tran y se evaporan a vacío dando 2-(p-fluorfenil)aceto-
acetaldehido.

25 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan las
siguientes 1-aril-2-propanonas de la Tabla I en lugar de
la p-fluorfenilacetona, se obtienen los correspondientes

380931



9 JUN. 1970

1 2-arilacetoacetaldehidos de la siguiente Tabla II.

TABLA I

- o-hidroxibencil-metil-cetona
2,3,6-trihidroxibencil-cetona
5 2,4-dimetil-6-hidroxibencil-cetona
o-metilbencil-cetona
2,5-dimetilbencil-cetona
p-metoxibencil-cetona
3,4-dimetoxibencil-cetona
10 3-metil-4-metoxibencil-cetona
p-clorobencil-cetona
3,4-diclorobencil-cetona
3-cloro-4-metoxibencil-cetona
p-bromobencil-cetona
15 p-trifluormetilbencil-cetona
p-trifluormetil-2-nitrobencil-cetona
p-aminobencil-cetona
p-dimetilaminobencil-cetona
o-nitrobencil-cetona
20 2,6-dinitrobencil-cetona.

TABLA II

- 2-(o-hidroxifenil)acetoacetaldehido
2-(2,3,6-trihidroxifenil)acetoacetaldehido
2-(2,4-dimetil-6-hidroxifenil)acetoacetaldehido
25 2-(o-metilfenil)acetoacetaldehido

380931



JUN 1970

1

TABLA II (continuación)

- 2-(2,5-dimetilfenil)acetoacetaldehido
2-(p-metoxifenil)acetoacetaldehido
2-(3,4-dimetoxifenil)acetoacetaldehido
5 2-(3-metil-4-metoxifenil)acetoacetaldehido
2-(p-clorofenil)acetoacetaldehido
2-(3,4-diclorofenil)acetoacetaldehido
2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetoacetaldehido
2-(p-bromofenil)acetoacetaldehido
10 2-(p-trifluormetil)acetoacetaldehido
2-(p-trifluormetil-2-nitrofenil)acetoacetaldehido
2-(p-aminofenil)acetoacetaldehido
2-(p-dimetilaminofenil)acetoacetaldehido
2-(o-nitrofenil)acetoacetaldehido
15 2-(2,6-dinitrofenil)acetoacetaldehido.

EJEMPLO III-4

5-(p-Fluorfenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo

A una solución bien agitada de 39,6 g (0,22 moles de 2-(p-fluorfenil)acetoacetaldehido en 175 ml de metanol, se añaden gradualmente 24,9 g (0,22 moles) de cianoacetato de etilo, seguido de una solución de 21 ml de piperidina en 35 ml de metanol; la adición de las sustancias reaccionantes se efectúa a una velocidad tal que la temperatura no pase de 40°. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos.

25

374173

380931



JUN 1970

1 Después de enfriar, la mezcla se trata gradual-
zmente con 42 ml de ácido acético, se concentra hasta
aproximadamente los dos tercios de su volumen inicial por
evaporación a vacío y se enfría por completo. El 5-(p-
5 fluorfenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo se re-
coge por filtración y se lava con una pequeña cantidad
de metanol frío. Por concentración del líquido madre se
obtiene nuevo producto adicional.

10 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
2-arylacetoacetaldehidos de la Tabla II, Ejemplo III-3,
en lugar de 2-(p-fluorfenil)acetoacetaldehido, se obtie-
nen los correspondientes ésteres metílicos de ácido 5-
15 aril-2-hidroxi-6-metilnicotínico de la siguiente Ta-
bla I.

TABLA I

5-(o-hidroxifenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
5-(2,3,6-trihidroxifenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato
de metilo
20 5-(2,4-dimetil-6-hidroxifenil)-2-hidroxi-6-metilnicoti-
nato de metilo
5-(o-metilfenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
5-(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de me-
tilo
25 5-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo

380931



JUN 1970

TABLA I (continuación)

- 1
- 5--(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5
- 5--(3-metil-4-metoxifenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(p-clorofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(3-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 10
- 5--(p-bromofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(p-trifluormetil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(p-trifluormetil-2-nitrofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(p-aminofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 15
- 5--(p-dimetilaminofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(o-nitrofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo
- 5--(2,6-dinitrofenil)-2-hidroxi-6-metilnicotinato de metilo.

20

El cianoacetato de etilo puede ser sustituido en el ejemplo anterior por cianoacetamida; de esta forma se obtienen los correspondientes 5-aril-2-hidroxi-6-metilnicotinonitrilos.

25

380931



JUN. 1970

1

EJEMPLO III-5

Acido 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotínico

5

Se calienta a reflujo durante 3 horas, una mezcla de 21,4 g (0,10 moles) de 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se deja enfriar la solución y después se vierte sobre unos 500 g de hielo machacado. Se recoge por filtración ácido 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotínico, que se lava a fondo con agua fría.

10

Quando en el ejemplo anterior se utilizan los 5-aril-2-hidroxinicotinonitrilos de la Tabla I, Ejemplo III-2, en lugar de 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo, se obtienen los correspondientes ácidos 5-aril-2-hidroxinicotínicos de la siguiente Tabla I.

15

TABLA I

20

25

- ácido 5-fenil-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(p-clorofenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(p-bromofenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(o-metilfenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(2,6-dimetoxifenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(2-metil-4-metoxifenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(p-nitrofenil)-2-hidroxinicotínico

380931



9 JUN 1970

TABLA I (continuación)

1 ácido 5-(p-trifluorometilfenil)-2-hidroxinicotínico

ácido 5-(p-dimetilaminofenil)-2-hidroxinicotínico

ácido 5-(β -naftil)-2-hidroxinicotínico

5 ácido 5-(estiril)-2-hidroxinicotínico

ácido 5-(p-mercaptofenil)-2-hidroxinicotínico

ácido 5-(p-metilsulfonilfenil)-2-hidroxinicotínico

ácido 5-(p-aminofenil)-2-hidroxinicotínico.

10 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los ésteres metílicos de los ácidos 5-aril-2-hidroxi-6-metilnicotínicos o los 5-aril-2-hidroxi-6-metilnicotinonitrilos del Ejemplo III-4 en lugar de 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo, se obtienen los correspondientes
15 ácidos 5-aril-2-hidroxi-6-metilnicotínicos.

20 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los 6-aril-2-hidroxinicotinonitrilos o los ésteres etílicos de los ácidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos del Ejemplo IV-1 en lugar de 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotinonitrilo, se obtienen los correspondientes ácidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos de la siguiente Tabla II.

25

380931



JUN 1970

TABLA II

- 1
- ácidos 6-(o-, m- y p-fluorfenil)-2-hidroxinicotínicos
- ácidos 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-2-hidroxinicotínicos
- ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxinicotínico
- 5
- ácidos 6-(o-, m- y p-metilfenil)-2-hidroxinicotínicos
- ácido 6-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(2,6-dimetilfenil)-2-hidroxinicotínico
- ácidos 6-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)-2-hidroxinicotí-
nicos
- 10
- ácidos 6-(o-, m- y p-nitrofenil)-2-hidroxinicotínicos
- ácido 6-fenil-5-metil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(p-metilfenil)-5-metil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(2-metiltio-5-metilfenil)-5-metil-2-hidroxinico-
tínico
- 15
- ácido 6-(o-metoxifenil)-5-metil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(p-metoxifenil)-5-metil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(2,6-dimetoxifenil)-5-metil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-fenil-5-etil-2-hidroxinicotínico
- 20
- ácido 6-(p-metilfenil)-5-etil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(p-metoxifenil)-5-etil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(o-nitrofenil)-5-etil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(m-nitrofenil)-5-etil-2-hidroxinicotínico
- ácido 6-(p-nitrofenil)-5-etil-2-hidroxinicotínico
- 25
- ácido 6-(p-bromofenil)-5-etil-2-hidroxinicotínico

380931



MAY 1970

1 TABLA II (continuación)

ácido 6-(p-clorofenil)-5-etil-2-hidroxicinotínico
ácido 6-(p-fluorfenil)-5-etil-2-hidroxicinotínico
ácido 6-(p-vinilfenil)-5-etil-2-hidroxicinotínico
5 ácido 6-(p-propoxifenil)-5-etil-2-hidroxicinotínico
ácido 6-fenil-4-etil-2-hidroxicinotínico
ácido 6-(p-clorofenil)-4-metil-2-hidroxicinotínico.

10 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los ésteres etílicos de los ácidos 2-amino-6-arilnicotínicos o las 2-amino-6-arilnicotinamidas del Ejemplo IV-2 en lugar de 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxicinotilonitrilo, se obtienen los correspondientes hidroclozuros de ácidos 2-amino-6-arilnicotínicos.

15 EJEMPLO III-6

6-Amino-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo

20 A una solución de etóxido sódico, obtenida a partir de 2,3 g (0,10 átomos-gramo) de sodio, en 200 ml de etanol absoluto se añaden sucesivamente 8,4 g (0,10 moles) de cianoacetamida y 23,3 g (0,10 moles) de α -(p-fluorfenil)- β -isobutoxicrotononitrilo [preparado por el procedimiento descrito en B.H. Chase y J. Walker, J. Chem. Soc., 3518 (1953)] y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas.

25 Después de enfriar, la mezcla se diluye con una cantidad equivalente de agua y se extrae a fondo con éter.

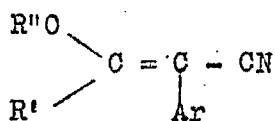
380931



UN. 1970

1 La fase acuosa se acidula con ácido acético y se enfría.
 El 6-amino-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotino-
 nitrilo se recoge por filtración y se lava con agua fría.

5 Cuando el α -(p-fluorfenil)- β -isobutoxicrotononitrilo se sustituye en el ejemplo anterior por otros derivados de acrilonitrilo de fórmula general



10 (donde R'' es metilo o isobutilo y R' y Ar son los definidos anteriormente), preparados a partir de los α -acil-
 arilacetoneitrilos de la Tabla I dada a continuación, siguiendo el método de B.H. Chase y J. Walker, J. Chem. Soc. 3518 (1953) y P.B. Russell y G.H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc., 73, 3767 (1951), se obtienen los correspondientes 6-amino-5-aril-2-hidroxi-4-(R'-sustituídos)nicotinonitrilos de la siguiente Tabla II.

TABLA I

20 2-(o-bromofenil)-cianoacetaldehido
 2-(p-clorofenil)cianoacetaldehido
 2-(2,3-dimetilfenil)cianoacetaldehido
 2-(p-metilfenil)cianoacetaldehido
 2-(p-metoxifenil)cianoacetaldehido
 25 2-(p-metiltiofenil)cianoacetaldehido

380931



MAY 1970

1

TABLA I (continuación)

- 2--(3,4-dimetoxifenil)cianoacetaldehido
2--(o-metilfenil)acetoacetoneitrilo
2--(p-etilfenil)acetoacetoneitrilo
5 2--(o-metoxifenil)acetoacetoneitrilo
2--(3,4-dimetoxifenil)acetoacetoneitrilo
2--(p-clorofenil)acetoacetoneitrilo
2--(3,4-diclorofenil)acetoacetoneitrilo
2--(3-cloro-4-metoxifenil)acetoacetoneitrilo
10 2--fenil-3-oxovaleroneitrilo
2--(p-clorofenil)-3-oxovaleroneitrilo
2--(3,4-diclorofenil)-3-oxovaleroneitrilo
2--(p-metoxifenil)-3-oxovaleroneitrilo
2--(3,4-dimetoxifenil)-3-oxovaleroneitrilo
15 2--(3,4,5-trimetoxifenil)-3-oxovaleroneitrilo

TABLA II

- 6-amino-5-(o-bromofenil)-2-hidroxicotinoneitrilo
6-amino-5-(p-clorofenil)-2-hidroxicotinoneitrilo
6-amino-5-(2,3-dimetilfenil)-2-hidroxicotinoneitrilo
20 6-amino-5-(p-metilfenil)-2-hidroxicotinoneitrilo
6-amino-5-(p-metoxifenil)-2-hidroxicotinoneitrilo
6-amino-5-(p-metiltiofenil)-2-hidroxicotinoneitrilo
6-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxicotinoneitrilo
6-amino-5-(o-metilfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinoneitrilo
25 trilo

380931



1970

1 6-amino-5-(p-etilfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo
6-amino-5-(o-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo
6-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-metilnicotino-
nitrilo

5 6-amino-5-(p-clorofenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo
6-amino-5-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-4-metilnicotino-
nitrilo

6-amino-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilni-
cotinonitrilo

10 6-amino-5-fenil-2-hidroxi-4-etilnicotinonitrilo
6-amino-5-(p-clorofenil)-2-hidroxi-4-etilnicotinonitrilo
6-amino-5-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-4-etilnicotino-
nitrilo

6-amino-5-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-4-etilnicotinonitrilo
15 6-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-etilnicotino-
nitrilo

6-amino-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-hidroxi-4-etilnicotino-
nitrilo.

EJEMPLO III-7

20 6-Cloro-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo

Una suspensión de 12,2 g (0,050 moles) de 6-amino-
5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo en
22,5 ml de ácido clorhídrico concentrado ligeramente ca-
liente, se trata con ácido acético glacial en cantidad
suficiente para conseguir la disolución completa (5-10 ml).

25

380931



JUN 1970

1 A esta solución se añaden, a 40-45°, 5,2 g (0,075 moles) de nitrito sódico en porciones suficientemente pequeñas para mantener la temperatura por debajo de 50°.

5 Una vez completada la adición, la solución se enfría por completo. El 6-cloro-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo se recoge por filtración y se lava bien con agua fría.

10 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los 6-amino-5-aril-2-hidroxi-4-(R'-sustituídos)nicotinonitrilos del Ejemplo III-6 en lugar de 6-amino-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo, se obtienen los correspondientes análogos 6-clorados.

EJEMPLO III-8

15 Acido 6-cloro-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico

Se tratan 5,3 g (0,020 moles) de 6-cloro-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo con 20 ml de ácido bromhídrico al 48 % y 5 ml de ácido acético glacial y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas.

20 La mayor parte del disolvente se separa por evaporación a vacío y el residuo se diluye con agua y se enfría por completo. El ácido 6-cloro-5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico se recoge por filtración y se lava a fondo con agua fría.

25

380931



1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
5-aril-6-cloro-2-hidroxi-4-(R'-sustituídos)nicotino-
nitrilos del Ejemplo III-7 en lugar de 6-cloro-5-(p-
fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo, se ob-
5 tienen los correspondientes ácidos nicotínicos.

EJEMPLO III-9

Acido 5-aril-2-hidroxi-4-metilnicotínico

10 Cuando los ácidos 5-aril-6-cloro-2-hidroxi-4-(R'-
sustituído)nicotínicos del Ejemplo III-8 se tratan de
acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I-4, se obtie-
nen los correspondientes ácidos 5-aril-2-hidroxi-4-(R'-
sustituídos)nicotínicos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

- 15 ácido 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico
- ácido 5-(o-bromofenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(p-clorofenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(2,3-dimetilfenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(p-metilfenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(p-metoxifenil)-2-hidroxinicotínico
- 20 ácido 5-(p-metiltiofenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxinicotínico
- ácido 5-(o-metilfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico
- ácido 5-(p-etilfenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico
- ácido 5-(o-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico
- 25 ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico

380931



JUN 1970

- 1 ácido 5-(p-clorofenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico
ácido 5-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-4-metilnicotínico
ácido 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilnico-
tínico
5 ácido 5-fenil-2-hidroxi-4-etilnicotínico
ácido 5-(p-clorofenil)-2-hidroxi-4-etilnicotínico
ácido 5-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-4-etilnicotínico
ácido 5-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-4-etilnicotínico
ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-etilnicotínico
10 ácido 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-hidroxi-4-etilnicotí-
nico.

EJEMPLO IV - Acidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos

EJEMPLO IV-1

6-(p-Clorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

15 Una solución que contiene 20,4 g (0,10 moles) de
sal sódica de p-clorobenzoilacetaldehído [preparada si-
guiendo el procedimiento descrito por H.G. Garg y M.M.
Bokadia, J. Indian Chem. Soc., 34, 286 (1957)], y 8,4 g
(0,10 moles) de cianacetamida en 50 ml de agua, se tra-
20 ta con una solución preparada disolviendo 1,2 ml de áci-
do acético en 3 ml de agua y agregando piperidina sufi-
ciente para alcalinizar la solución. Después la mezcla
se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se
acidula con ácido acético. El 6-(p-clorofenil)-2-hidro-
25 xinicotinonitrilo se recoge por filtración y se lava a

274477

380931



1970

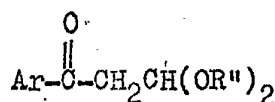
1 fondo con agua fría.

5

Cuando en el ejemplo anterior se utilizan las hidroximetilacetofenonas del Ejemplo II-16 en lugar de p-clorobenzoilacetaldehido, se obtienen los correspondientes 6-aril-2-hidroxinicotinonitrilos.

10

También se pueden utilizar en el ejemplo anterior, en lugar de p-clorobenzoilacetaldehido, los acetales de fórmula general



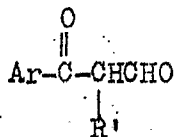
15

donde R'' es alquilo; se obtienen los correspondientes 6-aril-2-hidroxinicotinonitrilos.

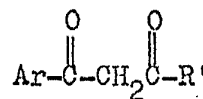
Los acetales se preparan a partir de las 3-cloroacrilofenonas del Ejemplo 38 por el método de N.K. Kochetkov, Doklady Akad. Nauk S.S.S.R., 84, 289 (1952).

20

En lugar de p-clorobenzoilacetaldehido, también se pueden utilizar en el ejemplo anterior los compuestos β-dicarbonílicos de fórmulas generales



y



25

[véase C.A. 53: 18003f; C.A. 43: 2174e y C.A. 46: 3498e];

380931



JUN. 1970

- 1 se obtienen los correspondientes 6-aril-2-hidroxi-5- y
4-(R'-sustituidos)nicotinonitrilos, respectivamente. Los
compuestos β -dicarbonílicos que pueden ser utilizados son
los siguientes:
- 5 2-benzoilpropionaldehido
2-(p-metilbenzoil)propionaldehido
2-(2,4-dimetilbenzoil)propionaldehido
2-(2-metiltio-5-metilbenzoil)propionaldehido
2-(o-metoxibenzoil)propionaldehido
10 2-(p-metoxibenzoil)propionaldehido
2-(2,6-dimetoxibenzoil)propionaldehido
2-benzoilbutiraldehido
2-(p-metilbenzoil)butiraldehido
2-(p-metoxibenzoil)butiraldehido
15 2-(o-nitrobenzoil)butiraldehido
2-(m-nitrobenzoil)butiraldehido
2-(p-nitrobenzoil)butiraldehido
2-(p-bromobenzoil)butiraldehido
2-(p-clorobenzoil)butiraldehido
20 2-(p-fluorbenzoil)butiraldehido
2-(p-vinilbenzoil)butiraldehido
2-(p-propoxibenzoil)butiraldehido
1-fenil-1,3-pentanodiona
1-(p-clorofenil)-1,3-butanodiona
25

380931



JUN. 1970

1 En lugar de cianoacetamida puede utilizarse
cianoacetato de etilo en el ejemplo anterior; de esta
forma se obtienen los ésteres etílicos de ácidos 6-aril-
2-hidroxinicotínicos.

5 EJEMPLO IV-2

2-Amino-6-(p-clorofenil)nicotinato de etilo

Se calienta a reflujo durante 12 horas, una so-
lución etérea de 3,7 g (0,020 moles) de p-clorobenzoil-
acetaldehído [preparado por el procedimiento descrito
10 por H.G.Garg y M.M. Bokadia, J. Indian Chem. Soc., 34,
286 (1957)] y 6,4 g (0,040 moles) de α -carboetoxiaceti-
midato de etilo [preparado por el procedimiento descri-
to en (a) A. Dornow y P. Karlson, Ber. 73B, 542 (1940)
y (b) Hawes y Wibberley, J. Chem. Soc. (C), 315 (1966)].

15 A continuación el éter se separa por destilación
y se sustituye por etanol. La solución etanólica se ca-
lienta en baño de vapor durante la noche y después se
trata, estando todavía caliente, con un ligero exceso de
una solución etanólica de ácido pícrico. La solución se
20 enfría por completo, se recupera el picrato por filtra-
ción y se descompone en ácido clorhídrico concentrado.
El ácido pícrico se extrae con éter y la solución acuo-
sa se alcaliniza con carbonato potásico. El 2-amino-6-
25 (p-clorofenil)nicotinato de etilo liberado se extrae con
cloroformo, se secan los extractos sobre sulfato sódico,

380931



JUN 1970

1 se filtran y se evaporan y el residuo se cristaliza en una pequeña cantidad de etanol.

5 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los compuestos β -dicarbonílicos, $\text{ArCOCHR}'\text{CHO}$ y $\text{ArCOCH}_2\text{COR}'$ ($\text{R}' = \text{H}$, alquilo inferior) del Ejemplo IV-1 en lugar de p-clorobenzoilacetaldehído, se obtienen los correspondientes ésteres etílicos de ácidos 2-amino-6-arilnicotínicos.

10

El α -carboetoxiacetimidato de etilo puede ser sustituido en el ejemplo anterior por un equivalente de malonamidamidina [preparada por el procedimiento descrito por A. Dornow y E. Neuse, Chem. Ber., 84, 296 (1951)]; después la reacción se efectúa en etanol más bien que en éter para dar 2-amino-6-arilnicotinamidas.

15

EJEMPLO IV-3

Acido 6-(p-clorofenil)-2-hidroxinicotínico

20

Los ácidos 2-amino-6-arilnicotínicos del Ejemplo III-5 se convierten en los correspondientes ácidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos por el procedimiento descrito en el Ejemplo I-15.

25

27-1-70

380931



1970

1

EJEMPLO IV-4

2-(p-Fluorfenil)-8-metoxiquinoleína

5

10

Se prepara una solución de p-fluorfenil-litio por tratamiento de 3,5 g (0,50 átomos-gramo) de limaduras de litio metálico en 300 ml de éter anhidro con 43,8 g (0,25 moles) de p-fluorbromobenceno, agregado gota a gota, con agitación, a una velocidad tal que el éter refluye suavemente. Una vez completada la adición, cuando la reacción cede, se agrega gota a gota, a lo largo de unos 10 minutos, una solución de 8,0 g (0,050 moles) de 8-metoxiquinoleína en éter. Después se continúa agitando durante 1 hora.

15

La mezcla se vierte sobre hielo machacado y la capa etérea se separa, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a vacío. La 2-(p-fluorfenil)-8-metoxiquinoleína se aísla del residuo por destilación fraccionada a vacío.

20

En el ejemplo anterior el p-fluorbromobenceno puede ser sustituido por cualquier bromuro de arilo apropiado; de esta forma se obtienen las correspondientes 2-aril-8-metoxiquinoleínas.

25

380931



JUN. 1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se utiliza 6-metoxiquinoleina en lugar de 8-metoxiquinoleina, se obtienen las correspondientes 2-aril-6-metoxiquinoleinas.

EJEMPLO IV-5

5 Acido 6-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotínico

Una solución de 8,6 g (0,034 moles) de 2-(p-fluorfenil)-8-metoxiquinoleina en 200 ml de ácido acético al 50 %, se trata con 1000 ml de una solución acuosa al 5 % de permanganato potásico, agregado gradualmente con agitación a lo largo de 3 horas.

10 El sólido precipitado se recoge por filtración y se lava bien con agua y después se extrae repetidas veces con solución acuosa alcalina diluida. Los extractos combinados se acidulan con ácido acético y se enfrían por completo. El ácido 6-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotínico se recoge por filtración y se lava con agua fría, p.f. 299-301°C.

15
20 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan las 2-aril-6- u 8-metoxiquinoleinas del Ejemplo IV-4 en lugar de 2-(p-fluorfenil)-8-metoxiquinoleina, se obtienen los correspondientes ácidos 6-aril-2-hidroxinicotínicos.

380931



JUN. 1970

1

EJEMPLO IV-6

Acido 6-(o-fluorfenil)-2-hidroxinicotínico

5

Se convierten 13,1 g (0,050 moles) de ácido 6-(o-fluorfenil)quinoleínico en el anhídrido por tratamiento con 75 ml de anhídrido acético durante 5 horas, en baño de vapor.

El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en 100 ml de metil-etil-cetona. Esta solución se trata con amoníaco gaseoso.

10

La α -monoamida precipitada se recoge a intervalos frecuentes, y el filtrado se trata de nuevo cada vez con amoníaco hasta que ya no se produce precipitación. El producto total recogido se lava a fondo con agua y se seca.

15

La α -monoamida se convierte en el ácido 2-amino-6-(o-fluorfenil)nicotínico por el procedimiento del Ejemplo I-14 y el compuesto 2-amino se trata después por el procedimiento del Ejemplo I-15 para dar ácido 6-(o-fluorfenil)-2-hidroxinicotínico.

20

Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los ácidos 5- y 6-arilquinoleínicos del Ejemplo II-7 en lugar del ácido 6-(o-fluorfenil)quinoleínico, se obtienen los correspondientes ácidos 5- y 6-aril-2-hidroxinicotínicos.

25

380931



JUN 1970

EJEMPLO IV-7

Acidos 2- y 4-cloro-6-(p-fluorfenil)nicotínicos

Una solución de 32,6 g (0,15 moles) de ácido 6-(p-fluorfenil)nicotínico en 27,0 g (0,45 moles) de ácido acético glacial, se trata con 40,0 ml (0,45 moles) de solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % y la mezcla se calienta en baño de vapor con agitación ocasional durante 3 horas.

La solución se evapora hasta sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en metanol dando 1-óxido de ácido 6-(p-fluorfenil)nicotínico.

Se calienta a 115-120°, durante 1,5 horas, una mezcla de 23,3 g (0,10 moles) del N-óxido, 42,4 g (0,20 moles) de pentacloruro de fósforo y 40 ml de oxiclорuro de fósforo. Después el exceso de oxiclорuro de fósforo se separa por destilación a vacío y el jarabe residual se vierte sobre unos 100 g de hielo machacado. La mezcla se deja en reposo a 0° durante la noche y el ácido 2-cloro-6-(p-fluorfenil)nicotínico se recoge por filtración y se lava a fondo con agua fría.

Por evaporación del filtrado y de los líquidos de lavado combinados hasta un volumen final de 50 ml aproximadamente y enfriamiento total, se obtiene el ácido 4-cloro-6-(p-fluorfenil)nicotínico.

380931



1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los
ácidos 6-arilnicotínicos de los Ejemplos II-14 y II-18
en lugar del ácido 6-(p-fluorfenil)nicotínico, se ob-
tienen los correspondientes ácidos 6-aril-2- y 4-cloro-
5 nicotínicos.

EJEMPLO IV-8

Acido 6-(p-fluorfenil)-4-hidroxinicotínico

10 Se calientan 1,3 g (0,005 moles) de ácido 4-cloro-
6-(p-fluorfenil)nicotínico en 25 ml de agua, durante
1 hora. Después el pH de la solución se ajusta a 4 apro-
ximadamente con solución acuosa de hidróxido sódico, se
reduce el volumen a unos 15 ml por evaporación y la mez-
cla se enfría por completo. El ácido 6-(p-fluorfenil)-
4-hidroxinicotínico se recoge por filtración y se lava
15 a fondo con agua fría.

 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los áci-
dos 6-aril-2- o 4-cloronicotínicos del Ejemplo IV-7 en
lugar del ácido 4-cloro-6-(p-fluorfenil)nicotínico, se
obtienen los correspondientes ácidos 6-aril-2- o 4-hidro-
20 xinicotínicos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

 ácidos 6-fenil-2- o 4-hidroxinicotínicos
 ácidos 6-(o-, m- y p-fluorfenil)-2- o 4-hidroxinicotí-
 nicos
25 ácidos 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-2- o 4-hidroxinicotí-
 nicos

380931



1970

TABLA I (continuación)

1
ácidos 6-(3,4-dimetoxifenil)-2- o 4-hidroxinicotínicos
ácidos 6-(o-, m- y p-carboxifenil)-2- o 4-hidroxinico-
tínicos

5
ácidos 6-(2,4-dimetilfenil)-2- o 4-hidroxinicotínicos
ácidos 6-(2,6-dimetilfenil)-2- o 4-hidroxinicotínicos

ácidos 6-(o-, m- y p-trifluorometilfenil)-2- o 4-hidroxini-
cotínicos

ácidos 6-(o-, m- y p-nitrofenil)-2- o 4-hidroxinicotíni-
cos.

10
EJEMPLO V - Acido 6-aryl-4-hidroxinicotínico

EJEMPLO V-1

2-(p-Fluorfenil)-4-piridinol

15
Se agitan durante 1 hora, 15,1 g (0,14 moles) de
acetoacetaldehído sódico y amida potásica (obtenida a
partir de 5,8 g, 0,15 átomos-gramo, de potasio) en 800 ml
de amoniaco líquido anhidro. A esta solución se añaden
después 10,8 g (0,07 moles) de p-fluorbenzoato de meti-
lo, con agitación continuada.

20
Se deja evaporar el amoniaco y se agrega al re-
siduo una mezcla de éter y agua de hielo. La mezcla se
agita fuertemente, se separa la fase acuosa, se acidula
con ácido clorhídrico frío y se extrae repetidas veces
con éter limpio. Los extractos etéreos combinados se se-
can sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evapo-
25

380931



1970

1 ran a vacío. El residuo se tritura con una pequeña cantidad de éter, y el p-fluorbenzoilacetaldehído se recoge por filtración y se lava bien con éter frío.

5 El dicetoaldehído se disuelve en amoníaco etanólico y la solución se calienta brevemente en baño de vapor. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se tritura con una pequeña cantidad de éter. El 2-(p-fluorfenil)-4-piridinol se recoge por filtración y se lava con éter.

10

Quando en el ejemplo anterior se utilizan los ésteres aromáticos de la siguiente Tabla I en lugar de p-fluorbenzoato de metilo, se obtienen los correspondientes 2-aril-4-piridinoles.

15

TABLA I

o-, m- y p-clorobenzoato de metilo
o- y m-fluorbenzoato de metilo
o-, m- y p-nitrobenzoato de metilo
o-, m- y p-metoxibenzoato de metilo
20 p-dimetilaminobenzoato de metilo
p-metiltiobenzoato de metilo
o-, m- y p-trifluormetilbenzoato de metilo
p-vinilbenzoato de metilo.

25

380931



JUL 1970

EJEMPLO V-2

Acido 6-(p-fluorfenil)-4-hidroxinicotínico

Se calientan durante 3 horas a 220°, 10,6 g (0,05 moles) de sal sódica completamente seca de 2-(p-fluorfenil)-4-piridinol, con dióxido de carbono seco a una presión de 50 atmósferas.

La mezcla se recoge en 50 ml de agua y la solución se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se filtra para separar la materia carbonizada y se neutraliza con bicarbonato sódico. El piridinol que no ha reaccionado se separa por filtración y el filtrado se acidula con ácido acético y se enfría por completo. El ácido 6-(p-fluorfenil)-4-hidroxinicotínico se recoge por filtración y se lava bien con agua fría.

Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los 2-aril-4-piridinoles del Ejemplo V-1 en lugar de 2-(p-fluorfenil)-4-piridinol, se obtienen los correspondientes ácidos 6-aril-4-hidroxinicotínicos de la siguiente Tabla I.

TABLA I

ácidos 6-(o-, m- y p-clorofenil)-4-hidroxinicotínicos
ácidos 6-(o- y m-fluorfenil)-4-hidroxinicotínicos
ácidos 6-(o-, m- y p-nitrofenil)-4-hidroxinicotínicos
ácidos 6-(o-, m- y p-metoxifenil)-4-hidroxinicotínicos

380931



JUN 1970

1 Preparación de derivados aciloxi

5 A 0,015 moles de ácido 5-(p-fluorfenil)-2-hidro-
xinicotínico se agregan 3,1 g (0,030 moles) de anhídrido
acético y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico con
centrado (1 gota). La mezcla se calienta en baño de va-
por con agitación frecuente, durante 30 minutos. Después
de enfriar, la mezcla se lleva a sequedad en vacío dando
ácido 5-(p-fluorfenil)-2-acetoxinicotínico.

10 Cuando en lugar de anhídrido acético se emplean
en el procedimiento antes descrito anhídrido propiónico,
anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido va-
lérico, anhídrido benzoico y anhídrido fenilacético, se
prepara el correspondiente derivado aciloxi.

15 Cuando en el ejemplo anterior se sustituye el
ácido 5-(p-fluorfenil)-2-hidroxinicotínico por los áci-
dos arilpiridincarboxílicos, ésteres o amidas de este
invento, se preparan los correspondientes aciloxi-ácidos,
20 aciloxi-ésteres y aciloxi-amidas. A continuación incluí-
mos una lista representativa de los productos obtenidos.
ácido 2-fenil-5-acetoxi-isonicotínico
ácido 2-(p-fluorfenil)-5-propionoxi-isonicotínico
2-(p-fluorfenil)-5-benzoiloxi-isonicotinato de metilo
25 ácido 5-(o-metilfenil)-3-valeriloxipicolínico



- 1 ácido 5-(p-fluorfenil)-3-acetoxipicolínico
6-fenil-3-acetoxipicolinil-ciclopropilamida
ácido 6-(p-fluorfenil)-3-butiloxipicolínico
5-(p-dimetilaminofenil)-2-acetoxinicotinil-dimetilamida
5 ácido 5-(p-fluorfenil)-2-fenilacetoxinicotínico
ácido 5-(β -naftil)-2-acetoxinicotínico
ácido 6-(p-fluorfenil)-2-isobutiloxinicotínico
6-(2,6-dimetilfenil)-2-acetoxinicotinato de metilo
6-(p-clorofenil)-4-acetoxinicotinil-dimetilamida
10 ácido 6-(p-fluorfenil)-4-propionoxinicotínico.

Preparación de ésteres

15 A una mezcla de 0,015 moles de ácido 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínico y 6,1 ml. (0,15 moles) de metanol absoluto se añaden, lentamente y con agitación, 0,6 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. El exceso de metanol se separa por evaporación a vacío y el residuo se trata con 25 ml de agua de hielo, con agitación. El 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolinato de metilo se recoge por filtración, se lava a fondo con agua fría y se 20 seca. Se purifica por recristalización en alcohol acuoso.

25 Cuando en el procedimiento antes descrito se utilizan etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terc-butanol y alcohol bencílico en lugar de metanol, se

380931



1970

1 prepara el éster correspondiente.

5 Cuando en el ejemplo anterior el ácido 6-(p-fluor-
fenil)-3-hidroxicolinico es sustituido por los ácidos
arilpiridincarboxilicos de este invento, se preparan los
ésteres correspondientes. A continuación incluimos una
lista representativa de los ésteres producidos.

2-fenil-5-hidroxi-isonicotinato de metilo

2-(p-fluorfenil)-5-acetoxi-isonicotinato de metilo

10 2-(p-fluorfenil)-5-metoxi-isonicotinato de metilo

5-(o-metilfenil)-3-acetoxipicolinato de metilo

5-(p-fluorfenil)-3-acetoxipicolinato de bencilo

6-fenil-3-hidroxicolinato de etilo

6-(p-fluorfenil)-3-acetoxipicolinato de metilo

15 6-(p-clorofenil)-3-etoxipicolinato de terc-butilo

5-(p-dimetilaminofenil)-2-hidroxicolinato de metilo

5-(p-fluorfenil)-2-acetoxinicotinato de etilo

5-(β -naftil)-2-acetoxinicotinato de metilo

5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-hidroxicolinato de bencilo

20 6-(p-fluorfenil)-2-acetoxinicotinato de bencilo

6-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxinicotinato de metilo

6-(pentafluorfenil)-2-hidroxicolinato de metilo

6-(p-clorofenil)-4-hidroxicolinato de isopropilo

6-(p-fluorfenil)-4-acetoxinicotinato de metilo.

25

380931



JUN 1970

1 Preparación de amidas

5 A una solución de 0,022 moles de ácido 5-acetoxi-2-(p-fluorfenil)isonicotínico en 30 ml de benceno anhidro, se añaden 2,86 g (0,024 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1½ horas y el disolvente se evapora a vacío dando cloruro de 5-acetoxi-2-(p-fluorfenil)isonicotinilo.

10 A 20 ml de morfolina se añaden, gota a gota y con refrigeración, el cloruro de isonicotinilo preparado anteriormente. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, se neutraliza con ácido clorhídrico 2,5 N y se extrae bien con cloruro de metileno. Los extractos combinados de cloruro de metileno se extraen a continuación con hidróxido sódico 2,5 N, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío dando 5-acetoxi-2-(p-fluorfenil)isonicotinil-morfolida.

20 Cuando en el procedimiento antes descrito se utilizan amoniaco, metilamina, dietilamina, ciclopropilamina, piperidina, piperazina, homopiperazina y pirrolidina en lugar de morfolina, se obtienen las amido, metilamido, dietilamido, ciclopropilamido, piperidino, piperazino, homopiperazino y pirrolidino-amidas del ácido 5-acetoxi-2-(p-fluorfenil)isonicotínico.

380931



NOV 1970

1 Cuando en el ejemplo anterior el ácido 5-aceto-
xi-2-(p-fluorfenil)isonicotínico se sustituye por los
ácidos arilpiridincarboxílicos de este invento, se pre-
paran las amidas correspondientes. A continuación inclui-
5 mos una lista representativa de las amidas producidas.

- 2-fenil-5-hidroxi-isonicotinamida
2-(p-fluorfenil)-5-acetoxi-isonicotinamida
2-(p-fluorfenil)-5-metoxi-isonicotinil-dietilamida
5-(o-metilfenil)-3-acetoxipicolinamida
10 5-(p-fluorfenil)-3-acetoxipicolinil-piperidida
6-fenil-3-hidroxipicolinil-ciclopropilamida
6-(p-fluorfenil)-3-acetoxipicolinamida
6-(p-clorofenil)-3-acetoxipicolinamida
5-(p-dimetilaminofenil)-2-hidroxinicotinil-dimetilamida
15 5-(p-fluorfenil)-2-acetoxinicotinamida
5-(β -naftil)-2-acetoxinicotinamida
5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-hidroxinicotinil-pirrolidida
6-(p-fluorfenil)-2-acetoxinicotinamida
6-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxinicotinil-dimetilamida
20 6-(pentafluorfenil)-2-hidroxinicotinamida
6-(p-clorofenil)-4-hidroxinicotinil-metilamida
6-(p-fluorfenil)-4-acetoxinicotinamida

Preparación de derivados alcoxi

25 Se calientan juntos a reflujo, durante varias ho-
ras, 0,01 moles de 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolinato

380931



JUN 1970

1 de metilo, 230 mg (0,010 átomos-gramos) de sodio en 10 ml
de metanol anhidro y 1,6 g (0,011 moles) de yoduro de me-
tilo. El metanol se separa por evaporación a vacío y el
residuo se trata con 25 ml de agua. La mezcla se alcali-
5 niza con hidróxido sódico para asegurar la disolución
del material de partida inalterado y después se extrae
dos veces con porciones de 25 ml de éter. Los extractos
etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhi-
dro y se evaporan a vacío dando 6-(p-fluorfenil)-3-meto-
10 xipicolinato de metilo.

El éster metílico es hidrolizado a reflujo con
0,7 g (0,0125 moles) de hidróxido potásico en 12,5 ml de
alcohol. La solución se evapora a sequedad en vacío y el
residuo se recoge en 25 ml de agua. Se filtra la solu-
15 ción acuosa y el filtrado se acidula con ácido clorhídri-
co. El ácido 6-(p-fluorfenil)-3-metoxipicolínico precipi-
tado se recoge por filtración y se recristaliza en al-
cohol.

20 Cuando en el procedimiento antes descrito se uti-
lizan yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de butilo,
yoduro de terc-butilo, bromuro de vinilo, bromuro de ali-
lo y cloruro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se
25 prepara el correspondiente derivado alcoxi.

380931



JUN 1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se sustituye el
6--(p-fluorfenil)-3-hidroxicolinato por los picolina-
tós e isonicotinatos de este invento, se preparan los
correspondientes derivados alcoxi de estos ésteres,
5 que pueden ser hidrolizados a los ácidos correspondien-
tes en la forma antes descrita. A continuación incluí-
mos una lista representativa de estos derivados alcoxi.
2-fenil-5-etoxi-isonicotinato de metilo
ácido 2-(p-fluorfenil)-5-metoxi-isonicotínico
10 ácido 2-(p-fluorfenil)-5-aliloxi-isonicotínico
ácido 5-(o-metilfenil)-3-metoxipicolínico
5-(p-fluorfenil)-3-benciloxipicolinato de etilo
ácido 6-fenil-3-metoxipicolínico
ácido 6-(p-fluorfenil)-3-propoxipicolínico
15 6-(p-fluorfenil)-3-fenoxipicolinato de metilo
ácido 6-(p-clorofenil)-3-metoxipicolínico
ácido 5-(p-dimetilaminofenil)-2-metoxinicotínico
5-(p-fluorfenil)-2-terc-butoxinicotinato de metilo
ácido 5-(β -naftil)-2-metoxinicotínico
20 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-metoxinicotinato de metilo
6-(p-fluorfenil)-2-aliloxinicotinato de metilo
ácido 6-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxinicotínico
ácido 6-pentafluorfenil-2-metoxinicotínico
ácido 6-(p-clorofenil)-4-metoxinicotínico
25 6-(p-fluorfenil)-4-propoxinicotinato de metilo

380931



JUN 1970

1 Acido 6-(p-fluorfenil)-3-etoxinicotínico

A. 6-(p-Fluorfenil)-3-cloronicotinato de etilo

5 Se tratan 0,05 moles de 6-(p-fluorfenil)-3-hidro
xinicotinato de etilo con 20 g (0,13 moles) de oxiclo-
ruro de fósforo. A la mezcla se añaden 21 g (0,10 moles)
de pentacloruro de fósforo finamente pulverizado, en
pequeñas porciones. Cuando ha cedido el desprendimiento
de cloruro de hidrógeno, la mezcla se calienta en baño
de vapor durante 1 hora.

10 El exceso de oxiclорuro de fósforo se separa por
evaporación a vacío y el jarabe residual se vierte so-
bre unos 50 g de hielo machacado. La mezcla se extrae
con tres porciones de 50 ml de cloroformo, los extractos
combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato só-
dico anhidro, se filtran y se evaporan dando 6-(p-fluor-
15 fenil)-3-cloronicotinato de etilo.

B. 6-(p-Fluorfenil)-3-etoxinicotinato de etilo

20 A una solución de 2,3 g (0,10 átomos-gramo) de
sodio en 100 ml de etanol absoluto, se añaden 0,015 mo-
les de 6-(p-fluorfenil)-3-cloronicotinato de etilo. La
solución se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Des-
pués de neutralización mediante paso de CO₂ gaseoso se-
co y centrifugación, la solución resultante se evapora
a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recoge
25 en agua y se extrae con éter. La capa etérea se lava con

380931



19 JUN 1970

1 agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Por recristalización del residuo en acetona acuosa se obtiene
6-(p-fluorfenil)-3-etoxinicotinato de etilo.

C. Acido 6-(p-fluorfenil)-3-etoxinicotínico

5 El etoxi-éster es hidrolizado con hidróxido potásico alcohólico por el procedimiento del Ejemplo 10 para dar ácido 6-(p-fluorfenil)-3-etoxinicotínico.

10 El procedimiento descrito en el ejemplo anterior puede ser aplicado a la preparación de otros ácidos alcoxinicotínicos, empleando el éster de ácido hidroxicarboxílico apropiado. A continuación incluimos una lista representativa de los productos.

5-(p-dimetilaminofenil)-2-hidroxinicotinato de metilo
5-(p-fluorfenil)-2-etoxinicotinato de etilo
15 ácido 5-(β -naftil)-2-fenoxinicotínico
5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-aliloxinicotinato de bencilo
ácido 6-(p-fluorfenil)-2-metoxinicotínico
6-(2,6-dimetilfenil)-2-benciloxinicotinato de metilo
6-(pentafluorfenil)-2-propoxinicotinato de metilo
20 6-(p-clorofenil)-4-metoxinicotinato de isopropilo
ácido 6-(p-fluorfenil)-4-etoxinicotínico

Preparación de sales

6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolinato sódico

25 A una solución de 0,001 moles de hidróxido sódico en 15 ml de agua se agregan 0,001 moles de ácido

380931



1 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicolínico en 10 ml de etanol.
La mezcla se agita y se calienta durante 2 horas y se
evapora a vacío dando 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipicoli-
nato sódico.

5

Cuando se utiliza una cantidad equivalente de hi-
dróxido potásico, carbonato de litio, hidróxido de alu-
minio, carbonato sódico o hidróxido cálcico en lugar de
hidróxido sódico, se prepara la sal correspondiente.

10

Cuando el ácido 6-(p-fluorfenil)-3-hidroxipico-
línico del procedimiento anterior se sustituye por cual-
quiera de los compuestos de ácido carboxílico de este
invento, se obtiene la sal correspondiente.

15

Cuando en los ejemplos anteriores se utilizan
dos equivalentes de las bases citadas, se prepara la co-
rrespondiente disal.

20

Los siguientes ejemplos representativos ilustran
la interconversión o introducción de grupos funcionales
que puede realizarse en diversas fases de la preparación
de los productos finales.

25

380931



JUN. 1970

1 2-(p-Hidroxifenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo

Una mezcla de 0,2 moles de 2-(p-aminofenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo, 600 ml de agua y 25 ml de ácido sulfúrico concentrado, se enfría a 10°C y se
5 añade gradualmente una solución de 0,21 moles de nitrato sódico en una cantidad mínima de agua. Cuando se detecta la presencia de ácido nitroso libre (papel de yoduro de almidón), se interrumpe la adición y la mezcla de diazotación se deja calentar hasta la temperatura ambiente y después se calienta en baño de vapor hasta que
10 cesa el desprendimiento de nitrógeno. Se enfría la mezcla, se extrae bien con cloroformo, se secan las capas de cloroformo combinadas, se concentran hasta formar un residuo, se añaden 300 ml de metanol más 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calienta la mezcla suavemente durante varias horas, se concentra a vacío para separar la
15 mayor parte del metanol, se reparte el residuo entre cloroformo y solución diluida de bicarbonato sódico, se seca la capa de cloroformo, se filtra y se concentra hasta formar un residuo. Por cromatografía del residuo en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente un sistema de éter/éter de petróleo (0-100 % de éter en volumen/
20 volumen), se obtiene 2-(p-hidroxifenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo.
25

380931



JUN 1970

1 2-(p-Aminofenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo

Una mezcla de 0,01 moles de 2-(p-nitrofenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo puro en unos 200 ml de metanol/dioxano (1:1) se hace reaccionar con hidrógeno a la temperatura ambiente (40 psi, 2,8 kg/cm²), en presencia de 1,0 g de paladio al 10 % en carbono. Se filtra la mezcla, se lava bien la torta con metanol, se evapora el filtrado a vacío, y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente un sistema de metanol/cloruro de metileno (0-30 % de metanol en volumen/volumen), dando 2-(p-aminofenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo.

5
10

2-(p-Metiltiofenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo

Una mezcla de 0,01 moles de 2-(p-mercaptofenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo en una solución acuosa exenta de aire de 0,01 moles de KOH se trata con 0,012 moles de sulfato de dimetilo a la temperatura ambiente durante 1 hora; se acidula la mezcla, se extrae bien con éter y los extractos etéreos secos se cromatografían en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente un sistema de éter/éter de petróleo (0-30 % de éter en volumen/volumen), dando 2-(p-metiltiofenil)-5-hidroxi-isonicotinato de metilo.

15

20

25

380931



JUN. 1970

1 Acido 2-(p-metilsulfinilfenil)-5-hidroxi-isonicotínico

A una solución enfriada con hielo de 0,01 moles de ácido 2-(p-metiltiofenil)-5-hidroxi-isonicotínico en metanol/acetona se agrega una solución de 0,01 moles de metaperyodato sódico en una cantidad mínima de agua y la mezcla se agita a 0-8°C hasta que se ha completado la precipitación de yodato sódico. El yodato se separa por filtración, los disolventes se eliminan a vacío y el residuo se recoge en cloroformo y éter. Los extractos orgánicos combinados se secan, se filtran y se concentran. La purificación del ácido 2-(p-metilsulfinilfenil)-5-hidroxi-isonicotínico se realiza por recristalización o cromatografía (gel de sílice) de su éster metílico.

5

10

15

20

25

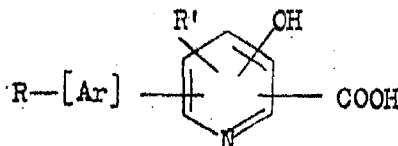
380931



Oct. 1970

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos arilpiridincarboxílicos de fórmula:



donde

[Ar] se encuentra en posición para con respecto a -COOH u -OH y -COOH y -OH están en posición orto uno con respecto a otro; y donde

[Ar] es cualquier estructura bencenoide o no bencenoide, de tipo aromático, que contiene uno o más sustituyentes R que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo;

R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, mercapto, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo;

R' puede encontrarse en cualquier posición disponible en el anillo de piridina y es hidrógeno o alquilo;

cuyo procedimiento consiste en hidrolizar un compuesto de fórmula:

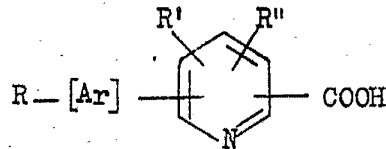
ME

380931



OCT. 1970

1



5

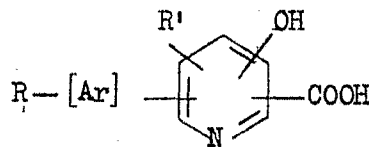
donde

[Ar] se encuentra en posición para con respecto a -COOH o a -R'' y -COOH y -R'' están en posición orto uno con respecto a otro y donde Ar, R y R' son los definidos anteriormente y R'' es halógeno o benciloxi.

10

2. Un procedimiento para la preparación de ácidos arilpiridincarboxílicos de fórmula:

15



donde

[Ar] se encuentra en posición para con respecto a -COOH o a -OH y -COOH y -OH están en posición orto uno con respecto a otro; y donde

20

[Ar] es cualquier estructura bencenoide o no bencenoide, de tipo aromático, que contiene uno o más sustituyentes R que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo;

25

ME

27-11-73

380931



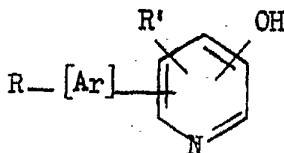
26 OCT. 1970

1 R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, alquilamino, dialquilamino, acilamino, mercapto, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfinilo;

5 R' puede encontrarse en cualquier posición disponible en el anillo de piridina y es hidrógeno o alquilo;

cuyo procedimiento consiste en carboxilar un compuesto de fórmula

10

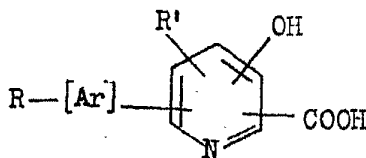


donde Ar y -OH están en posición meta o para uno con respecto a otro y donde Ar, R y R' son los definidos anteriormente.

15

3. Un procedimiento para la preparación de ácidos arilpiridíncarboxílicos de fórmula:

20



donde

[Ar] se encuentra en posición para con respecto a -COOH o a -OH y -COOH y -OH están en posición orto uno con respecto a otro; y donde

25

ME

380931



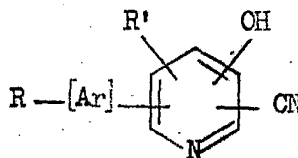
1 [Ar] es cualquier estructura bencenoide o no bence-
noide, de tipo aromático, que contiene uno o
más sustituyentes R que pueden encontrarse en
cualquier posición en el anillo;

5 R es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halógeno, ha-
loalquilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, ami-
no, alquilamino, dialquilamino, acilamino, mer-
capto, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfi-
nilo;

10 R' puede encontrarse en cualquier posición disponi-
ble en el anillo de piridina y es hidrógeno o
alquilo;

cuyo procedimiento consiste en hidrolizar un compuesto
de fórmula:

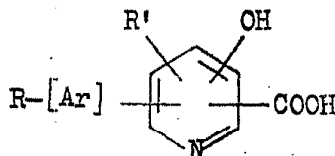
15



donde Ar, R y R' son los definidos anteriormente.

20

4. Un procedimiento para la preparación de áci-
dos arilpiridincarboxílicos de fórmula:



25

ME

27-1-73

380931



CT. 1970

1 donde

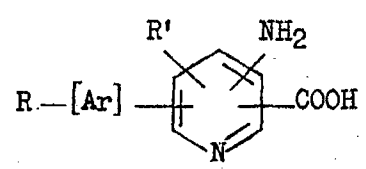
[Ar] se encuentra en posición para con respecto a -COOH o a -OH y -COOH y -OH están en posición orto uno con respecto a otro; y donde

5 [Ar] es cualquier estructura bencenoide o no bencenoide, de tipo aromático, que contiene uno o más sustituyentes R que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo;

10 R es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, mercapto, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfinilo;

15 R' puede encontrarse en cualquier posición disponible en el anillo de piridina y es hidrógeno o alquilo;

cuyo procedimiento consiste en diazotar un compuesto de fórmula:

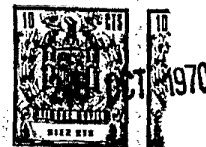


20

25 donde Ar está en posición para con respecto a -COOH o a -NH₂ y -COOH y -NH₂ se encuentran en posición orto uno con respecto a otro y donde Ar, R y R' son los definidos anteriormente.

ME

380931



- 1
5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hidrolizar ácido 5-halo-2-(p-fluorfenil)-isonicotínico a ácido 5-hidroxi-2-(p-fluorfenil)-isonicotínico.
- 5
6. Un procedimiento según la Reivindicación 4, que consiste en diazotar ácido 5-amino-2-(p-fluorfenil)-isonicotínico a ácido 3-hidroxi-6-(p-fluorfenil)isonicotínico.
- 10
7. Un procedimiento según la Reivindicación 4, que consiste en diazotar un ácido 3-amino-5-(p-fluorfenil)picolínico a ácido 3-hidroxi-5-(p-fluorfenil)picolínico.
- 15
8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hidrolizar un ácido 3-benciloxi-5-(p-fluorfenil)picolínico a ácido 3-hidroxi-5-(p-fluorfenil)picolínico.
- 20
9. Un procedimiento según la Reivindicación 4, que consiste en diazotar un ácido 3-amino-6-(p-fluorfenil)picolínico a un ácido 3-hidroxi-6-(p-fluorfenil)picolínico.
- 25
10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hidrolizar un ácido 3-halo-6-(p-fluorfenil)picolínico a un ácido 3-hidroxi-6-(p-fluorfenil)picolínico.
11. Un procedimiento según la Reivindicación 1,

274173

380931



EST. 1970

1

que consiste en hidrolizar un ácido 3-benciloxi-6-(p-fluorfenil)picolínico a un ácido 3-hidróxi-6-(p-fluorfenil)picolínico.

5

12. Un procedimiento según la Reivindicación 4, que consiste en diazotar un ácido 2-amino-6-(p-fluorfenil)nicotínico a un ácido 2-hidroxi-6-(p-fluorfenil)nicotínico.

10

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hidrolizar un ácido 2-halo-6-(p-fluorfenil)nicotínico a un ácido 2-hidroxi-6-(p-fluorfenil)nicotínico.

15

14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hidrolizar un ácido 4-halo-6-(p-fluorfenil)nicotínico a un ácido 4-hidroxi-6-(p-fluorfenil)nicotínico.

20

15. Un procedimiento según la Reivindicación 4, que consiste en diazotar un ácido 4-amino-6-(p-fluorfenil)nicotínico a un ácido 4-hidroxi-6-(p-fluorfenil)nicotínico.

25

16. Un procedimiento según la Reivindicación 2, que consiste en carboxilar 3-hidroxi-5-(p-fluorfenil)piridina para formar ácido 3-hidroxi-5-(p-fluorfenil)picolínico.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 2, que consiste en carboxilar 5-hidroxi-2-(p-fluorfenil)-

ME

380931



OCT. 1970

1 piridina para formar ácido 3-hidroxi-6-(p-fluorfenil)-
picolínico.

5 18. Un procedimiento según la Reivindicación
2; que consiste en carboxilar 4-hidroxi-2-(p-fluorfenil)-
piridina para formar ácido 6-(p-fluorfenil)-4-hidroxi-
nicotínico.

10 19. Un procedimiento según la Reivindicación
3, que consiste en hidrolizar 2-ciano-3-hidroxi-5-(p-fluor-
fenil)piridina para formar ácido 3-hidroxi-5-(p-fluorfe-
nil)picolínico.

20 20. Un procedimiento según la Reivindicación
3, que consiste en hidrolizar 2-ciano-3-hidroxi-6-(p-fluor-
fenil)piridina para formar ácido 3-hidroxi-6-(p-fluorfe-
nil)picolínico.

15 21. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
que consiste en hidrolizar 2-hidroxi-3-ciano-5-(p-fluor-
fenil)piridina para formar ácido 2-hidroxi-5-(p-fluorfe-
nil)nicotínico.

20 22. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
que consiste en hidrolizar 2-hidroxi-3-ciano-6-(p-fluor-
fenil)piridina para formar ácido 2-hidroxi-6-(p-fluorfe-
nil)nicotínico.

25 23. Un procedimiento para la preparación de un
compuesto de fórmula:

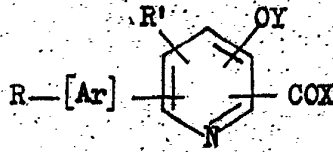
ME

27-1-73

380931



1



5

donde

1

-COX y -OY se encuentran en posición orto uno con respecto a otro y [Ar] está en posición para con respecto a -COX o a -OY; y donde

10

[Ar] es cualquier estructura bencenoide o no bencenoide, de tipo aromático, que contiene uno o más sustituyentes R que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo;

15

R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, mercapto, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfinilo;

20

X es -NH₂, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, N-heterociclo, alcoxi, aralcoxi y -OM, donde M en general es un metal alcalino, alcalinotérreo o aluminio;

25

Y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo, arilo, acilo o alcocarbonilo; y

R' puede encontrarse en cualquier posición disponible en el anillo de piridina y es hidrógeno o alquilo;

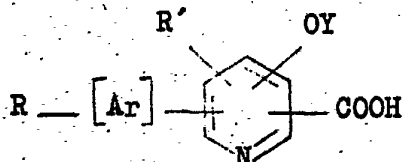
ME

380931



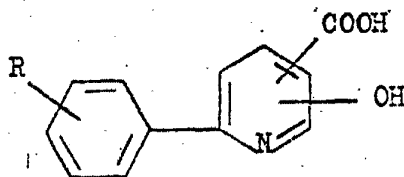
OCT. 1970

1 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10 donde Ar, R, R' e Y son los definidos anteriormente, con un haluro inorgánico reactivo, seguido de tratamiento con un compuesto de fórmula HX, donde X es el definido anteriormente.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



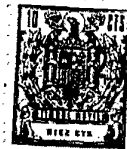
20 donde -OH se encuentra en la posición 2 ó 3 y es orto con respecto al grupo -COOH y R es uno o mas halógenos sustituyentes que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo.

25. Un procedimiento según la Reivindicación 24, donde R es para-fluor.

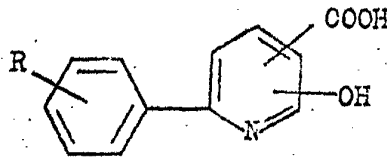
26. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de un compuesto de fórmula:

me

380931



OCT. 1970



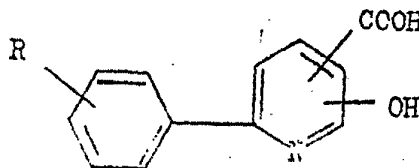
5

donde -OH se encuentra en la posición 2 ó 3 y es orto con respecto al grupo -COOH y R es uno o mas halógenos sustituyentes que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo.

10

27. Un procedimiento según la Reivindicación 26, donde R es para-fluor.

28. Un procedimiento según la Reivindicación 3, para la preparación de un compuesto de fórmula:



15

donde -OH se encuentra en la posición 2 ó 3 y es orto con respecto al grupo -COOH y R es uno o más halógenos sustituyentes que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo.

20

29. Un procedimiento según la Reivindicación 28, donde R es para-fluor.

30. Un procedimiento según la Reivindicación 4, para la preparación de un compuesto de fórmula:

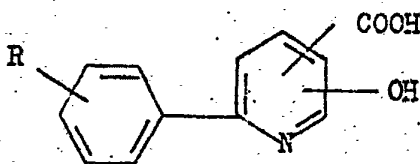
25

mfe

380931



O.I. 1970



1
5 donde -OH se encuentra en la posición 2 6 3 y es orto con respecto al grupo -COOH y R es uno o más halógenos sustituyentes que pueden encontrarse en cualquier posición en el anillo.

10 31. Un procedimiento según la Reivindicación 30, donde R es para-fluor.

32. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ARILPIRIDINCARBOXILICOS".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de ciento sesenta páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de junio de 1970

BERNARDO UNGRIA

P.F.

ME