



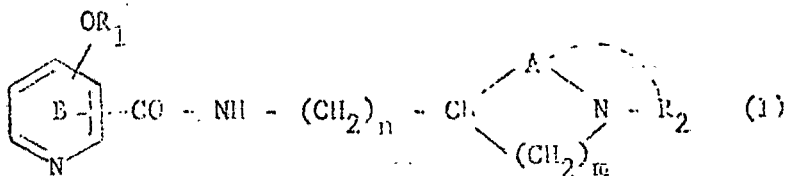
(19) ES	(1) NUMERO	451784 A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	24 9 1976

PATENTE DE INVENCION

(18) PRIORIDADES:		
(18) NUMEROS	(22) FECHA	(19) PAIS
12435/75	25.9.75	Suiza.
(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(9) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(12) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD/AGIK	
(1) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRIDINCARBOXAMIDAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS.		
(7) SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
(8) INVENTOR (ES)		
Jacques Gosteli, Angelo Storni, Armin Züst.		
(6) TITULAR (ES)		
REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se refiere a procedimientos para la obtención de nuevas piridincarboxamidas básicamente sustituidas.

Las piridincarboxamidas básicamente sustituidas obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula general I,



10 donde R_1 significa alquilo inferior y $-OR_1$ se encuentra en posición adyacente al grupo carboxamida, R_2 significa alquilo inferior o un resto etileno enlazado con uno de los restos trivalentes denominados como A y el átomo de nitrógeno que se encuentra entremedias formando un anillo hexavalente, A significa un resto hidrocarburo saturado divalente, que encierra como máximo un único anillo con 5 ó 6 miembros de anillo y presenta como máximo 7 átomos de carbono y cuyos dos lugares de enlace están separados por (3-m) hasta 4 átomos de carbono, o, en caso de que R_2 sea un resto etileno, significa el resto 1-propanil-3-ilideno, cuando m es 1, o bien el resto 1,2,4-butantrililo, cuando m es 0 y uno de los factores m y n es 0 y el otro es 1, y el anillo B puede estar en caso deseado ulteriormente sustituido. Objeto de la invención son también las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I con ácidos, especialmente las sales de adición farmacéuticamente aceptables.

15 En los compuestos de fórmula general I contiene el alquilo inferior R_1 y R_2 hasta 7 y preferentemente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, pentilo, isopentilo, hexilo, hepti

lo, y preferentemente propilo, butilo o isobutilo, como R_1 especialmente etilo y ante todo metilo, como R_2 especialmente metilo y ante todo etilo. A es un resto hidrocarburo alifático, saturado, divalente, por ejemplo, 1- ó 2-metiltrimetileno, tetrametileno y, ante todo, trimetileno, o, en caso de que m sea 1, propileno y ante todo etileno. Además, A es un resto cicloalifático saturado divalente, por ejemplo, 1,3- ó 1,4-ciclohexileno o, en el caso de que m sea 1, 1,2-ciclopentileno o, especialmente, 1,2-ciclohexileno, o un resto cicloalifático-alifático correspondiente, tal como 1,2-ciclopentilen-1-metileno, o, especialmente, 1,2-ciclohexilen-1-metileno. Al estar presente un resto etileno R_2 estará el correspondiente resto 1-propanil-3-ilideno enlazado preferentemente en su posición 1 con el átomo de nitrógeno de anillo, o el correspondiente resto 1,2,4-butan-triilo enlazado preferentemente en su posición 4 con el átomo de nitrógeno de anillo y en su posición 1 al grupo CH indicado en la fórmula I, es decir, un resto básico enlazado al grupo amida correspondiente es, especialmente, un resto 3-quinuclidinilo o un resto (2-quinuclidinil)-metilo.

El anillo B está en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior o alquiltio inferior, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o bien metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi o bien metiltio o etiltio, halógeno hasta el número atómico 35, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, o bien metilsulfonilo o etilsulfonilo, nitro, amino en caso dado mono- o disustituido, tal como amino, mono- o dialquilo inferior-amino o polimetilenamino, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, o bien dimetilamino, dietilamino o bien 1-pirrolidínilo o piperidino o morfolino, además, sulfamoilo y sulfamoilo

mono- o disustituído, tal como mono- o dialquilo inferior-sulfamoilo, por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o dietilsulfamoilo, o ciano, pudiendo el alquilo inferior, ante todo el metilo o el halógeno hasta el número atómico 35, ante todo cloro, estar presente varias veces, especialmente dos veces, o adicionalmente a uno de los sustituyentes ulteriores arriba mencionados.

Las nuevas piridincarboxamidas básicamente sustituidas de fórmula general I y sus sales de adición de ácido poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así antagonizan el efecto vomitivo de la apomorfina en el perro en dosis a partir de unos 0,05 mg/kg per os o subcutáneamente y antagonizan asimismo la estereotipia de la amfetamina y la estereotipia de la apomorfina en la rata en dosis a partir de unos 5 mg/kg per os. El efecto antagónico con respecto a la estereotipia de la amfetamina se determinó según el método descrito por J. Del Rio y J.A. Fuentes, Eur.J. Pharmac. 2, 73-78 (1969) empleándose, sin embargo, sólo la inhibición de la reacción según Leck como medida del efecto antagónico. El efecto antagónico con respecto al comportamiento estereotípico inducido por la apomorfina se determinó según P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers, K.A.L. Schellekens y F. Lenaerts, Arzneimittel-Forsch. 17, 841 (1966), cuyo método se modificó en el sentido de que sólo la inhibición del masticado inducido por la apomorfina sirvió como medida para el efecto antagónico. Además, las piridincarboxamidas básicamente sustituidas de fórmula general I aumentan en dosis a partir de unos 25 mg/kg p.o. en la rata el contenido endógeno de ácido homovalínico y ácido 3,4-dihidroxifenilacético en el Corpus striatum de la rata, lo que hace deducir un aumento del rendimiento de dopamina, véase G.F. Murphy et al., Brit. J. Pharmacol, 36, 107-115 (1969), N.E. Anden et al. Life Sci. 2, 448-458 (1963),

D.F. Sharman en Methods of Neurochemistry, R. Fried, ed., p. 111; New York: Dekker 1971. Las piridincarboxamidas básicamente sustituidas de fórmula general I se caracterizan también por una rápida iniciación del efecto y se pueden emplear como antieméticos, psicomáticos y antipsicóticos, por ejemplo, para el tratamiento de perturbaciones del pensamiento, que se manifiestan, por ejemplo, en ideas locas y excitaciónpsicomotórica de distintos genes.

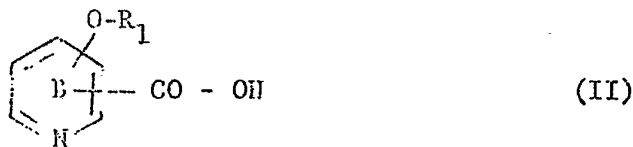
La invención se refiere especialmente a piridincarboxamidas de fórmula general I, en las cuales R_1 significa alquilo inferior, ante todo metilo, R_2 significa alquilo inferior, ante todo etilo, y A significa trimetileno, m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, pero preferentemente m significa 0 y n significa 1 y al mismo tiempo A representa trimetileno, y el anillo B sólo está sustituido por $O-R_1$ o adicionalmente por halógeno hasta el número atómico 35, ante todo cloro, por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio o etiltio, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, o bien metilsulfonilo o etilsulfonilo, o además por dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino, o ciano, y sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En primer lugar, se refiere la invención a piridincarboxamidas de fórmula general I, donde R_1 significa metilo, R_2 significa alquilo inferior, ante todo etilo, A significa trimetileno, m es 0 y n es 1 y el anillo B sólo está sustituido por $O-R_1$, o por cloro, metilo o metoxi, preferentemente dos veces y, ante todo, en forma simple, especialmente las correspondientes

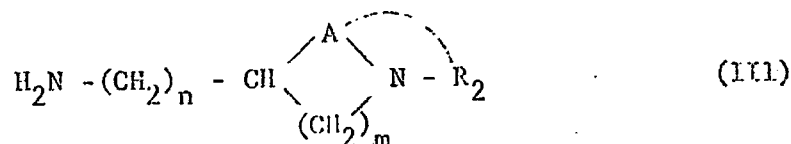
5 picolinamidas y, ante todo, nicotinamidas, tales como la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metoxipiclinamida, la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metoxi-6-metilpicolinamida, la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metoxinicotinamida, la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-6-cloronicotinamida, y ante todo la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dimetoxinicotinamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, los hidroccloruros.

10 Los compuestos de fórmula general I se obtienen según la presente invención si

a) un ácido piridincarcboxílico de fórmula general II.

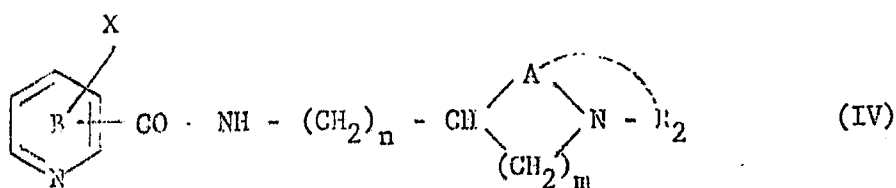


15 donde R₁ significa alquilo inferior, O-R₁ se encuentra en posición adyacente al grupo carboxilo y el anillo B puede estar en caso deseado ulteriormente sustituido, o un derivado funcional reactivo del mismo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III,



20 donde R₂, A, m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, o con un derivado funcional reactivo del mismo, o

b) un compuesto de fórmula general IV,



5 donde X se encuentra siempre en posición adyacente al grupo carboxamida y significa halógeno a partir del número atómico 17 o hidróxido y R₂, A, m y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I y el anillo B puede estar en caso deseado ulteriormente sustituido, si X significa halógeno se hace reaccionar con un compuesto metálico de un alcohol inferior o, en caso de que X signifique hidróxido se eterifica con un grupo alquilo inferior y, en caso deseado, el compuesto obtenido, siempre que como sustituyente del anillo B contenga cloro o bromo, se reduce al correspondiente compuesto con hidrógeno en posición correspondiente o se hace reaccionar con un compuesto metálico de un alcohol inferior o alcohol inferior y/o, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido.

15 Para la realización del procedimiento a) se hace reaccionar, por ejemplo, un ácido piridincarboxílico de fórmula general II con un compuesto de fórmula general III en presencia de un agente de condensación extractor de agua, por ejemplo, de una carbodiimida N,N'-disustituída, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, de un derivado del fósforo tri- o pentavalente, tal como, por ejemplo, trifenilfosfito, tetraetilpirofosfito, 4-metil-2-cloro-1,3,2-dioxafosfirano o bien pentóxido de fósforo, o de un haluro de silicio tal como tetracloruro de silicio o triclorofenilsilano, por ejemplo, en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura

ambiente o temperatura más elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado o, especialmente, al emplear pentóxido de fósforo también bajo ausencia de disolventes a temperaturas hasta unos 160°C.

5 Como derivados funcionales reactivos de los ácidos
piridincarboxílicos de fórmula general II entran en considera-
ción, por ejemplo, sus ésteres de alquilo inferior, tal como los
ésteres de etilo y, especialmente, los ésteres de metilo, que
al calentar con compuestos de fórmula general III, preferente-
10 mente a como mínimo la temperatura de ebullición del alcohol
inferior correspondiente y como máximo a unos 180°C, en presen-
cia o bajo ausencia de un disolvente orgánico inerte, tal como,
por ejemplo, tolueno o xileno y/o de un exceso del compuesto
de fórmula general III, suministran piridincarboxamidas susti-
15 tuídas de fórmula general I. Bajo condiciones de reacción esen-
cialmente las mismas o más bien más benignas se pueden hacer
reaccionar los ésteres activados, tal como, por ejemplo, los
ésteres cianmetílicos o los ésteres p-nitrofenílicos obtenibles
por reacción de ácidos piridincarboxílicos de fórmula general
20 I con cloroacetnitrilo en presencia de aceptores de ácido,
con los compuestos de fórmula general III. Como derivados fun-
cionales reactivos de los ácidos piridincarboxílicos de fórmula
general I son también adecuados, por ejemplo, sus anhídridos,
especialmente los anhídridos mixtos, tales como haluros, espe-
25 cialmente cloruros y los anhídridos con semiésteres de ácido
carbónico tal y como se obtienen, por ejemplo, de los ácidos
carboxílicos por reacción con ésteres de alquilo inferior de
ácido clorofórmico en presencia de bases, los anhídridos con
ácidos alcoxi inferior-fórmicos. Estos derivados funcionales
30 se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula general III,

preferentemente en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo, de una base terciaria fuerte, tal como trietilamina, N-etil diisopropilamina, piridina o s-colidina, que en exceso puede servir también como medio de reacción, o de un exceso de uno
5 de los componentes de reacción de fórmula general III, en presencia o bajo ausencia de un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano, cloruro metilénico, cloroformo, benceno o dimetilformamida. Como ulteriores derivados de los ácidos carboxílicos de fórmula general II entran en
10 consideración, por ejemplo, los 1-imidazolidas y sus isotiocianatos obtenibles por reacción de los ácidos carboxílicos con 1,1'-carbonildiimidazol o con 1,1'-sulfonildiimidazol, que se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general III, preferentemente en disolventes orgánicos inertes, tales como, por ejemplo,
15 tetrahydrofurano, dioxano o etilmetilcetona, en caso dado bajo calentamiento.

Como derivados funcionales reactivos de ácidos piridin carboxílicos de fórmula general II entran también en consideración ciertos enolésteres, especialmente los enolésteres de la
20 N-etil-3-oxo-3-(m-sulfobenzoil)-propionamida obtenible por reacción de los ácidos piridincarboxílicos con N-etil-5-fenilisoaxazolium-3'-sulfonato [véase R.B.Woodward et al., J.Am.Chem.Soc. 83, 1010 (1961)].

Como derivados funcionales reactivos de compuestos de
25 fórmula general III entran, por ejemplo, en consideración los isocianatos e isotiocianatos correspondientes (véase publicación alemana DOS 2 327 414), así como las triamidas de ácido fosfórico (véase publicación alemana DOS 2.162.917), que se pueden hacer reaccionar con los ácidos piridincarboxílicos de fórmula general II, en disolventes orgánicos inertes, tales como, por ejemplo
30

plo, dioxano, benceno, tolueno o xileno, a temperaturas más elevadas hasta unos 150°C o bien la temperatura de ebullición del disolvente. Sean mencionados además los productos de reacción de tricloruro de fósforo y la cantidad dos veces molar de un compuesto de fórmula general III (véase publicación alemana DOS 2.327.193), que se forma en piridina y se hace reaccionar preferentemente in situ a temperatura de ebullición con los ácidos piridincarboxílicos de fórmula general II, así como los derivados de N-sulfenilo de los compuestos de fórmula general III, tales como los derivados de N-(2-piridinsulfenil) (véase publicación alemana DOS 2.452.405), que se forman preferentemente de los compuestos de fórmula general III con disulfuros orgánicos, tales como disulfuro de di-(2-piridilo) en un disolvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida, dioxano, cloruro metilénico, benceno o piridina y se hacen reaccionar in situ en presencia de compuestos del fósforo trivalente, tales como trifenilfosfina, a temperatura ambiente con ácidos piridincarboxílicos de fórmula general II.

Como ulteriores derivados funcionales reactivos de los compuestos de fórmula general III son de mencionar además los derivados de N-trimetilsililo, que se obtienen por reacción de estas aminas con cloruro trimetilsilílico en disolventes orgánicos inertes anhidro, que se hacen reaccionar con derivados funcionales reactivos de los ácidos de fórmula general II en disolventes orgánicos inertes a derivados de N-trimetilsililo de los compuestos de fórmula general I, de los cuales al descomponer con agua o alcoholes inferiores se forman las amidas deseadas.

La reacción de un compuesto de fórmula general IV, donde un halógeno X se encuentra preferentemente en la posición 2 ó 4, con un compuesto metálico de un alcohol inferior, especial-

mente con un alcóxido inferior de metal alcalino, tal como etóxido de sodio o de potasio o especialmente metóxido de sodio o de potasio se efectúa preferentemente en el correspondiente alcohol inferior a temperaturas entre unos 0 y 100°C o bien a la temperatura de ebullición del alcohol inferior en caso de que ésta sea inferior a 100°C. Como disolvente se puede emplear, sin embargo, también otro disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, N,N,N',N',N'',N''-hexametilfosforotriamida, tetrahidrofurano, dioxano, benceno o tolueno.

La eterización de un grupo hidroxilo X, que se encuentra preferentemente en la posición 3 de un producto de partida de fórmula general IV, se puede realizar en forma en sí conocida. Así se puede reaccionar el producto de partida, por ejemplo, con un diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano, diazoetano o diazo-n-butano. Un reactivo de éstos se emplea en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como de un hidrocarburo alifático o aromático, en caso dado sustituido, por ejemplo, conteniendo halógeno, tal como cloro, o de una mezcla de disolventes y, según el reactivo diazónico bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, además, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Además, un producto de partida de fórmula general IV se puede transformar mediante tratamiento con un éster reactivo de un alcohol inferior en un compuesto de fórmula general I. Esteres adecuados son, en primer lugar, aquéllos con ácidos inorgánicos fuertes u orgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, además ácido sulfúrico o ácidos hidró-

geno-sulfúricos, por ejemplo, ácido fluorsulfúrico, o ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, tales como, por ejemplo, ácidos alcano inferior-sulfónicos sustituidos por halógeno, tal como flúor, o ácidos sulfónicos aromáticos, tales como, por ejemplo, ácidos bencenosulfónicos en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, y/o nitro, por ejemplo, ácido metanosulfónico, trifluor-
metanosulfónico o p-toluenosulfónico. Estos reactivos, especialmente los dialquilo inferior-sulfatos, tales como dimetilsulfato, además, alquilo inferior-fluorsulfatos, por ejemplo, metil-fluor sulfato, o ésteres de alquilo inferior de ácido metanosulfónico en caso dado halógeno-sustituidos, por ejemplo, trifluormetano-sulfonato de metilo, se emplean generalmente en presencia de un disolvente, tal como de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como cloro, por ejemplo, cloruro metilénico, de un éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, o de un alcohol inferior, tal como metanol, o de una mezcla de disolventes. Aquí se emplean preferentemente agentes de condensación adecuados, tales como alcóxidos inferiores de metal alcalino, tal como metóxido sódico, además carbonatos o hidrógenocarbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato o hidrógenocarbonato sódico o potásico (generalmente junto con un sulfato) o en disolventes apróticos, por ejemplo, también hidruros de metal alcalino, tal como hidruro sódico, o bases orgánicas, tales como trialquilo inferior-aminas estéricamente impedidas, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina, generalmente junto con halógenosulfatos de alquilo inferior o ésteres de alquilo inferior de ácido metanosulfónico, en caso dado sustituidos por halógeno, trabajándose bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamiento, por ejemplo, a temperaturas desde unos -20°C hasta unos 50°C y,

si es necesario, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

La transformación de un producto de partida de fórmula general IV con un grupo hidroxilo, preferentemente en posición 3, en un compuesto de fórmula general I, se puede realizar también mediante tratamiento con un compuesto conteniendo dos o tres grupos alcoxi inferior en el mismo átomo de carbono de carácter alifático, es decir, con un acetal correspondiente u ortoéster, en presencia de un medio ácido. Así se puede emplear como agente de esterificación, por ejemplo, alcoxi inferior-alcanos inferiores mixtos, tales como 2,2-dimetoxipropano en presencia de un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o de un sulfóxido de dialquilo inferior o alquileo inferior, por ejemplo, sulfóxido dimetílico, o éster de trialquilo inferior de ácido ortofórmico, por ejemplo, crotoformiato de trietilo, en presencia de un ácido fuerte, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, etanol, o de un éter, por ejemplo, dioxano.

Los compuestos de fórmula general I se pueden obtener asimismo si los productos de partida de fórmula general IV, donde X significa un grupo hidroxilo, se hacen reaccionar con sales de trialquilo inferior-oxonium, así como sales de dialcoxi inferior-carbenium o sales de dialquilo inferior-halonium, donde halonium es especialmente bromonium, especialmente las correspondientes sales con ácidos complejos fluorados, tales como los correspondientes tetraflúorboratos, hexaflúorfosfatos, hexaflúor

antimonatos o hexacloroantimonatos. Tales reactivos son, por ejemplo, trimetiloxonium- o trietiloxoniumhexafluorantimonato, -hexacloroantimonato, -hexafluorofosfato o -tetrafluorborato, dimetoxicarbeniumhexafluorofosfato o dimetilbromonium-hexafluorantimonato. Estos agentes de eterificación se emplean preferentemente en un disolvente inerte, tal como en un éter o en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano o cloruro metilénico, o en una mezcla de los mismos, si es necesario en presencia de una base, tal como de una base orgánica, por ejemplo, de una trialquilo inferior-amina, preferentemente estéricamente impedida, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina y bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, por ejemplo, a unos -20°C hasta unos 50°C , si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

La eterización del grupo hidroxí en un producto de partida de fórmula general IV se puede lograr también mediante tratamiento con un compuesto de 1-trialquilo-triaceno 3-sustituído, significando el sustituyente del átomo 3-nitrógeno un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono, preferentemente un resto arilo carbocíclico, tal como un resto fenilo en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior-fenilo, tal como 4-metilfenilo. Tales compuestos triacénicos son 3-aril-1-alquilo inferior-triaceno, por ejemplo, 3-(4-metilfenil)-1-metiltriaceno. Estos reactantes se emplean generalmente en presencia de disolventes orgánicos, tales como hidrocarburos en caso dado halogenados o éteres, por ejemplo, benceno, o mezclas de disolventes y bajo enfriamiento, a temperatura ambiente y preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo, a unos 20°C hasta unos 100°C , si es necesario en un recipiente cerrado y/o

en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

La reacción de las piridincarboxamidas de fórmula general I obtenidas, que en el anillo B llevan un halógeno, especialmente cloro o bromo, con compuestos de metal de alcoholes inferiores o alcandioles inferiores se efectúa análogo al procedimiento b) antes mencionado y en caso dado en el mismo proceso de trabajo como éstos, es decir, en caso deseado se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula general IV, que adicionalmente al halógeno X contenga un segundo halógeno reactivo como sustituyente del anillo B, también directamente con la cantidad dos veces molar de un compuesto metálico de un alcohol inferior.

La reducción de las piridincarboxamidas de fórmula general I obtenidas, que en el anillo B llevan un halógeno, para sustituir este halógeno por hidrógeno, se puede efectuar, por ejemplo, en la forma usual con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, de un catalizador de metal noble, tal como paladio sobre carbón, o de un catalizador de metal pesado, tal como níquel Raney en un disolvente orgánico inerte, tal como metanol, etanol, dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión normal o temperaturas y/o presiones moderadamente elevadas.

De los ácidos piridincarboxílicos de fórmula general II y de sus derivados funcionales reactivos, así como de los compuestos de fórmula general III y de sus derivados funcionales reactivos ya se conocen algunos representantes y otros se pueden obtener análogo a los compuestos conocidos. Los ácidos piridincarboxílicos de fórmula general II y sus derivados adecuados, tales como los ésteres de alquilo inferior, en los cuales el anillo B está sustituido por alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, se obtienen preferentemente por oxidación

de los correspondientes compuestos sustituidos por alquiltio inferior, por ejemplo, mediante perácido m-clorobenzóico en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, cloruro metilénico o cloroformo. Los productos de partida de fórmula general IV se pueden obtener análogo a los compuestos de fórmula general I, es decir, análogo al procedimiento a) a partir de ácidos piridincarboxílicos sustituidos por X y en caso dado adicionalmente sustituidos, en parte conocidos, o sus derivados funcionales reactivos y compuestos de fórmula general III o de sus derivados funcionales reactivos.

La presente invención se refiere también a aquellas modificaciones de los procedimientos mencionados bajo a) y b) y sus etapas previas, en las cuales un procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa y se realizan las etapas 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.

En caso de que los productos de partida necesarios sean ópticamente activos, lo que siempre es el caso para los compuestos de fórmula general III, éstos se pueden emplear tanto en forma de los racematos como también de los antípodas aislados, o al estar presente diastereomería bien como mezclas de racematos o de determinados racematos o asimismo antípodas aislados. También tales productos de partida se pueden emplear en caso dado en forma de sales.

Preferentemente 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.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma asimismo comprendida por la invención de sus sales de adición de ácido o en caso dado también como hidratos de estas últimas. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de fórmula general I se pueden transformar en forma en sí conocida en las bases libres, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, los compuestos obtenidos según el procedimiento de la presente invención, de fórmula general I, se pueden transformar si se desea en la forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, se mezcla una solución de un compuesto de fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente salino. Preferentemente se seleccionan para la reacción disolventes orgánicos, en los cuales sea de difícil solubilidad la sal que se forma para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, acetato de etilo, metanol, éter, acetona, metiletilcetona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

Para su empleo como medicamentos se pueden emplear en lugar de las bases libres las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, es decir, las sales con aquellos ácidos cuyos aniones en las dosificaciones que entran en consideración no sean tóxicos. Además es ventajoso si las sales a emplear como medicamento tengan buena cristalización y no sean higroscópicas o sólo poco. Para la formación de sal con compuestos de fórmula general I se pueden emplear, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, láctico, succínico, fumárico, maleínico, málico, tartárico, cítrico, benzóico, salicílico, fenilacético, mandélico y embónico.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos, o siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos). Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes en forma en sí conocida en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer en sus antípodas ópticos según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros y de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados.

Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-*o*-toluilitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfer-sulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

Las nuevas sustancias activas se administran peroral, rectal o parenteralmente. La dosificación depende de la forma de aplicación, de las especies, de la edad y del estado individual. Las dosis individuales de las bases libres o de las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas oscilan entre 1 mg/kg y 25 mg/kg para seres de sangre caliente. Formas de unidades de

dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen preferentemente 10-100 mg de una sustancia activa según la presente invención.

5 Formas de unidades de dosificación para la aplicación peroral contienen como sustancia activa preferentemente entre un 0,5-50 % de un compuesto de fórmula general I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para su obtención se combina la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, féculas de maíz o amilopectina, además polvos de laminaria o polvos de pulpa de cítricos; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, formándose tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener, por ejemplo, además goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca que está disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas de disolventes. A estos recubrimientos se les pueden agregar colorantes, por ejemplo, para caracterizar las distintas dosis de sustancia activa.

Como ulteriores formas de unidades de dosificación oral son adecuadas las cápsulas de gelatina dura, así como las cápsulas de gelatina blanda, cerradas, con un plastificante, tal como glicerina. Las cápsulas de gelatina dura contienen la sustancia activa preferentemente como granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como féculas de maíz, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio, y, en caso dado, estabilizadores, tales como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas estará la

sustancia activa disuelta o suspendida preferentemente en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose haber agregado asimismo estabilizadores.

5 Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios, que se componen de una combinación de una sustancia activa en una masa básica de supositorios. Como masa básica de supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafínicos, los polietilenglicoles o los alcanoles superiores. También son adecuadas las cápsulas rectales de gelatina que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica. Como masa básica son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

10
15 Las ampollas para la administración parenteral, especialmente intramuscular, contienen preferentemente una sal hidrosoluble de una sustancia activa en una concentración de preferentemente un 0,2-5 %, en caso dado junto con un agente de estabilizador adecuado y sustancias tampón.

20 Las prescripciones a continuación sirven para describir con más detalle la obtención de tabletas, grageas, supositorios y ampollas, sin por ello limitar el alcance de la invención:

25 a) 500,0 g de hidrocloreuro de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metoxi-picolinamida se mezclan con 500 g de lactosa y 292 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 60 g de fécula de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio altamente disperso y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas,

cada una de 145,0 mg de peso y con un contenido en sustancia activa de 50,0 mg, que en caso dado se pueden dotar de muescas parciales para adaptar más finamente la dosificación.

5 b) 25,0 g de hidrocioruro de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dimetoxinicotinamida se mezclan bien con 16 g de fécula de maíz y 6 g de dióxido de silicio altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 g de ácido estearínico, 6 g de celulosa etílica y 6 g de estearina en 70 cc de alcohol isopropílico y se granula a través de un tamiz III. El granulado
10 se seca durante unas 14 horas y después se impulsa a través de un tamiz III-IIIa.

Se mezcla a continuación con 16 g de fécula de maíz, 16 g de talco y 2 g de estearato de magnesio y se prensa a 1000 núcleos de grageas. Estos se recubren de un jarabe concentrado
15 de 2 g de laca, 7,5 g de goma arábiga, 0,15 g de colorante, 2 g de dióxido de silicio altamente disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azúcar y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 185 mg y contienen cada una 25 mg de sustancia activa.

20 c) 100,0 g de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-diaetoxinicotinamida y 1900 g de masa básica de supositorios finamente rayada (por ejemplo, manteca de cacao) se mezclan bien. Después se funde. De la fusión mantenida homogénea por agitación se preparan 1000 supositorios de 2 g. Estos contienen cada uno 100 mg de sustancia activa.

25 d) Una solución de 10,0 g de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metoxi-6-metilpicolinamida y ácido clorhídrico hasta un pH de 7,4 en un litro de agua se llena en 1000 ampollas y se esteriliza. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa como solución al 1 %. Como sustancia activa se pueden emplear también
30 10 g de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metoxinicotinamida.

Los ejemplos a continuación explican con más detalle la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I así como de los productos de partida hasta ahora no conocidos, pero sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

6,7 g (0,04 moles) de 4-metoxinicotinato de metilo (p.f. 82-83°, WC.J. Ross, J.Chem.Soc. 1966, 1816) se disuelven con 7,18 g (0,06 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina en 50 cc de xileno y se calienta durante 6 horas, de manera que se produzca una lenta destilación. Se recogen unos 15 cc de destilado del p.eb. 60-80°. Después se evapora la mezcla totalmente en alto vacío a 50-60° y el residuo oleñoso obtenido se cromatografía en 200 g de gel de sílice básico. Con benceno-metanol (99:1) como eluyente se obtiene como aceite la N-(1-etil-2-pirrolidinil)-metil-4-metoxinicotinamida pura.

Cromatograma de capa delgada: (gel de sílice) en el sistema acetona-acetato de etilo-amoniaco concentrado = 50:50:6; R_F=0,65.

Ejemplo 2

10,5 g (0,063 moles) de 3-metoxipicolinato de metilo se calientan con 17,6 g (0,137 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina bajo nitrógeno durante 6 horas a 80°. La base en exceso se separa por destilación en alto vacío a 50° y el residuo oleñoso se disuelve en cloruro metilénico y se mezcla con 12 cc de ácido clorhídrico etanólico 6-n. El disolvente se evapora en vacío y el residuo oleñoso se cristaliza frotando con éter. Los cristales se separan por filtración y se recrystaliza en isopropanol-acetato de etilo, obteniéndose el hidrocioruro de la N-(1-etil-2-pirrolidinil)-metil-3-metoxipicolinamida en bruto.

Las lejías madre reunidas se evaporan en vacío, con lejía sódica 2-na y cloruro metilénico se recupera la base libre como solución, la solución se evapora, el residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía en 60 g de gel de sílice eluyendo con cloroformo-metanol (98:2). La base así obtenida se transforma de nuevo con ácido clorhídrico etanólico en el hidrocloreuro y éste se recristaliza en éter. Los hidrocloreuros en bruto reunidos se recristalizan en isopropanol-acetato de etilo y dan el hidrocloreuro de la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metoxipicolinamida puro del p.f. 162-163°.

Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 3,62 g (0,02 moles) de 3-metoxi-6-metilpicolinato de metilo y 3,59 g (0,03 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metoxi-6-metil-picolinamida pura según cromatografía asimismo análoga en forma de aceite. Cromatograma de capa delgada: (gel de sílice) en el sistema acetona-acetato de etilo-amoniaco concentrado = 70:30:6, $R_f = 0,45-0,50$.

El 3-metoxi-6-metilpicolinato de metilo necesario como producto de partida se obtiene como sigue:

a) 30,6 g (0,2 moles) de ácido 3-hidroxi-6-metilpicolínico (p.f. 238°, véase T. Urbanski, J.Chem.Soc. 1947, 132-134) se introducen lentamente y bajo enfriamiento con agua de hielo en una suspensión de 11,5 g (0,48 moles) de hidruro sódico en 200 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico. La mezcla se calienta a continuación en el transcurso de 40 minutos a 70° y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Después de efectuado un enfriamiento a 35-40° se gotean en el transcurso de 2 horas 59,0 g (0,42 moles) de ioduro metílico disueltos en 50 cc de benceno. Terminada la adición se calienta la mezcla durante 5 horas.

a 70° y se vierte sobre 500 cc de mezcla de hielo-agua. La solución acuosa se ajusta con poco ácido clorhídrico 2-n y tampón de fosfato a un pH de 7, se satura con cloruro sódico y se extrae 6 veces, cada una con 400 cc de acetato de etilo.

5 Los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se cristaliza en éter-pentano y da el 3-metoxi-6-metilpicolinato de metilo puro del p.f. 55-57°.

Ejemplo 4

10 19,7 g (0,1 moles) de 2,6-dimetoxinicotinato de metilo se calientan con 64,0 g (0,5 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina durante 6 horas a 90°. Después se separa por destilación la base en exceso en vacío a la trompa de agua a 50-60° de la mezcla de reacción y el residuo se seca en alto vacío.

15 El producto en bruto obtenido se cromatografía en 250 g de gel de sílice básico con benceno, que contiene un 0,5 % de metanol. Después de cristalizar las fracciones unitarias en pentano se obtiene la N-[(1-etil-2-(pirrolidinil)-metil]-2,6-dimetoxinicotinamida del p.f. 76-77°.

20 El 2,6-dimetoxi-nicotinato de metilo necesario como producto de partida se prepara de la manera siguiente:

a) 19,1 g (0,1 moles) de ácido 2,6-dicloronicotínico [Guthzeit y Laska, J.pr.Ch. 58 [2], 425 (1898)] se suspenden en 250 cc de metanol y bajo agitación enfriando con hielo se introduce gas
25 clorhídrico hasta saturación. La mezcla de reacción se deja reposar durante 48 horas a temperatura ambiente y a continuación se calienta durante 3 horas bajo reflujo. Se evapora entonces en vacío hasta secar y el residuo obtenido se seca en alto vacío a 40°. El producto cristalino marrón se recristaliza en éter-
30 pentano obteniéndose el 2,6-dicloronicotinato de metilo del p.f.

53-54°.

b) 31,0 g (0,15 moles) de 2,6-dicloronicotinato de metilo se disuelven en 100 cc de metanol y en el transcurso de 15 minutos se gotea una solución de 6,90 g (0,30 moles) de sodio en 150 cc de metanol absoluto a 20-40°. La mezcla de reacción se hierve a continuación durante 3 horas bajo reflujo, después se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo obtenido se recoge en benceno. La solución bencénica se separa por filtración de lo insoluble, se concentra en vacío y la masa cristalina obtenida se destila en alto vacío, (p.ab. 85-95°/0,001 Torr). El destilado cristalino obtenido se recristaliza en éter de petróleo-pentano y da el 2,6-dimetoxi-nicotinato de metilo puro del p.f. 52-54°.

Ejemplo 5

8,35 g (0,050 moles) de 3-metoxi-isonicotinato de metilo [obtenido según L. Novacek, U. Palat, M. Celadnik y E. Matuskova, Ceskoslov. Farm. 11, 76-79 (1962); C.A. 57, 15067 h (1962)] se calientan junto con 13,3 g (0,104 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina bajo agitación durante 6 horas a 80°. A continuación se separa por destilación en vacío de 0,10 Torr la 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina en exceso. El residuo se disuelve en acetona y se mezcla con solución de ácido clorhídrico etérico hasta una reacción débilmente ácida al congo. Agregando éter se precipita entonces el hidrocloreuro de la N-(1-etil-2-pirrolidinil)-metil-3-metoxi-isonicotinamida, que, después de recristalizar tres veces en acetona-éter, funde a 132-135°.

Ejemplo 6

5,02 g (0,025 moles) de cloruro de 2-metoxi-6-cloronicotinoilo en bruto se disuelven en 75 cc de cloroformo absoluto

5 y en el transcurso de 30 minutos se gotea a una solución de 7,7 g (0,06 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina en 75 cc de benceno absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 50°, se enfría y se mezcla con 10 cc de solución etanólica 5-n
10 de amoníaco. Los disolventes orgánicos se evaporan en vacío y el residuo se hierve con benceno y se filtra. La solución bencénica se evapora en vacío y la base en bruto residual se cromatografía en gel de sílice básico con benceno, que contiene un 0,5 % de metanol. La N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-6-cloronicotinamida pura se obtiene en forma de aceite.

El cloruro del 2-metoxi-6-cloronicotinoilo necesario como producto de partida se obtiene como sigue:

15 a) A una solución de 312 g (0,15 moles) de 2,6-dicloronicotinato de metilo en 100 cc de metanol se gotea una solución de metóxido sódico de 3,46 g (0,15 moles) de sodio y 150 cc de metanol absoluto en el transcurso de 1 hora a 40°. La mezcla de reacción se hierve durante 3 horas bajo reflujo y a continuación se evapora el disolvente en vacío. El residuo secado se frota con cloruro metilénico, las partes insolubles se separan por filtración
20 y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo cristalino se recrystaliza en éter de petróleo-pentano y da el 2-metoxi-6-cloronicotinato de metilo puro del p.f. 68-69°.

25 b) Una solución de 10,1 g (0,05 moles) de 2-metoxi-6-cloro-nicotinato de metilo en 20 cc de metanol se gotea a 70° en el plazo de 30 minutos a 500 cc de lejía sódica acuosa 0,1-n. Terminada la adición se hierve la mezcla durante 1 hora bajo reflujo. La solución clara se concentra por evaporación en vacío a unos 100 cc y se acidifica con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 3. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con poca
30 agua y se seca. El residuo obtenido se recrystaliza en benceno-

éter de petróleo y da el ácido 2-metoxi-6-cloronicotínico puro del p.f. 210-215°.

5 c) 3,7 g (0,08 moles) de ácido 2-metoxi-6-cloronicotínico se suspenden en 60 cc de cloruro tionílico y se calienta durante 3 horas a 60°. La mezcla de reacción se evapora en vacío hasta sequedad y se disuelve tres veces, cada una en 50 cc de benceno y en cada caso se vuelve a evaporar hasta sequedad. El cloruro de 2-metoxi-6-cloronicotinoílo en bruto parcialmente cristalizado que queda se seca durante 2 horas en alto vacío y se sigue empleando sin
10 ulterior purificación.

Ejemplo 7

15 10,5 g (0,033 moles) de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dicloronicotinamida se disuelven en 50 cc de metanol absoluto y en el transcurso de 90 minutos se gotea una solución de metóxido sódico de 0,75 g (0,033 moles) de sodio y 100 cc de metanol absoluto a 40-45°. La mezcla de reacción se mantiene durante 1 hora a 40-45° y a continuación se evapora en vacío el metanol hasta unos 50 cc. El concentrado se vierte sobre agua de hielo, se satura con carbonato potásico y se extrae dos veces
20 con benceno. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evapora a continuación en vacío y el residuo oleñoso obtenido se cromatografía en gel de sílice básico con benceno, al que se le han agregado un 0,5 % de metanol. La N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-6-cloronicotinamida
25 pura se obtiene en forma de aceite.

El compuesto dicloro necesario como producto de partida se obtiene como sigue:

30 1 b) 10,1 g (0,1 moles) de ácido 2,6-dicloronicotínico se suspenden en 100 cc de cloruro tionílico y bajo adición de 0,1 cc de dimetilformamida se calienta durante 3 horas a 45-50°. La so-

lución clara obtenida se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo obtenido se mezcla tres veces, cada uno con 100 cc de benceno absoluto y en cada caso se evapora a continuación hasta sequedad. El residuo que queda de cloruro del ácido 2,5-dicloro-
5 nicotínico parcialmente cristalino, oleaginoso, se seca en alto vacío y se sigue empleando sin ulterior limpieza.

b) El cloruro de ácido arriba obtenido se disuelve en 150 cc de cloroformo absoluto y en el transcurso de 30 minutos se gotea a 23-30° a una solución de 15,4 g (0,12 moles) de 1-etil-2-
10 (aminometil)-pirrolidina en 150 cc de benceno absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 50°, se enfría y se mezcla con 20 cc de solución etanólica 5-n de amoníaco. Los disolventes orgánicos se evaporan en vacío y el residuo se hierve con benceno y se filtra. La solución bencénica se vuelve a evaporar
15 y la base en bruto que queda se cromatografía en gel de sílice básico con benceno, al que se le han agregado un 0,5 % de metanol, obteniéndose la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dicloronicotinamida pura del p.f. 73-74°.

Ejemplo 8

20 9,07 g (0,030 moles) de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dicloronicotinamida [véase ejemplo 7 a)] se disuelven en 50 cc de metanol y se mezcla con una solución de metóxido
25 sódico de 1,52 g (0,066 moles) de sodio en 100 cc de metanol absoluto. La mezcla de reacción se calienta durante 3 horas a 60° y a continuación se concentra por evaporación en vacío a 50 cc. El concentrado se vierte sobre agua de hielo, esto se satura con carbonato potásico y se extrae con benceno. Las so-
luciones bencénicas se secan sobre sulfato de magnesio, el di-
30 solvente se evapora en vacío y el residuo oleaginoso se cromatografía en gel de sílice básico con benceno al que se le han agre-

gado un 0,5 % de metanol. La N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dimetoxinicotinamida pura obtenida funde a 76-77°.

5 En forma análoga se obtiene, empleando 10,1 g (0,030 moles) de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,5,6-tricloronicotinamida (producto en bruto, véase más abajo) y una solución de metóxido sódico de 1,38 g (0,060 moles) de sodio en 100 cc de metanol absoluto, la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dimetoxi-5-cloronicotinamida del p.f. 94-95°.

10 El producto de partida se obtiene, partiendo de 32 g (0,1 moles) de ácido 2,5,6-tricloronicotínico [véase F.Mutterer y C.D. Weis, Helv.Chim. Acta 59, 222 (1976)] por transformación en el cloruro 2,5,6-tricloronicotinoílico del p.eb. 80-100°/0,04 Torr análogo al ejemplo 7a) y reacción del mismo con 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina análogo al ejemplo 7b).

15 Ejemplo 9

18,1 g (0,1 moles) de ácido 2-metoxi-4,6-dimetilnicotínico se disuelven en 12,8 g (0,1 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina y 31,0 g (0,1 moles) de trifenilfosfito en 400 cc de tolueno. La mezcla de reacción se hierve bajo reflujo durante 5 horas, se enfría y se agita dos veces, cada una con 100 cc de ácido clorhídrico 2-n.

20 Las fases acuosas ácidas se ponen alcalinas con lejía sódica concentrada, se satura con carbonato potásico y se agita con benceno. Después de secar sobre sulfato de magnesio se evaporan las fases bencénicas en vacío hasta sequedad.

25 El residuo obtenido se disuelve en benceno y se purifica por filtración a través de una columna con 50 g de gel de sílice básico.

Los eluados obtenidos se evaporan hasta sequedad y la

base residual se disuelve en acetona. Después de agregar solución etérica de ácido clorhídrico hasta la reacción ácida al congo se separa por filtración el hidrocloreuro obtenido y se recristaliza en etanol absoluto-éter. El hidrocloreuro de la N-
5 [(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4,6-dimetilnicotinamida así obtenido funde a 225-229°.

En forma análoga se obtienen:

El hidrocloreuro de la N-(2-quinuclidinil-metil)-2,6-dimetoxi-nicotinamida, p.f. 136-139°, a partir de 18,3 g (0,1 moles) de
10 ácido 2,6-dimetoxinicotínico, 15,4 g (0,11 moles) de 2-amino-metil-quinuclidina (obtenida según M.V. Rubtsov et al., Zhur. Obsheei Khim. 23, 1555-1559 (1953); C.A. 48, 121141 (1954) y 31,0 g (0,1 moles) de trifenilfosfito en 150 cc de tolueno.

15 El ácido 2-metoxi-4,6-dimetilnicotínico necesario como primer producto de partida se obtiene como sigue:

a) 97 g (0,6 moles) de 2-metoxi-4,6-dimetilnicotinitrilo se disuelven con 230 g de hidróxido potásico sólido en 1000 cc de etanol y 120 cc de agua y se hierve bajo nitrógeno durante 82 horas
20 bajo reflujo. La mezcla se enfría, la sustancia precipitada se separa por filtración y del filtrado se separa ampliamente el etanol en vacío. El residuo se disuelve en 500 cc de agua y se agita con cloruro metilénico. La fase acuosa alcalina se ajusta con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 3,3 y el producto
25 en bruto precipitado se separa por filtración. Se recristaliza en etanol obteniéndose el ácido 2-metoxi-4,6-dimetil-nicotínico puro del p.f. 210-215°.

Ejemplo 10

30 En forma análoga como descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 18,3 g (0,1 moles) de ácido 2,6-dimetoxinicotínico,

15,0 g (0,12 moles) de 3-aminoquinuclidina y 31,0 g (0,1 moles) de trifenilfosfito el hidrocloreto de la N-(3-quinuclidinil)-2,6-dimetoxi-nicotinamida del p.f. 203-205°.

Ejemplo 11

5 16,0 g de imidazol (0,25 moles) se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano y a 10° se gotean 7,2 g (0,06 moles) de cloruro tiónico. Terminada la adición se deja subir la temperatura a 20° y la mezcla se deja reposar durante 30 minutos.

10 A continuación se introducen 9,15 g (0,05 moles) de ácido 2,6-dimetoxinicotínico finamente pulverizado, a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 1 hora a 50°.

15 Después de volver a enfriar a 20° se gotean 12 g (0,12 moles) de trietilamina y la temperatura se mantiene durante 1 hora a 50°. Después se enfría la mezcla a 20° y lentamente se gotean 6,4 g (0,05 moles) de 1-metil-2-(aminometil)-piperidina (obtenida según la publicación alemana DOS 1 620 229). La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 50°. Después se separa la sustancia por filtración y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad.

20 El residuo obtenido se disuelve en 100 cc de agua, la solución se satura con carbonato potásico y se extrae tres veces con éter. Las soluciones etéricas se extraen tres veces con 50 cc de solución acuosa 1-molar de dihidrógenocitrato sódico, las fases acuosas se ponen alcalinas con lejía sódica concentrada y después de saturar con carbonato potásico se extrae tres veces con éter. Las soluciones etéricas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío hasta sequedad.

25 El residuo obtenido se destila en alto vacío obteniéndose la N-[(1-metil-2-piperidinil)-metil]-2,6-dimetoxinicotinamida pura del p.eb. 205-210°/0,05 Torr como aceite amarillento.

El (1:1)-maleato preparado análogo al ejemplo 14 funde a 113-116°.

Ejemplo 12

5 15,0 g (0,05 moles) de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-6-cloronicotinamida se disuelven en 200 cc de metanol y bajo adición de 1,5 g de carbón de paladio (al 5 %) se hidrogena catalíticamente a temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de 2 bar. La recepción de hidrógeno ha terminado después de unos 90 minutos. A continuación se separa por
10 filtración del catalizador, el filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n. La solución acuosa ácida se extrae con benceno y después se pone alcalina con lejía sódica concentrada, se mezcla con carbonato potásico hasta la saturación y nuevamente se extrae con benceno. Las
15 soluciones bencénicas obtenidas se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio, se evapora en vacío hasta sequedad y el producto en bruto que queda como aceite se destila en alto vacío.

La N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxinicotinamida pura hierve a 170-175° bajo 0,01 Torr.

20 Ejemplo 13

Análogo al ejemplo 1 se obtiene: la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-(6-metiltio)-nicotinamida, a partir de 2,13 g (0,010 moles) de 2-metoxi-6-(metiltio)-nicotinato de metilo y 1,8 g (0,015 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina en 15 cc de xileno; y la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-6-(metilsulfonil)-nicotinamida, partiendo de
25 2,45 g (0,010 moles) de 2-metoxi-6-(metilsulfonil)-nicotinato de metilo y 1,8 g (0,015 moles) de 1-etil-2-(aminometil)-pirrolidina en 15 cc de xileno.

Los nicotinas de metilo sustituidos necesarios como productos de partida se obtienen como sigue:

5 a) A 10 cc de una solución metanólica 1-n de metóxido sódico se gotean 3 cc de una solución metanólica 3,5-n de metilmercap-
tano. La solución de metilmercaptido sódico se mezcla con una
solución de 2,01 g (0,010 moles) de 2-metoxi-6-cloro-nicotinato
de metilo (véase ejemplo 6a) en 30 cc de metanol. La mezcla de
reacción se hierve durante 5 horas bajo reflujo y a continuación
se evapora el disolvente en vacío. El residuo se mezcla con
10 30 cc de solución saturada de carbonato potásico y 150 cc de
cloruro metilénico y se separa en el embudo separador. La solu-
ción de cloruro metilénico se seca sobre sulfato sódico y a
continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo
cristalizado se recristaliza en pentano y da el 2-metoxi-6-
15 (metiltio)-nicotinato de metilo del p.f. 71-75°.

b) Una solución de 2,13 g (0,010 moles) de 2-metoxi-6-(metil-
tio)-nicotinato de metilo en 50 cc de cloruro metilénico se mez-
cla a 5-10° con 3,8 g (0,020 moles) de perácido m-cloro-benzóico
al 90 %. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a tempe-
20 ratura ambiente. Después se mezcla con 25 cc de solución satu-
rada de carbonato sódico, las capas se separan y la solución
cloruro metilénica se evapora en vacío. El residuo cristalizado
se recristaliza en cloruro metilénico-hexano y da el 2-metoxi-
6-(metilsulfonil)-nicotinato de metilo del p.f. 88-90°.

25 Ejemplo 14

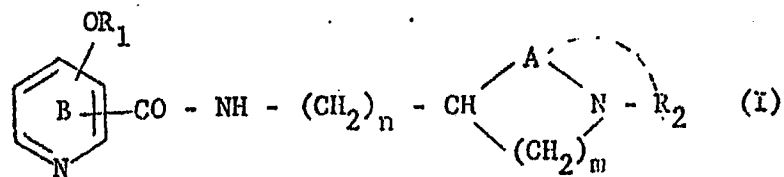
29,3 g (0,1 moles) de N-(1-etil-2-pirrolidinil)-
metil-2,6-dimetoxinicotinamida se disuelven en 200 cc de aceta-
to de etilo y se mezcla con una solución de 11,6 g (0,1 moles)
de ácido maléico en 50 cc de acetona caliente. El producto pre-
30 cipitado se separa por filtración y se recristaliza en etanol
absoluto-éter. El maleato-(1:1) de N-(1-etil-2-pirrolidinil)-

metil-2,6-dimetoxinicotinamida obtenido funde a 115-117°.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

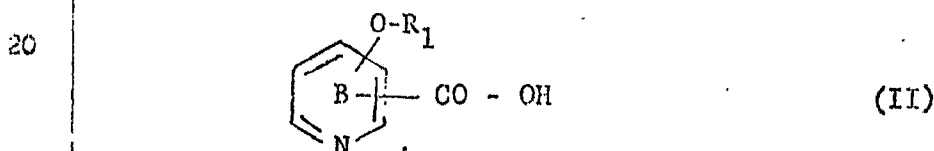
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de piridincarboxamidas básicamente sustituidas, de fórmula general I,



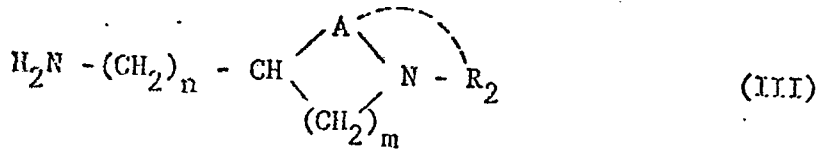
5 donde R_1 significa alquilo inferior y $-OR_1$ se encuentra en posición adyacente al grupo carboxamida, R_2 significa alquilo inferior o un resto etileno enlazado con uno de los restos trivalentes denominados como A y el átomo de nitrógeno que se encuentra
10 entremedias formando un anillo hexavalente, A significa un resto hidrocarburo saturado divalente, que encierra como máximo un único anillo con 5 ó 6 miembros de anillo y presenta como máximo 7 átomos de carbono y cuyos dos lugares de enlace están separados por (3-m) hasta 4 átomos de carbono, o, en caso de que R_2
15 sea un resto etileno, significa el resto 1-propanil-3-ilideno, cuando m es 1, o bien el resto 1,2,4-butantrililo, cuando m es 0 y uno de los factores m y n es 0 y el otro es 1, y el anillo B puede estar en caso deseado ulteriormente sustituido, y sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque

a) un ácido piridincarboxílico de fórmula general II



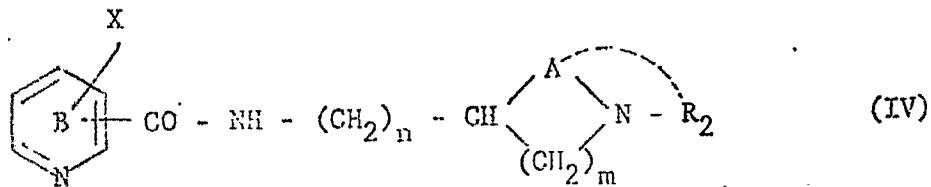
20 donde R_1 significa alquilo inferior, $O-R_1$ se encuentra en posi-

ción adyacente al grupo carboxilo y el anillo B puede estar en caso deseado ulteriormente sustituido, o un derivado funcional reactivo del mismo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III,



donde R_2 , A, m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, o con un derivado funcional reactivo del mismo, o

b) un compuesto de fórmula general IV,



donde X se encuentra siempre en posición adyacente al grupo carboxamida y significa halógeno a partir del número atómico 17 o hidroxilo y R_2 , A, m y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I y el anillo B puede estar en caso deseado ulteriormente sustituido, si X significa halógeno se hace reaccionar con un compuesto metálico de un alcohol inferior o, en caso de que X signifique hidroxilo se esterifica con un grupo alquilo inferior y, en caso deseado, el compuesto obtenido, siempre que como sustituyente del anillo B contenga cloro o bromo, se reduce al correspondiente compuesto con hidrógeno en posición correspondiente o se hace reaccionar con un compuesto metálico de un alcohol inferior o alcandiol inferior y/o, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con

un ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan piridincarboxamidas de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde R_1 significa alquilo inferior, R_2 significa alquilo inferior y A significa trimetileno, m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y el anillo B está sustituido por $O-R_1$ o adicionalmente por halógeno hasta el número atómico 35, por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior-sulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, dialquilo inferior-amino o ciano, y sus sales de adición con ácido.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan piridincarboxamidas de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde R_1 significa alquilo inferior, R_2 significa alquilo inferior y A significa trimetileno, m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y el anillo B está sólo sustituido por $O-R_1$ o adicionalmente por halógeno hasta el número atómico 35, por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, y sus sales de adición con ácidos.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan piridincarboxamidas de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde R_1 significa metilo, R_2 significa etilo, A significa trimetileno, m es 0 y n es 1, y el anillo B sólo está sustituido por $O-R_1$ o adicionalmente por cloro, metilo o metoxi, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-

4-metoxi-nicotinamida y sus sales de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptables.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se prepara la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-
metoxi-picolinamida y sus sales de adición de ácido farmacéuti-
camente aceptables.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se prepara la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-
metoxi-6-metilpicolinamida y sus sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se prepara la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-
2,6-dimetoxinicotinamida y sus sales de adición de ácido farma-
céuticamente aceptables.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se prepara la N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-
metoxi-6-cloronicotinamida y sus sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables.

20 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se prepara la N-[(2-quinuclidinil)-metil]-2,6-
dimetoxinicotinamida y sus sales de adición de ácido farmacéuti-
camente aceptables.

25 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque se prepara la N-(3-quinuclidinil)-2,6-dimetoxi-
nicotinamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables.

30 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa
o se parte de un compuesto que se presenta como producto interme-
dio en cualquier etapa y se realizan las etapas 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.

5 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de partida se emplea en forma de uno de sus antípodas aislados o al estar presente diastereomería bien como mezcla de racemato o racemato determinado o como antípodas aislados, en caso dado en forma de una sal.

10 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una mezcla de racematos obtenida se separa en forma conocida en los racematos puros.

15 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un racemato obtenido se descompone según métodos conocidos en los antípodas ópticos.

16.- Procedimiento para la obtención de piridincarboxamidas básicamente sustituidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 SET. 1976
CIBA-GEIGY AG.

AL SEÑOR DE TOLDO Y ERDNER
Presidente de la Junta Federada
