

430,638

CASE 14-B

Int. Cl.: C07D/A61K

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACCION HIPOGLICEMICA", a favor de la firma suiza ROBA-PHARM AG, residente en St. Albanrheinweg 174, CH-4006 BASEL (Suiza).

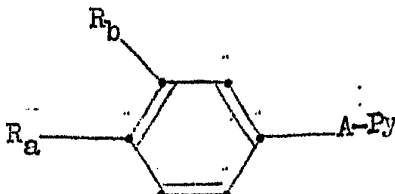
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una subclase preferida de los compuestos de acción hipoglicémica que están descritos en la solicitud de patente española nº 413.279.

5.

Los compuestos de este grupo preparados según el invento corresponden a la fórmula



(I)

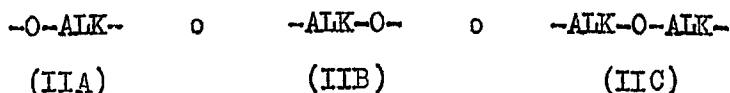
10.

en la que

"Py" significa un grupo 2-, 3- ó 4-piridílico;

A representa un grupo de la fórmula

5.



(donde "ALK" significa un grupo alquílico no ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono y especialmente de 1 a 3 átomos de carbono);

10.

y uno de los símbolos

R_a y R_b

representa un grupo carboxílico (que eventualmente se halla en forma de sal o esterificado), mientras el otro de los símbolos R_a y R_b significa hidrógeno, un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono o un grupo carboxílico (eventualmente presente en forma de sal o esterificado)

15.

o bien son sales de adición de ácido de estos compuestos.

20.

El procedimiento del invento para preparar los compuestos de la fórmula I o sus sales de adición de ácido se caracteriza por hidrolizarse una mono- o di-carbonamida respectiva, un mono- o di-nitrilo respectivo, un mono- o di-éster respectivo o un mono- o di-(iminoéter) respectivo, hacerse reaccionar un compuesto mono- o di-alcílico respectivo con un hipohalogenito, carboxilarse un compuesto mono- o di-Grignard respectivo, esterificarse un ácido mono- o di-carboxílico respectivo, transesterificarse un mono- o di-éster respectivo u oxidarse un compuesto mono- o di-formílico respectivo.

25.

- Según una segunda modalidad de realización del procedimiento del invento, pueden prepararse compuestos de la fórmula I anterior en los que o bien R_a y R_b significan ambos grupos carboxílicos, eventualmente presentes en forma de sales, o bien uno de los símbolos R_a y R_b representa un grupo carboxílico, eventualmente presente en forma de sal, y el otro representa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono, sometiendo a una hidrólisis catalizada por ácidos o por bases un compuesto respectivo de la fórmula I en el que o bien R_a y R_b representan ambos grupos ciano (-CN) o bien uno de los símbolos R_a y R_b significa un grupo ciano y el otro representa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono. En el curso de la hidrólisis del mono- o di-nitrilo se libera amoníaco; por lo tanto se prefiere como catalizador un ácido que combine el amoníaco; por ejemplo, un ácido halohídrico, como el ácido clorhídrico o el bromhídrico. Cuando se recurre a una hidrólisis catalizada por bases, se libera amoníaco y el ácido se obtiene en forma de una sal alcalina o, después de la neutralización, en forma del ácido libre.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Según una tercera modalidad de realización del procedimiento de este invento, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I anterior en los que o bien R_a y R_b significan ambos grupos carboxílicos, eventualmente presentes en forma de sal, o bien uno de los símbolos R_a y R_b representa un grupo carboxílico, eventualmente presente en forma de sal, y el otro significa hidrógeno o un grupo
- 25.

- alquílico con un número impar de átomos de carbono, sometiendo a una hidrólisis catalizada por ácidos o por bases un compuesto respectivo de la fórmula I en el que o bien R_a y R_b representan ambos grupos carboxílicos esterificados o bien uno de los símbolos R_a y R_b significa un grupo carboxílico esterificado y el otro representa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono. Preferentemente se emplea una hidrólisis catalizada por bases, recurriendo a una base fuerte, como el hidróxido sódico. Los grupos carboxílicos esterificados pueden ser, por ejemplo, grupos de alcoxilo inferior-carbonilo, como los grupos de metoxi-carbonilo o tercibutoxi-carbonilo. Las indicaciones hechas antes respecto a las sales de los ácidos libres resultantes valen también en este caso.
- 5.
- 10.
15. Según una cuarta modalidad de realización de este procedimiento, pueden prepararse compuestos de la fórmula I anterior en los que o bien R_a y R_b significan ambos grupos carboxílicos, eventualmente presentes en forma de sal, o bien uno de los símbolos R_a y R_b representa un grupo carboxílico, eventualmente presente en forma de sal, y el otro significa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono, haciendo reaccionar con un hipohalogenito un compuesto
- 20.
25. respectivo de la fórmula I en el que o bien R_a y R_b representan ambos grupos acílicos o bien uno de los símbolos R_a y R_b significa un grupo acílico y el otro representa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de

átomos de carbono. El grupo acílico R_a y/o R_b puede ser un grupo acetílico. De preferencia se emplea como hipohalogenito un hipohalogenito sódico, el cual puede ser producido in situ en solución acuosa por reacción de hidróxido sódico con una mezcla de yodo y yoduro potásico.

5. También aquí el ácido libre deseado puede ser aislado y convertido por procedimientos conocidos en una sal cualquiera que se desee.

- Según una quinta modalidad de realización del procedimiento del invento, se pueden preparar compuestos de la fórmula I anterior en los que o bien R_a y R_b significan ambos grupos carboxílicos, eventualmente presentes en forma de sal, o bien uno de los símbolos R_a y R_b representa un grupo carboxílico, eventualmente presente en forma de sal, y el otro significa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono, carboxilando en un disolvente orgánico un compuesto respectivo de la fórmula I en el que o bien R_a y R_b representan ambos grupos de la fórmula $-MgX$ (donde X significa halógeno; por ejemplo, cloro o bromo) o bien uno de los símbolos R_a y R_b representa un grupo de la fórmula $-MgX$ y el otro significa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono, e hidrolizando el producto carboxilado. Los compuestos de Grignard son naturalmente bien conocidos por los expertos y pueden ser preparados por procedimientos conocidos. La carboxilación se realiza preferentemente con empleo de anhídrido carbónico gaseoso, pero en ocasiones puede utilizarse
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

también anhídrido carbónico sólido. La hidrólisis del producto intermediario formado después de la carboxilación puede efectuarse sencillamente por adición de agua.

5. Según una sexta modalidad de realización del procedimiento del invento, pueden prepararse compuestos de la fórmula I anterior en los que o bien R_a y R_b significan ambos grupos carboxílicos esterificados o bien uno de los símbolos R_a y R_b representa un grupo carboxílico esterificado ; el otro significa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono, esterificando un compuesto respectivo de la fórmula I en el que R_a y/o R_b representan grupos carboxílicos o transesterificando un compuesto respectivo de la fórmula I en el que R_a y/o R_b representan otros grupos carboxílicos esterificados. La esterificación es naturalmente muy bien conocida y puede realizarse por los métodos habituales. Así, puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula I en el que R_a y/o R_b significan grupos carboxílicos, en presencia de un catalizador ácido, con un alcohol (por ejemplo, con etanol). Igualmente puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula I en el que R_a y/o R_b representan grupos carboxílicos esterificados (por ejemplo, grupos de metoxicarbonilo) con un alcohol inferior (por ejemplo, con etanol) en presencia de un catalizador (como el etilato sódico), lo que hace que se forme por transesterificación el nuevo éster deseado.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Según una séptima modalidad de realización del procedimiento del invento, pueden prepararse compuestos de la fórmula I en los que o bien R_a y R_b significan

representa hidrógeno o un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono. Oxidantes apropiados para los grupos formílicos son, por ejemplo, óxido argéntico/hidróxido sódico o ácido nítrico concentrado.

5. Los ejemplos que siguen explican el procedimiento de este invento basándose en la preparación de 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano o respectivamente 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano. Las reacciones son, no obstante, bastante comunes y pueden emplearse también ordinariamente para la preparación de los otros compuestos de la fórmula I anterior sin que haya necesidad de modificar gran cosa las condiciones de reacción.

Ejemplo 1

Preparación de 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano por reacción de Grignard

15.

Se añadieron a gotas 0,09 g (0,01 mol) de bromuro de etilo a una suspensión de 0,73 g (0,03 moles) de polvo de magnesio en 5 cc de tetrahidrofurano seco que contenía un cristal de yodo. Surgió una reacción violenta, y en cuanto ésta hubo remitido se añadió, a gotas y agitando, una solución de 5,28 g (0,02 moles) y de 4-bromofenoxi-2'-piridilmetano en 20 cc de tetrahidrofurano seco. Se hirvió en reflujo la mezcla durante 10 minutos, se la enfrió y se la trató a gotas, agitando, con una solución de 3,24 g (0,03 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico en 10 cc de tetrahidrofurano seco. Se hirvió la mezcla en reflujo durante 2 horas, se la enfrió, se la trató con 10 cc de agua y se la extrajo con 3 x 50 cc de éter. Mediante la evaporación de las capas orgá-

20.

25.

nicas secadas y combinadas se obtuvo 4-etoxicarbonil-fenoxi-2'-piridilmetano.

Si se hace reaccionar el compuesto de Grignard con anhídrido carbónico y se trata con agua el producto de la reacción en lugar de esterificar el compuesto de Grignard con una solución de éster etílico de ácido clorofórmico, se obtiene como producto final, naturalmente, el ácido libre.

Ejemplo 2

10. Preparación de 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano por oxidación del compuesto formílico respectivo

a) Oxidación de 4-hidroximetilfenoxi-2'-piridilmetano

Se disolvieron bajo nitrógeno en 20 cc de acetona seca 1,08 g (0,005 moles) de 4-hidroximetilfenoxi-2'-piridilmetano. Se añadieron 0,44 g (0,005 moles) de dióxido de manganeso y se agitó la mezcla durante 18 horas a la temperatura del ambiente. Se filtró la mezcla por Celite y se la evaporó, lo que dió 4-formilfenoxi-2'-piridilmetano.

b) Oxidación de 4-formilfenoxi-2'-piridilmetano

Se añadieron despacio 1,01 g (0,005 moles) de 4-formilfenoxi-2'-piridilmetano a una mezcla de 1,20 g (0,035 moles) de hidróxido sódico y 1,16 g (0,005 moles) de óxido argéntico en 30 cc de agua a 60° C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y luego a la temperatura del ambiente durante una noche. Mediante filtración y neutralización se obtuvieron 0,55 g (60 %) de 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano. Esta oxidación pudo

efectuarse también con ácido nítrico concentrado, a 0° C.

Ejemplo 3

Preparación de 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridil-
metano por transesterificación

5. Se calentó en reflujo durante 2 horas 1,0 g de 4-metoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano en 50 cc de etanol absoluto que contenían una pizca de etilato sódico. Se evaporó el disolvente y se sacudió el residuo con 50 cc de tetracloruro de carbono y 25 cc de agua. Se separaron las fases, se lavó dos veces con agua la fase orgánica y se la secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el disolvente por destilación y se recristalizó el producto con empleo de carbón a partir de isopropanol, lo que dió el éster etílico puro. El espectro de resonancia magnética nuclear, que resultó idéntico al de una muestra auténtica, demostró que el éster metílico se había transformado por completo en éter etílico.
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

Preparación de 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridil-
dilmetano por reacción de éster etílico de
ácido 4-diazobenzoico con 2-piridilmetanol

20. Se enfriaron hasta 0° C 16,5 g de éster etílico de ácido 4-aminobenzoico, 25 cc de ácido clorhídrico concentrado y 25 cc de agua y se diazóó añadiendo a temperatura de 0° a 5° C, en porciones, una solución de 6,9 g de nitrito sódico en 10 cc de agua. La solución obtenida de sal diazoica se agregó a 35° C a 40 g de 2-piridilmetanol y se dejó que la descomposición se desarrollara espontáneamente.
- 25.

Se lavó la mezcla tres veces con éter, se alcalinizó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico la fase acuosa y se extrajo ésta con tetracloruro de carbono. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron, lo que dió un aceite amarillo. Mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear se comprobó que se había formado 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano junto con algunas impurezas.

10.

Ejemplo 5

Preparación de 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano a partir de éter 4-(2'-piridilmetoxi)-bencimidoiletílico

15. Se disolvieron en 20 cc de cloroformo seco 2,1 g de 4-cianofenoxi-2'-piridilmetano. Se añadieron 0,46 g de etanol seco y la solución, enfriada hasta 0° C, se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso, seco. Se dejó reposar la mezcla reaccionar durante 24 horas. Se separó por filtración el iminoéter sólido resultante y se lo secó; presentaba entonces un punto de fusión de 171° C. Se disolvieron en 20 cc de agua 0,8 g de este iminoéter, se neutralizó por adición de hidróxido sódico diluído la solución resultante, se la calentó en reflujo durante 3 horas, se la enfrió y se extrajo con éter el producto.
20. Empleando la cromatografía líquidogaseosa, se identificó éste como 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano.
- 25.

Ejemplo 6

El 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano es el éter etílico del 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano y

por lo tanto puede ser preparado mediante esterificación de este ácido. El 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano puede obtenerse a partir de varios compuestos conocidos:

5. a) Se calentaron a 110° C durante 1 hora 3,0 g de 4-cianofenoxi-2'-piridilmetano y 45 g de ácido polifosfórico. Luego se vertió en agua la mezcla reaccional y se neutralizó con hidróxido sódico al 10 %. Se separó por filtración el 4-carboxamidofenoxi-2'-piridilmetano sólido resultante y se le recristalizó a partir de una mezcla de etanol y agua, después de lo cual presentó un punto de fusión de 165 a 166° C. 0,4 g de esta amida se calentaron en reflujo durante 2 1/2 horas en exceso de hidróxido sódico hasta que ya no se desprendió más amoníaco, se enfrió la mezcla reaccional y se la acidificó empleando ácido clorhídrico diluido. Se separó por filtración la sustancia sólida resultante y se la recristalizó a partir de etanol. El producto fue identificado como 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano.
- 10.
- 15.

20. b) Se calentó durante dos horas 1 g de 4-cianofenoxi-2'-piridilmetano con solución acuosa de ácido bromhídrico al 48 %, se enfrió la mezcla reaccional y se recristalizó de etanol el bromhidrato de 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano sólido resultante, después de lo cual éste fundió a 240° C.

25. c) Se calentaron en reflujo durante 3 horas 300 mg de 4-metoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano con 20 cc de hidróxido sódico al 20 %, se acidificó la solución con ácido clorhídrico, se separó por filtración la sustancia sólida y se la secó, lo que dió 4-carboxifenoxi-

-2'-piridilmetano.

5. d) Se disolvieron en una mezcla de 1 cc de agua y 20 cc de dioxano 300 mg de 4-acetilfenoxi-2'-piridilmetano. Se añadieron 2 cc de hidróxido sódico 2-normal y luego, a gotas, una mezcla de 20 g de yoduro potásico, 10 g de yodo y 100 cc de agua, hasta que se hubo precipitado una substancia sólida. Se separó por filtración la substancia sólida y se acidificó el filtrado, después de lo cual se le quitó el color por adición de ditionito sódico. Se eliminó el disolvente en vacío, se suspendió el residuo en cloroformo, se separó por filtración la substancia sólida y se la secó. De esta manera se obtuvo 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano.

15. El 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano puede luego esterificarse, para formar los compuestos deseados, de la manera siguiente:

20. Se calientan en reflujo durante 6 horas 170 mg de 4-carboxifenoxi-2'-piridilmetano en 40 cc de etanol saturado con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Se excluye el disolvente, se neutraliza el residuo con bicarbonato sódico acuoso y se extrae el aceite con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con agua y se seca. Excluyendo el disolvente, se obtiene 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano.

25.

Ejemplo 7

Preparación de 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano en procedimiento de una sola etapa a partir de 4-cianofenoxi-2'-piridilmetano

Se calentaron en reflujo durante 6 horas 1,5 g de 4-cianofenoxi-2'-piridilmetano en 20 cc de etanol

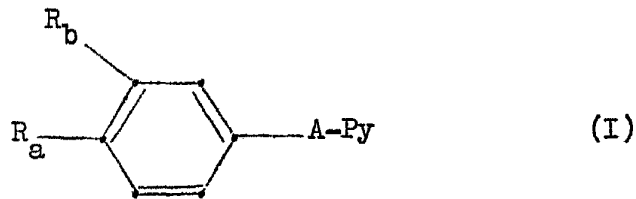
al 95 % y 7 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se neutralizó la mezcla reaccional con bicarbonato sódico y se la extrajo con éter. El producto final, o sea el 4-etoxicarbonilfenoxi-2'-piridilmetano, se identificó por cromatografía líquidogaseosa.

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente danesa nº 5389/73 del 4 de Octubre de 1973.

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de acción hipoglicémica, de la fórmula

15.

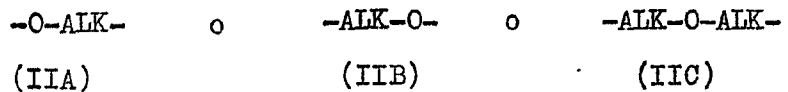


20.

en la que

"Py" significa un grupo 2-, 3- ó 4-piridílico;

A representa un grupo de la fórmula



25.

(donde "ALK" significa un grupo alquílico de 1 a 6 átomos de carbono, no ramificado);
y uno de los símbolos

R_a y R_b representa un grupo carboxílico (que eventual-

mente se halla en forma de sal o está esterificado), mientras el otro significa hidrógeno, un grupo alquílico con un número impar de átomos de carbono o un grupo carboxílico (eventualmente en forma de sal o esterificado),

5.

y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por someterse a una hidrólisis catalizada por ácidos o por bases un compuesto de la fórmula I en el que R_a y/o R_b representan grupos de una carbodiamida respectiva.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante del mismo, se verifica la hidrólisis catalizada por ácidos o por bases sobre un compuesto de la fórmula I en el que R_a y/o R_b representan grupos ciano, respectivos.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en otra variante del mismo, se verifica la hidrólisis catalizada por ácidos o por bases sobre un compuesto de la fórmula I en el que R_a y/o R_b significan grupos carboxílicos esterificados respectivos.

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una alternativa de su realización, hace reaccionar con un hipohalogenito un compuesto de la fórmula I en el que R_a y/o R_b significan grupos acílicos respectivos.

25.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en otra alternativa de su realización, se somete a carboxilación un compuesto de la fórmula I en el que R_a y/o R_b significan grupos de la fórmula $-MgX$,

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 Octubre 1974

p.a. JAIME ISEDA

p. p.



Firmado: JOSE L. MORA