

413489



PATENTE DE INVENCIÓN
Case 4-8121/1+2.
=====

Int. Cl.: C07C//A61K

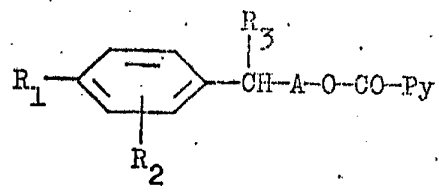
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ESTERES
DEL ÁCIDO PIRIDINCARBOXÍLICO.

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en,
Basilea, Suiza.

La invención se refiere a nuevos ésteres del ácido
piridincarboxílico de fórmula I



(I)

**POOR
QUALITY**

413489



5 en la que R_1 significa l-cicloalquenilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo, A representa un enlace directo o metileno ó A-O- significa $-CO-CH_2-O-$, y Py significa piridilo, así como a procedimientos para su obtención.

Los restos inferiores son especialmente aquellos con hasta 7 átomos de carbono, ante todo con hasta 4 átomos de carbono.

10 Los restos l-cicloalquenilo pueden estar insustituídos o, en segundo lugar, estar sustituidos una o varias veces. Son, por ejemplo, aquellos con 4 - 8, ante todo 5 - 7 miembros de anillo, tales como los restos l-ciclobutenilo o l-ciclooctenilo una o varias veces sustituidos y, especialmente, los restos l-ciclopentenilo, l-ciclohexenilo o l-cicloheptenilo. Como sustituyentes entran en consideración amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquileno inferior-amino, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior-amino, hidroxilo, oxo, alqueniloxi inferior y, especialmente, alquilo inferior y alcoxi inferior.

15 Alquilo inferior-amino es, por ejemplo, aquél en el que alquilo inferior tiene los significados indicados más abajo, tales como etilamino, n-propilamino y, especialmente, metilamino.

25 Dialquilo inferior-amino es, por ejemplo, aquél en el que alquilo inferior tiene los significados indicados más abajo, tales como dietilamino, di-n-propilamino, metil-etilamino y, especialmente, dimetilamino.

30 Alquileno inferior-amino, oxaalquileno inferior-amino, tiaalquileno inferior-amino y azaalquileno inferior-amino



no tienen especialmente como mínimo 2 átomos de cadena, preferentemente 4 ó 5 átomos de cadena en el resto sustituidor del átomo de nitrógeno.

5 El alquileno inferior-amino es, por ejemplo, aquél en el que la parte alquileno inferior está ramificada o, ante todo, es de cadena recta, tal como hexileno-1,5, hexileno-2,5, hexileno-1,6, heptileno-1,6 y, especialmente, butileno-1,4 y pentileno-1,5. El oxaalquileno inferior-amino es, por ejemplo, aquél en el que el oxaalquileno inferior está ramificado o es
10 ante todo, de cadena recta, tal como 3-oxa-hexileno-1,6 y, especialmente, 3-oxa-pentileno-1,5.

El tiaalquileno inferior-amino es, por ejemplo, aquél en el que la parte tiaalquileno inferior está ramificada o es de cadena recta, tal como 2,4-dimetil-3-tia-pentileno-
15 1,5 y, especialmente, 3-tia-pentileno-1,5.

El azaalquileno inferior es, por ejemplo, aquél en el que la parte azaalquileno inferior está ramificada o es de cadena recta, tal como 3-aza-hexileno-1,6 y, especialmente, 3-aza-pentileno-1,5, 3-alquilo inferior-3-aza-pentileno-1,5,
20 por ejemplo, 3-metil-3-aza-pentileno-1,5 y 3-hidroxi-alquilo inferior-3-aza-pentileno-1,5, por ejemplo, 3-(2-hidroxietil)-3-aza-pentileno-1,5.

El alqueniloxi inferior es, por ejemplo, aliloxi y metaliloxi. El alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo,
25 lo, propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, enlazado en posición arbitraria, pentilo, hexilo o heptilo.

El alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y amiloxi. El halógeno es, por ejemplo, fluor, bromo y, ante todo, cloro.

30 El cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo rami-

413489



5 ficado, es decir, sustituido en el alquilo, y, especialmente sin ramificar, tal como aquél con 3 - 8, especialmente 3 - 6 átomos de carbono de anillo, tal como cicloheptilo, ciclooctilo y, especialmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El piridilo es el 2-, 4- y especialmente el 3-piridilo.

10 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así actúan antiinflamatoriamente, tal como se puede demostrar en el ensayo del edema de la pata por caolina en la rata en administración oral en dosis de 10 a 200 mg/kg, así como una eficacia anticonceptiva, tal y como se puede demostrar en el ensayo de Writhing de fenil-p-benzoquinona en el ratón en administración oral en dosis de 30 a 200 mg/kg. Los
15 nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como anti-flogísticos, así como analgéticos no-narcóticos, periféricos.

Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de otras valiosas sustancias, especialmente de compuestos de eficacia
20 farmacológica.

Son de destacar especialmente los compuestos de la fórmula I, donde R_2 , A y Py tienen los significados arriba indicados, R_1 es 1-cicloalquenil insustituido y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior.

25 Especialmente adecuados son los compuestos de fórmula I, donde R_1 es 1-cicloalquenilo insustituido, R_2 y Py tienen los significados arriba indicados, R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior y A es metileno ó -A-O- significa
-CO-CH₂-O-.

30 De estos compuestos de fórmula I, mencionados en



último lugar son de destacar especialmente aquellos donde R_1 es 1-cicloalqueno insustituido, R_2 y P_y tienen el significado arriba indicado, R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior y A es metileno.

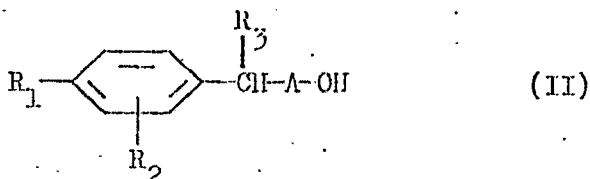
5 En los márgenes de compuestos mencionados R_2 es preferentemente hidrógeno y R_1 es, preferentemente, 1-ciclohexenil ó 1-cicloheptenil y R_3 es, preferentemente, hidrógeno ó metilo.

10 Son de mencionar especialmente el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-picolinato, el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-isonicotinato, el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-etil}$ -nicotinato, el 2-oxo-3- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -butil-nicotinato, el 2-oxo-3- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -butil-picolinato, el 1- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-etil}$ -nicotinato, el 2- $\overline{4}$ -(ciclohepten-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-nicotinato, el 2- $\overline{3}$ -(metoxi-4-ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-nicotinato y, muy especialmente, el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-nicotinato que, en el ensayo de edema de la pata por caolina en la rata, en administración oral en
20 dosis de 10 a 100 mg/kg muestra un buen efecto antiinflamatorio y en el ensayo de Writhing de fenil-p-benzoquinona en el ratón en administración oral en dosis de 30 a 100 mg/kg muestra un buen efecto anticonceptivo.

25 Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos.

Así se pueden obtener los nuevos compuestos haciendo reaccionar un alcohol, en caso dado funcionalmente modificado, capaz de reacción, de fórmula II

413489



donde R_1 , R_2 , R_3 y A tienen el significado arriba indicado, con un ácido carboxílico de fórmula III



5 o un derivado de ácido capaz de reacción del mismo, donde Py tiene el significado arriba indicado.

En un alcohol funcionalmente modificado, capaz de reacción, de fórmula II el grupo OH- es, por ejemplo, un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción. Un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, es, por ejemplo, un grupo hidroxilo esterizado con un ácido orgánico fuerte o inorgánico, por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo ó iodo, ó un grupo arilsulfonilo, tal como el grupo p-toluenosulfonilo, ó un grupo xantogenilo, además, también un grupo aciloxi, especialmente un grupo alcanilo inferior, por ejemplo, el grupo acetoxi.

Un derivado de ácido capaz de reacción de un ácido carboxílico de fórmula III es, ante todo, un haluro de ácido, tal como el cloruro de ácido, ó un anhídrido, tal como un anhídrido con un mol ulterior de ácido, ó también un anhídrido mixto, es decir, un anhídrido con un mol de otro ácido carboxílico, por ejemplo, de un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético, ó también un éster, tal como un éster de alquilo inferior ó, especialmente, un éster de fenilo.

La reacción se puede efectuar en la forma usual.



Los ácidos carboxílicos libres se esterizan ventajosamente por reacción con el alcohol, en forma adecuada en presencia de un ácido, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, del ácido sulfúrico ó del ácido clorhídrico, o en presencia de un aceptor de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida. La reacción se puede efectuar también haciendo reaccionar el ácido, o una sal del ácido, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica, con un alcohol esterizado, capaz de reacción, tal como uno de los arriba mencionados, por ejemplo, con un haluro, tal como cloruro o ioduro, en caso dado en presencia de bases, tales como las mencionadas más abajo. Los anhídridos de ácido o los haluros de ácido se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, con un alcohol, si se desea, en presencia de aceptores de ácido, tales como bases orgánicas o inorgánicas, tales como aminas, por ejemplo, aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, o piridina.

En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes.

Así se puede, en los compuestos obtenidos, donde R_3 significa hidrógeno, introducir un sustituyente R_3 diferente a hidrógeno. Por ejemplo, un compuesto de estos obtenido se puede transformar en la sal metálica correspondiente, por ejemplo, por reacción con bases fuertes, tales como amidas, hidruros o compuestos de hidrocarburo de metales alcalinos, tales como amida sódica, hidruro sódico ó fenil- o butil-litio, y entonces éstas, preferentemente sin aislamiento, hacer reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente R_3OH . Los ésteres reactivos son, especialmente, aquellos con ácidos inorgánicos fuertes u orgánicos, preferentemente

413489



con hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, ácido sulfúrico, ó con ácidos aril-sulfónicos, tales como el ácido benceno-, p-tolueno- ó p-bromobencenosulfónico.

5 Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en forma de sus sales que, en la forma usual, se pueden transformar entre si o en otras sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en los compuestos libres en forma en si conocida, por ejemplo, con alcalis o intercambiadores de iones. De estos últimos se pueden obtener sales por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente aquellos que son adecuados para la obtención de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, el ácido sulfúrico, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico; los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico ó p-aminosalicílico, el ácido embónico, metenosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, los ácidos naftalinsulfónicos ó el ácido sulfanílico; la metionina o el triptofano, la lisina ó arginina.

Las sales se pueden emplear también para la purificación de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sus sales, aislando éstas y de éstas



5 liberando de nuevo los compuestos libres. Debido a la estre-
cha relación entre los compuestos en forma libre y en forma de
sus sales se entenderan, en lo anterior y a continuación, bajo
los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso da-
do también las sales correspondientes.

10 Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la
selección de los productos de partida y los modos de trabajo,
y según el número de los átomos de carbono asimétricos, como
antípodas ópticos, racematos o como mezclas de isómeros (por
ejemplo, mezclas de racematos).

15 Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) ob-
tenidas se pueden separar en los dos isómeros estereoisómeros
(diastereómeros) puros (por ejemplo, racematos) en base de
las diferencias físico-químicas, en forma en si conocida, por
ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20 Los racematos obtenidos se pueden descomponer según
métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un di-
solvente ópticamente activo o con ayuda de microorganismos, en
los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los anti-
podas por reacción con medios adecuados.

25 Los racematos obtenidos se pueden descomponer además
por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales
con el racemato y separación de las sales obtenidas de esta
manera, por ejemplo, debido a sus diferentes solubilidades, en
los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antipo-
das por reacción con medios adecuados. Acidos ópticamente ac-
tivos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L
del ácido tartárico, ácido di-o-toluiltartárico, málico, man-
dólico, camfersulfónico o quínico.

30 La invención se refiere también a aquellas formas



de realización del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene el cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y, especialmente, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos conocidos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o, en caso dado, en forma de sus sales, especialmente de las sales de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente orgánico o inorgánico, sólido o líquido, farmacéutico, adecuado por ejemplo, para aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos productos que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, goma, propilenglicoles, vaselina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, cremas, ungüentos o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como eli-

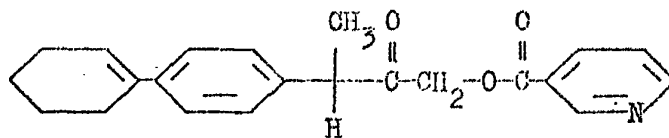


xires o jarabes), suspensiones ó emulsiones. En caso dado es-
tarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como
agentes de conservación, estabilización, humectación o emul-
sión, facilitadores de la solución o sales para variar la pre-
sión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sus-
tancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuti-
cos se obtienen según métodos usuales.

La invención se describe con más detalle en los
ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en gra-
dos centígrados.

Ejemplo 1

A 9,4 g de ácido nicotínico en 100 cc de acetona
absoluta se agregan 11,4 g de trietilamina y después 12 g de
ioduro 2-oxo-3-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-n-butílico y se de-
ja reposar a unos 20° durante 15 horas bajo exclusión de agua.
Después se reparte entre 3 veces 200 cc de cloroformo y 200 cc
de agua. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, des-
pués con ácido clorhídrico 0,01-n a 0° y nuevamente con agua,
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se eva-
pora en vacío, a unos 20°, hasta sequedad. La cromatografía
del residuo de evaporación en 500 g de gel de sílice con éter
como eluyente suministra el 2-oxo-3-[4-(ciclohexen-1-il)-fe-
nil]-1-n-butyl-nicotinato puro de fórmula



del p.f. 110 - 111° (en benceno-éter-éter de petróleo).

El producto de partida se puede obtener como sigue:



A una suspensión de 24,0 g de la sal sódica de ácido α -[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-propiónico en 200 cc de benceno absoluto se agregan bajo agitación a 10°, en porciones, 40 g de cloruro oxalílico. Se sigue agitando durante unas 12 horas a unos 20° y a continuación se evapora en vacío a 30° hasta sequedad. El residuo se mezcla con 100 cc de benceno absoluto, se filtra bajo exclusión de agua de la sal común formada y el filtrado se evapora como arriba descrito hasta sequedad. La destilación del residuo de evaporación en alto vacío suministra con la fracción que hierve a 115-130°/0,05 mm el cloruro de ácido α -[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-propiónico en bruto.

Los siguientes trabajos se efectúan detrás de un escudo protector.

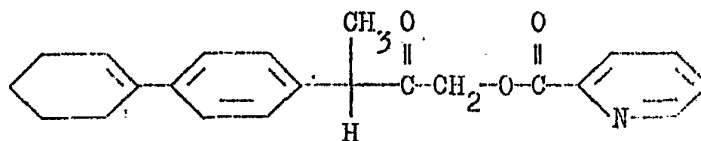
A 200 cc de una solución 0,58-n de diazometano en éter se gotean bajo agitación, a -10°, bajo exclusión de agua, lentamente 16,9 g del cloruro arriba descrito. Después se deja reposar durante 15 horas a 5° y a continuación se evapora en vacío a 0° hasta sequedad. El residuo de evaporación que contiene el 2-oxo-3-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-diazobutano en bruto se disuelve en 100 cc de acetona y, bajo agitación, se mezcla en porciones con 200 cc de una solución al 10 % de ácido clorhídrico calentado a 80°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 1 hora a 50°. Dejase enfriar entonces a unos 20° y se extrae tres veces con 200 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. Del residuo de evaporación cristaliza con éter de petróleo el cloruro 2-oxo-3-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-n-butílico en bruto del p.f. 66 - 67°.

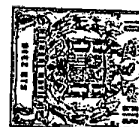


5 A 9,9 g del cloruro de arriba en 250 cc de acetona absoluta se le agregan 12 g de ioduro sódico y se hierve durante 10 horas bajo reflujo y bajo exclusión de agua. Después se evapora en vacío a unos 20° hasta sequedad y el residuo de evaporación se reparte entre 3 veces 300 cc de cloruro de metileno y agua (para descolorear la fase orgánica se agrega un poco de bisulfato sódico). Las fases orgánicas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo de evaporación
10 contiene el ioduro 2-oxo-3-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-n-butílico en bruto, que se sigue empleando sin ulterior limpieza.

Ejemplo 2

15 A 10 g de cloruro 2-oxo-3-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-n-butílico, 5 g de ioduro sódico y 9,4 g de ácido picolínico en 100 cc de dimetilformamida absoluta se agregan 5,5 cc de trietilamina y se deja reposar durante 24 horas a unos 20° bajo exclusión de agua. Después se mezcla con 1 litro de cloroformo, se enfría a unos 20° y se separa por filtración del precipitado marrón formado. El filtrado se lava poco a poco
20 con 5 veces 500 cc de agua, después con solución saturada de bicarbonato sódico, después con solución 1-n de bisulfito sódico y de nuevo con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se evapora en vacío a unos 20° hasta sequedad. Mediante cromatografía del residuo de evaporación en
25 400 g de gel de sílice con éter-éster acético (1:1) como eluyente se obtiene el 2-oxo-3-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-1-n-butyl-picolinato puro de fórmula



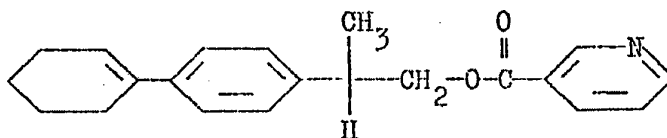


del p.f. 101 - 103° (en éter-cloruro metilénico).

Ejemplo 3

A 9,0 g de 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-propanol
en 100 cc de piridina absoluta y 50 cc de benceno absoluto se
5 agregan, bajo agitación a 5°, en porciones 11,2 g de hidroclo-
ruro de cloruro nicotínico y, a continuación, lentamente 12 cc
de trietilamina. Después se sigue agitando durante unas 12 ho-
ras a unos 20°. Para la elaboración se reparte la mezcla de
reacción a 0° entre 3 veces 200 cc de cloruro metilénico y 300
10 cc de agua. La fase orgánica se lava con 5 veces 100 cc de a-
gua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se
evapora en vacío. Del residuo de evaporación cristaliza con
éter de petróleo el 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-1-n-propil-
nicotinato de fórmula

15



del p.f. 76 - 78°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

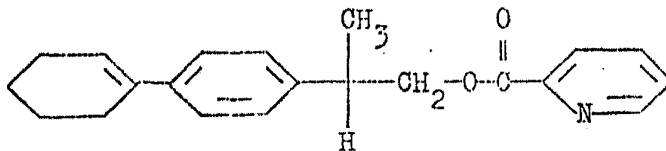
A 10 g de hidruro de litio-aluminio en 900 cc de
dioxano absoluto se gotean a 90°, bajo agitación y exclusión
de agua, 25 g de α -[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-propionato de
20 metilo en 100 cc de dioxano absoluto. Se deja durante otros
90 minutos a 90°. La mezcla de reacción se enfría entonces a
0°, bajo agitación se mezcla, gota a gota, con 100 cc de agua
y se filtra. El residuo se lava a fondo con dioxano. El fil-
25 trado se evapora en vacío hasta sequedad. La destilación del
residuo de evaporación en alto vacío da con la fracción que



hierve a 150°/0,1 mm el 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-n-propa-
panol puro.

Ejemplo 4

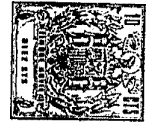
5 A 12,0 g de 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-n-propa-
nol en 100 cc de piridina absoluta y 50 cc de benceno absoluto
se gotean a -5° bajo agitación, 12 g de cloruro picolínico en
50 cc de benceno absoluto y a continuación 20 cc de trietila-
mina. Después se agita durante unas 12 horas a unos 20° bajo ex-
clusión de humedad. La mezcla de reacción se mezcla entonces
10 con 300 g de hielo y se extrae 3 veces con 300 cc de cloruro
metilénico. Las fases orgánicas se lavan con 6 veces 300 cc
de agua y se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtra-
do se evapora en vacío. La destilación del residuo de evapora-
ción suministra con la fracción que hierve a 165-170°/0,1 mm
15 el 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-1-n-propil-picolinato en bru-
to de fórmula



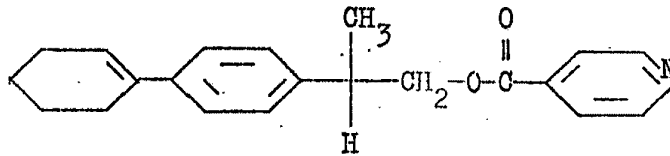
que, después de cristalizar varias veces en éter-éter de petró-
leo funde a 54 - 56°.

20 Ejemplo 5

A 12,0 g de 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-n-propa-
nol en 100 cc de piridina absoluta y 50 cc de benceno se agre-
gan a -5°, en porciones y bajo agitación y exclusión de agua,
14,8 g de hidrocloreto de cloruro isonicotínico y, a continua-
25 ción, gota a gota, 25 cc de trietilamina. Después se sigue



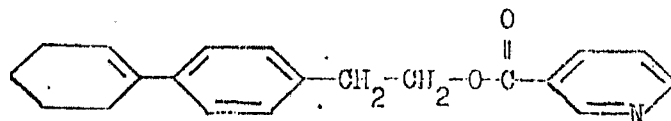
5 agitando durante unas 12 horas a unos 20°. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 300 g de hielo y se extrae tres veces con 300 cc de éter. Las fases orgánicas se lavan con 5 veces 300 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. Con pentano cristaliza del residuo de evaporación a 0° el 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-1-n-propil-isonicotinato de fórmula



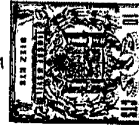
del p.f. 66 - 67°.

10 Ejemplo 6

A 8,0 g de 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-etanol en 90 cc de piridina absoluta y 50 cc de benceno absoluto se agregan a 5°, bajo agitación y en porciones, 10,7 g de hidrocloruro de cloruro nicotínico y después, gota a gota, 20 cc de trietilamina. A continuación se sigue agitando durante unas 12 horas a unos 20° bajo exclusión de agua. Después se mezcla con 300 g de agua y se extrae con 3 veces 200 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan con 5 veces 300 cc de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. La cromatografía del residuo de evaporación en 300 g de gel de sílice con éter como eluyente da el 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-1-etil-nicotinato puro de fórmula



413489



del p.f. 72 - 74° (en éter-pentano).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

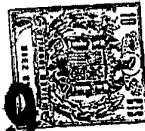
Una solución de 50 g de ácido 4-(ciclohexen-1-il)-fenilacético en 400 cc de metanol y 1,5 cc de ácido sulfúrico concentrado se hierve durante 5 horas bajo exclusión de agua y al reflujo. Después se concentra en vacío a un volumen de unos 50 cc y el residuo se reparte entre 3 veces 300 cc de éter y 300 g de agua de hielo. La fase orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El 4-(ciclohexen-1-il)-fenil-acetato de metilo en bruto se sigue elaborando directamente.

A una suspensión de 4,75 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de dioxano absoluto se gotean a 80°, bajo agitación y exclusión de agua, lentamente 11,5 g del éster en bruto de arriba, secado, en 50 cc de dioxano. Se sigue agitando durante 2 horas a 80°. Se enfría entonces a 0°, lentamente se gotean 10 cc de agua y se filtra. El residuo de filtración se lava cuidadosamente con dioxano. El filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo de evaporación se destila en alto vacío. La fracción que hierve a 130-135°/0,005 mm contiene el 2-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-etanol en bruto.

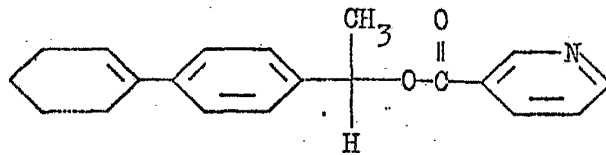
Ejemplo 7

A una solución de 15 g de 1-[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-etanol en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y 45 g de trietilamina se agregan a -10°, bajo agitación y en porciones, 40 g de hidrocloreuro de cloruro nicotínico de manera que la temperatura no sobrepase los 5°. Después se sigue agitando durante 12 horas a unos 20° bajo exclusión de agua. Para la cla-

413489

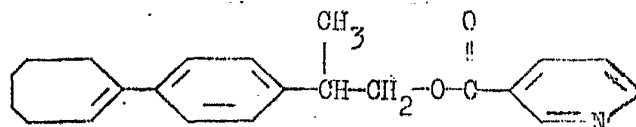


boración se reparte entre 3 veces 300 cc de éter y agua. La fase orgánica se lava con 3 veces 300 cc de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. La destilación del residuo de evaporación en alto vacío suministra con la fracción que hierve a 195 - 200°/0,15 mm el 1- γ -(ciclohexen-1-il)-fenil- γ -1-etil-nicotinato de fórmula

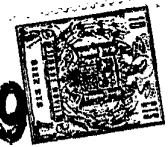


Ejemplo 8

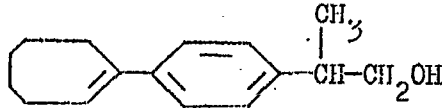
A una solución de 10,0 g de 2- γ -(ciclohepten-1-il)-fenil- γ -propan-1-ol en 110 cc de piridina absoluta y 55 cc de benceno se agregan a 5° bajo agitación y exclusión de agua, en porciones, 11,2 g de hidrocloreuro de cloruro nicotinoílico y a continuación, gota a gota, 13 cc de trietilamina. Terminada la adición se sigue agitando durante la noche a temperatura ambiente. Después se reparte la mezcla de reacción entre 3 veces 200 cc de cloruro metilénico y 3 veces 300 cc de agua. Las fases orgánicas se lavan 5 veces con 300 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación del residuo de evaporación en alto vacío da en la fracción que hierve a 190-195° y 0,05 Torr el 2- γ -(ciclohepten-1-il)-fenil- γ -propil-1-nicotinato de fórmula



413489



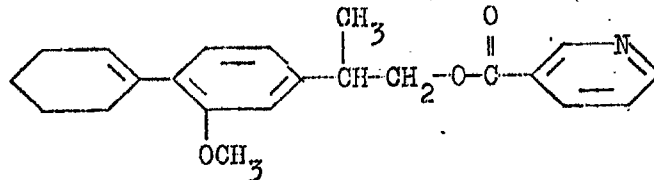
El producto de partida se puede obtener en forma análoga al método descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-(4-(ciclohepten-1-il)-fenil)-propionato de metilo.



5 P.eb. 0,03 unos 150°.

Ejemplo 9

En forma análoga se obtiene el 2-(3-metoxi-4-(ciclohexen-1-il)-fenil)-1-n-propil-nicotinato de fórmula



10 Ejemplo 10

Tabletas conteniendo 20 mg de 2-(4-(ciclohexen-1-il)-fenil)-1-n-propil-nicotinato se pueden preparar con la composición siguiente:

	<u>Composición</u>	<u>por tableta</u>
15	Sustancia activa	20,0 mg
	Fécula de trigo	45,0 mg
	Lactosa	60,0 mg
	Acido silícico coloidal	5,0 mg
	Talco	9,0 mg
20	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/>
		140,0 mg
		=====

Preparación

La sustancia activa se mezcla con una parte de la



5 fécula de trigo, con lactosa y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con el engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

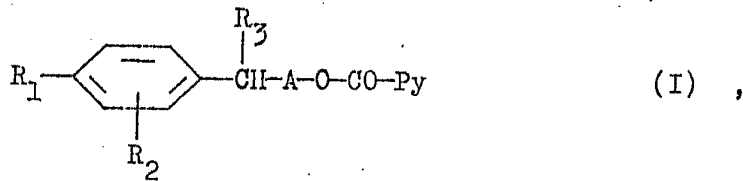
10 La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca, el granulado seco se pasa a través de un tamiz. Después se agrega la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio. La mezcla obtenida se prensa a tabletas de 140 mg.

NOTA

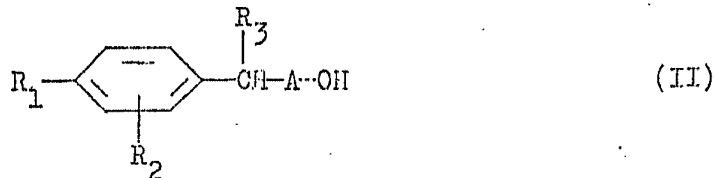
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza bajo los números y fechas siguientes: 5213/72 de 10 de abril de 1972 y 2920/73 de 28 de febrero de 1973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una patente de invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido piridincarboxílico, caracterizándose por lo siguiente:

25

1. Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres del ácido piridincarboxílico de fórmula I



5 en la que R₁ significa 1-cicloalquenilo, R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o trifluormetilo, R₃ significa hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo, A representa un enlace directo o metileno ó -A-O- significa -CO-CH₂-O- y Py significa piridilo, caracterizado porque un alcohol, en caso dado funcionalmente modificado, capaz de reacción, de fórmula II



10 en la que R₁, R₂, R₃ y A tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula III



15 o un derivado de ácido funcional del mismo, donde Py tiene el significado arriba indicado, y, si se desea, dentro del margen de la definición de los productos finales, se introducen, modifican o disocian sustituyentes, y/o las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos puros y/o los racematos obtenidos se separan en los antípodos ópticos, y/o las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres o los compuestos libres obtenidos en sus sales.

20



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un alcohol funcionalmente modificado, capaz de reacción, de fórmula II, cuyo grupo OH esté sustituido por un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción.

5 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un alcohol de fórmula II cuyo grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, es un grupo hidroxilo esterizado con un ácido orgánico fuerte ó inorgánico.

10 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea un alcohol de fórmula II, cuyo grupo hidroxilo está sustituido por un átomo de halógeno, un grupo arilsulfonilo, un grupo xantogenilo o un grupo aciloxi.

15 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado de ácido capaz de reacción de un ácido carboxílico de fórmula III se emplea un haluro de ácido, un anhídrido, o también un anhídrido mixto, esto es, un anhídrido con un mol de otro ácido carboxílico, ó también un éster.

20 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido carboxílico libre se esteriza mediante reacción con el alcohol en presencia de un ácido o en presencia de un agente aceptor de agua.

25 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque un ácido carboxílico libre se esteriza mediante reacción con el alcohol en presencia de un ácido mineral.

413489



8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente aceptor de agua se emplea diciclohexilcarbodiimida.

5 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque el ácido o una sal del ácido se hace reaccionar con un alcohol esterizado, capaz de reacción, tal como uno de los arriba mencionados.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se emplea una sal alcalina del ácido.

10 11. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de bases.

12. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como bases se emplean aminas terciarias.

15 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque una solución del compuesto II se calienta junto con una solución del compuesto III.

20 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se emplea un disolvente absoluto y se trabaja bajo exclusión de humedad.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula II donde el resto 1-cicloalqueno es un resto 1-ci-

413489



clohexenilo ó un resto 1-cicloheptenilo.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula III, donde Py significa 3-piridilo.

5 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 16, caracterizado porque el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en caso dado se emplea en forma de una sal y/o racemato o antipodas ópticos.

10 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales, se introducen, modifican o disocian sustituyentes.

15 19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, donde R₃ significa hidrógeno, se introduce un sustituyente R₃ diferente a hidrógeno.

20 20. Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque un compuesto de estos obtenido se transforma por reacción con bases fuertes en la correspondiente sal metálica y después ésta, preferentemente sin aislamiento, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol

41369

R_3OH correspondiente.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque como base fuerte se emplean amidas, hidruros o compuestos hidrocarburo de metal alcalino.

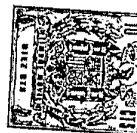
5 22. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque como éster capaz de reacción de un alcohol R_3OH correspondiente se emplean aquellos con ácidos inorgánicos fuertes u orgánicos.

10 23. Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque se emplean ésteres de los hidrácidos halogenados o con ácidos arilsulfónicos.

15 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque se preparan los ésteres del ácido piridincarboxílico de fórmula I, donde R_2 , A y Py tienen el significado arriba indicado, R_1 significa 1-cicloalquenilo insustituido y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior.

20 25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque se preparan los ésteres del ácido piridincarboxílico de fórmula I, donde R_1 significa 1-cicloalquenilo insustituido, R_2 y Py tienen el significado arriba indicado, R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior y A significa metileno ó -A-O- represente $-CO-CH_2-O-$.

26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque se preparan los ésteres del



ácido piridincarboxílico de fórmula I, donde R_1 significa 1-cicloalquenilo insustituído, R_2 y Py tienen el significado arriba indicado, R_3 significa hidrógeno ó alquilo inferior y A es metileno.

5

27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque se preparan los ésteres del ácido piridincarboxílico de fórmula I, donde R_2 significa preferentemente hidrógeno y R_1 significa preferentemente 1-ciclohexenilo ó 1-cicloheptenilo y R_3 significa preferentemente hidrógeno o metilo.

10

15

20

28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque se prepara el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-picolinato, el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-isonicotinato, el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -butil-nicotinato, el 2-oxo-3- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -butil-picolinato, el 1- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -etil-nicotinato, el 2- $\overline{4}$ -(ciclohepten-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-nicotinato, el 2- $\overline{3}$ -(metoxi-4-ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-nicotinato y muy especialmente el 2- $\overline{4}$ -(ciclohexen-1-il)-fenil- $\overline{1-n}$ -propil-nicotinato.

25

29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 28, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma dextrogiro.

30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 28, caracterizado porque los nuevos compuestos se pre-

A handwritten signature in dark ink, consisting of stylized, overlapping loops and lines.



paran en su forma levogiro. **413489**

31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.

32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.

33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales de aplicación terapéutica.

34. Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido piridincarboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 ABR. 1973

CIBA-GEIGY A.G.

I. GOMEZ ACEBO Y NUÑEZ
p. p. Firmados L. Gasta Ferrolaga