



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	- 453.555		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			23.11.76		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31) NUMERO				
	636.009		28.11.75		EE.UU.
	636.010		28.11.75		EE.UU.
	14513/76		18.11.76		Suiza

67	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO PICOLINICO"

71	SOLICITANTE (ES)	(Case: 2107X)
	SCHERICO LTD.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

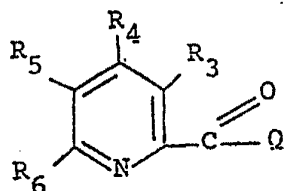
72	INVENTOR (ES)
	Margaret Hagar Sherlock y Heide Roebke

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	(P.- 64.377)
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados nuevos y valiosos del ácido picolínico terapéuticamente activos. En particular los nuevos compuestos son agentes anti-acné útiles.

5 Este invento se refiere a la preparación de nuevos derivados del ácido picolínico de la fórmula general



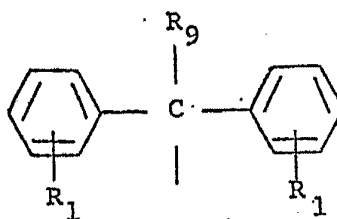
(I)

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, fórmula en la que:

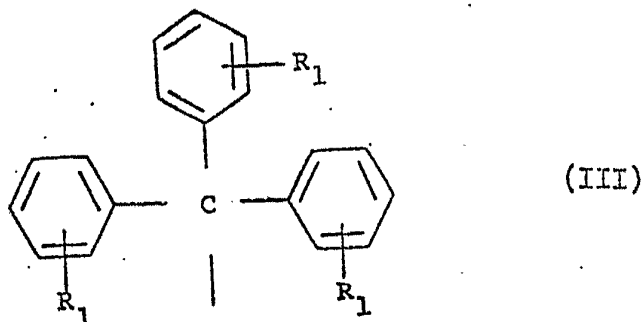
Q es hidroxilo, alcoxi, cianoalcoxi, gliceriloxi, $-NR_7R_8$, $-O$ -alcoholeno- $-NR_7R_8$ ó $-NR_7$ -alcoholeno-OH: R_7 y R_8 que pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o alcoholo o R_7 y R_8 junto con el átomo de nitrógeno del grupo amido pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener un segundo heteroátomo, que es oxígeno o nitrógeno;

20 R_5 es hidrógeno, un grupo difenilmetilo de la fórmula general

25



5 o un grupo trifenilmetilo de la fórmula general



10

15 en la que R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o fenilo y R_9 es hidrógeno o alcoholo inferior;

y cuando R_5 es hidrógeno, R_3 y R_6 son hidrógeno y R_4 es un grupo difenilmetilo de la fórmula general (II) antes definida;

20 y cuando R_5 es el grupo difenilmetilo (II), R_4 y R_6 son hidrógeno y R_3 es hidrógeno, alcoholo inferior o un grupo difenilmetilo de la fórmula general (II) antes definida;

25 y cuando R_5 es el grupo trifenilmetilo (III), R_3 , R_4 y R_6 son hidrógeno o uno de R_3 , R_4 y R_6 es alcoholo inferior siendo los otros dos hidrógeno.

Los sustituyentes R_1 en un compuesto de fórmula (I) pueden ser idénticos o diferentes uno de otro.

5 Como se emplea en la presente memoria el término "alcohilo" significa un alcohilo de cadena lineal, ramificada o ciclizado, que tiene preferiblemente hasta 12 átomos de carbono. El término "alcoxi" significa un grupo en el que un alcohilo de cadena lineal, ramificada o ciclizado, que tiene preferiblemente hasta 12 átomos de carbono está unido a un átomo de oxígeno por un enlace sencillo.

10 Cuando dichos términos están modificados por el término "inferior", entonces dichos radicales contienen hasta seis átomos de carbono. Representativos de los grupos alcohilo y alcoxi son los grupos metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, octilo, dodecilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclo-

15 pentilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metoxi, etoxi, propiloxi, n-butiloxi, t-butiloxi, octiloxi, dodeciloxi, isopropiloxi, ciclopropiloxi, ciclo-pentiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi y similares, prefiriéndose los grupos alcohilo inferior y alcoxi inferior.

20 El término "O-alcoholeno- NR_7R_8 ", que algunas veces también se cita como "aminoalcoholoxi", representa un grupo alcoholeno que consiste en un radical hidrocarburo lineal, ramificado o ciclizado divalente que tiene preferiblemente hasta 12 átomos de carbono, que está entre un

25 átomo de oxígeno y el grupo NR_7R_8 . Preferiblemente, el

resto de alcoholeno tiene hasta seis átomos de carbono.

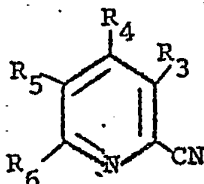
Entre los grupos "-O-alcoholeno-NR₇R₈" están: aminoetoxi, aminopropiloxi, aminovaleriloxi, mono y dialcoholaminoetoxi, mono- y dialcoholaminovaleriloxi, piperidinoetoxi, morfolinoetoxi, piperazinoetoxi, pirrolidinoetoxi, morfolinopropiloxi, morfolinovaleriloxi, y piperazinoisopropiloxi.

Ejemplos de grupos representados por "NR₇R₈" son amino, mono- y dialcoholamino, morfolino, pirrolidino, piperidino y piperazino.

En vista de la definición anterior de los términos "NR₇R₈" y "-O-alcoholeno-NR₇R₈", las definiciones de los términos "NR₇-alcoholeno-OH" y "O-alcoholeno-CN" (cianoalcoxi) son obvias.

Ejemplo de las sales de los ácidos picolínicos de fórmula I, es decir, en la que "Q" representa hidroxilo, son las formadas con metales alcalinos, metales alcalino-térreos (por ejemplo formadas con los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de ellos) y bases orgánicas no tóxicas tales como aminas (por ejemplo trietilamina, N-metilglucamina) y alcoholaminas (por ejemplo dietanolamina).

El procedimiento de este invento se caracteriza porque se hidroliza una 2-cianopiridina de la fórmula general (V)



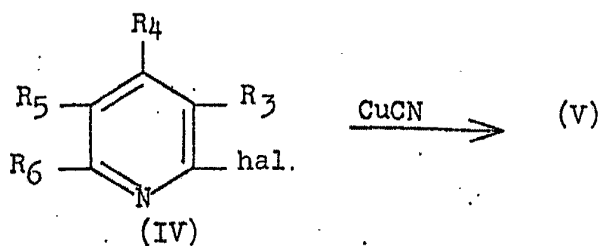
5 en la que R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se han definido antes, y el compuesto así obtenido se somete, si se desea, a uno o más de los tratamientos posteriores (i) a (vi) que se describen más adelante.

10 Los compuestos de la fórmula general I, en la que Q es hidroxilo, siendo los otros sustituyentes como se han definido anteriormente, pueden prepararse por hidrólisis del nitrilo correspondiente (V).

15 El nitrilo puede convertirse directamente en el ácido (I) por una sal de un metal alcalino intermedia que luego se convierte en su forma ácida deseada. Puede emplearse la purificación típica por formación de sal y las técnicas de hidrólisis bien conocidas por los expertos en la técnica. (Preferiblemente el nitrilo se hace reaccionar con un disolvente orgánico tal como glicoles, por ejemplo etilenglicol o propilenglicol, con una solución acuosa de hidróxido de potasio. La reacción puede realizarse a una 20 temperatura elevada por ejemplo a la temperatura de reflujo, durante un largo período de tiempo tal como aproximadamente 80 horas.

25 Para la preparación del compuesto (I), en el que R_5 es un grupo trifenilmetilo (III) antes definido, el material de partida puede prepararse como sigue:

Esquema de reacción I



5 En las fórmulas (IV) y (V), R_3 , R_4 y R_6 son como se han definido antes, R_5 es el grupo trifenilmetilo (III) y hal es halógeno (preferiblemente cloro o bromo). Las halogenopiridinas (IV) pueden prepararse de acuerdo con el Journal of the American Chemical Society 71, 387-390 (1949).

10 Por técnicas típicas, tales como calentando el compuesto (IV) y cianuro cuproso a temperaturas elevadas, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, durante aproximadamente 2 a 10 horas, se forma el nitrilo (V). Por ejemplo, la reacción se efectúa moderadamente llevando

15 la a reflujo con dimetilformamida desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6 horas. El aislamiento del nitrilo (V) puede realizarse por técnicas de extracción típicas después que la mezcla de reacción ha sido enfriada bruscamente; preferiblemente por utilización de un disolvente no

20 miscible en agua, por ejemplo benceno, tolueno, éter etílico o similares. El nitrilo bruto (V) puede emplearse directamente en el procedimiento A antes descrito.

 Los compuestos de este invento que tienen un grupo alcohol inferior en la posición 3 pueden prepararse como sigue: Una 2-amino-3-alcohol inferior-piridina (por

25

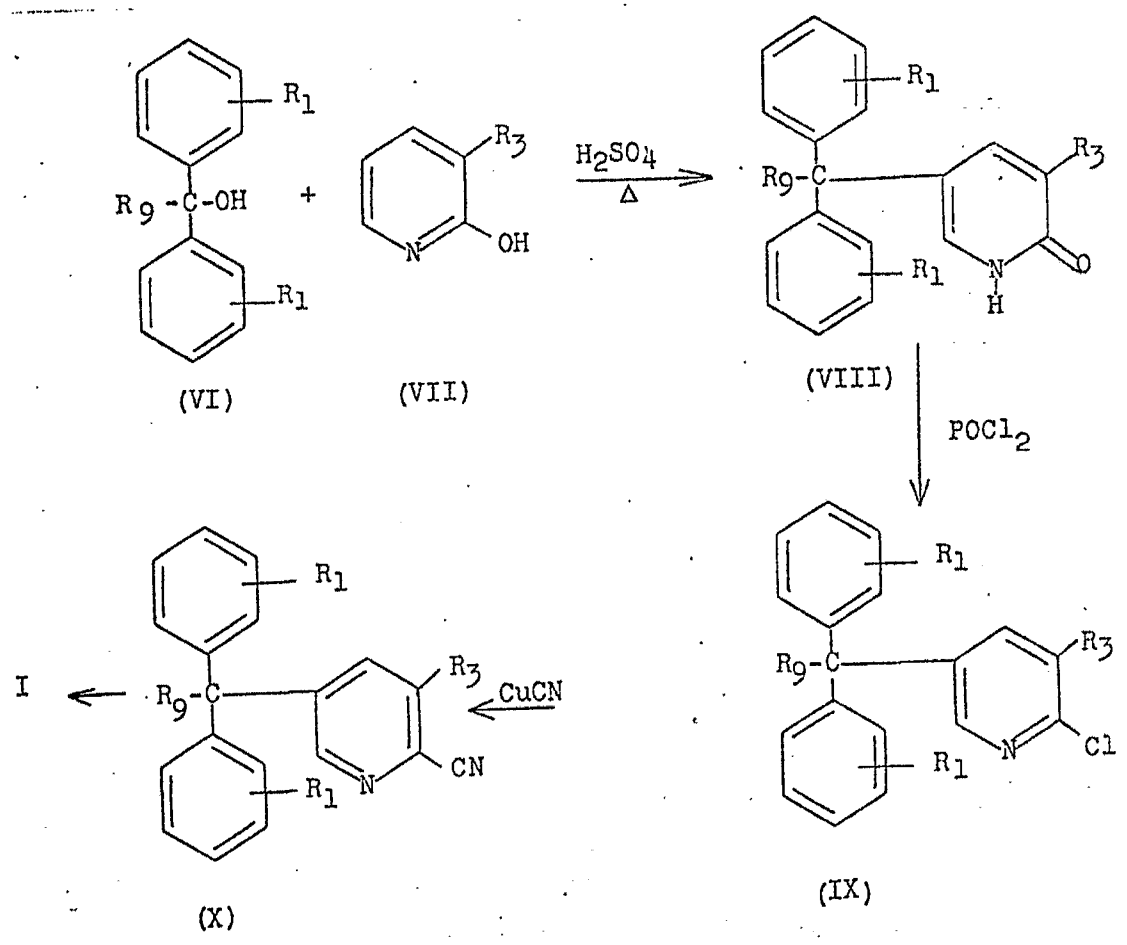
ejemplo 2-amino- β -picolina) se hace reaccionar con ácido nitroso proporcionando la 3-alcoholo inferior-piridona correspondiente. Este último compuesto puede convertirse en el ácido 3-alcoholo inferior-5-trifenilmetil-picolínico correspondiente por el procedimiento descrito anteriormente.

La secuencia de reacción preferida por la cual pueden prepararse los compuestos que tienen un grupo difenilmetilo (II) en la posición 5, se inicia por la reacción en la que se condensa un benzhidrol (VI) con una 2-hidroxipiridina (VII) produciendo una difenilmetil-piridona sustituida (VIII). Esta condensación se efectúa calentando una mezcla que contiene cantidades equimolares de los reaccionantes en el intervalo de temperatura de aproximadamente 225°C a aproximadamente 275°C (preferiblemente alrededor de 245°C) en presencia de un ácido fuerte, tal como por ejemplo, ácido sulfúrico. La piridona (VIII) se trata con un reactivo de oxihaluro fosforoso, por ejemplo dicloruro fenilfosfónico, a una temperatura elevada con lo que se forma la 2-halógeno-piridina correspondiente (IX). El compuesto de 2-halógeno (preferiblemente el compuesto 2-cloro o 2-bromo) se convierte en su 2-ciano análogo (X) por medios convencionales (por ejemplo como se ha descrito antes). El 2-ciano análogo se hidroliza luego al ácido difenilmetil-picolínico sustituido correspondien

te (I) como se ha descrito antes. Las reacciones anteriores están representadas por el diagrama de flujo siguiente:

Esquema de reacción II

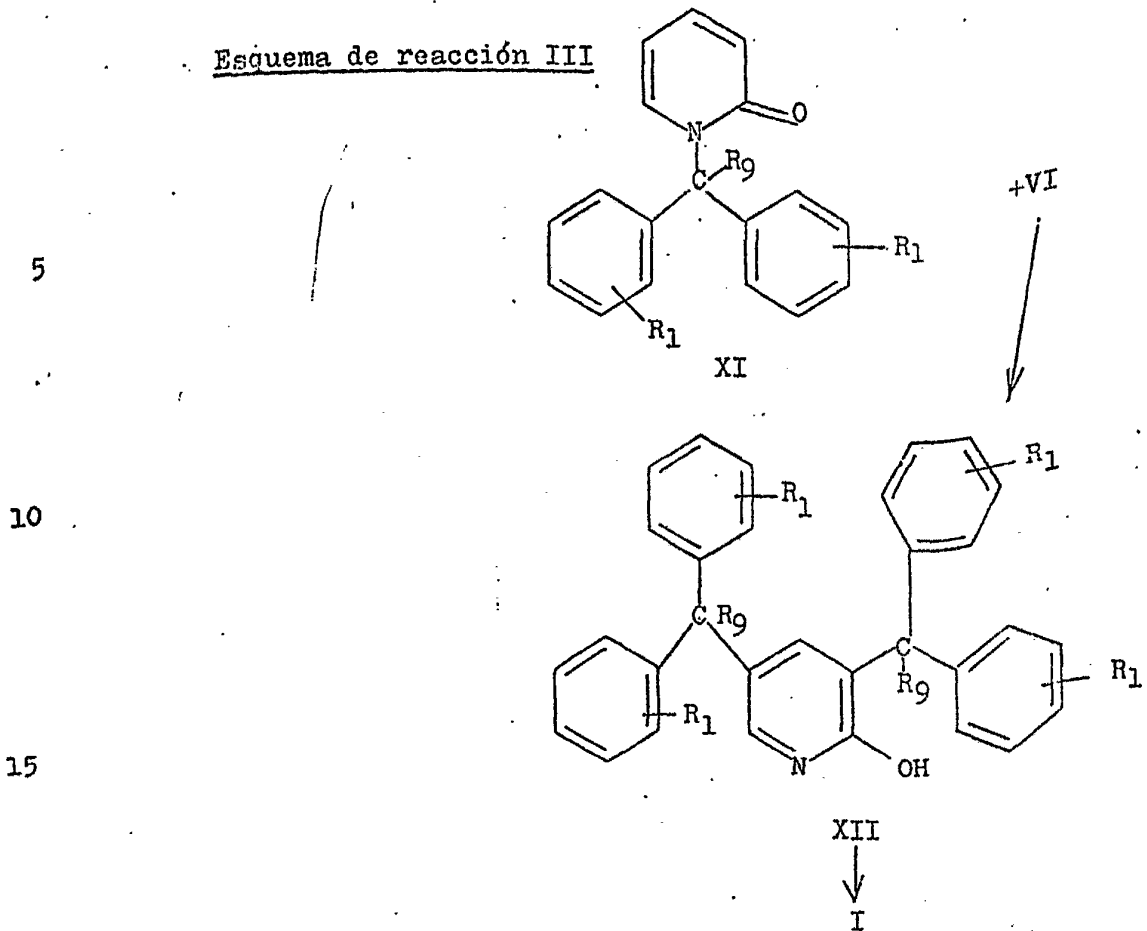
5
10
15
20
25



En el procedimiento descrito por la secuencia antes representada, R_1 , R_3 y R_9 son como se han definido para la fórmula I.

5 En el método preferido para preparar los compuestos (I), en los que R_3 y R_5 representan un grupo difenilmetilo (II), se hace reaccionar 2-hidroxipiridina con un benzhidrol sustancialmente en las mismas condiciones descritas para la preparación de los compuestos (VIII) en el Esquema de Reacción II, excepto que la reacción se efectúa
10 de aproximadamente 150° a aproximadamente 200° para favorecer la condensación del benzhidrol en la posición 1 (es decir en el átomo de nitrógeno del resto de piridina). Cuando un segundo mol del benzhidrol sustituido se condensa subsiguientemente con el primer producto de condensación
15 (XI), la reacción se efectúa a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 225° a aproximadamente 275°. Esta reacción origina la migración del primer resto de benzhidrido desde el átomo de nitrógeno, y la condensación concomitante de un segundo resto de benzhidrido para producir
20 una 3,5- $\left[\text{bis}-(\text{difenilmetil}) \right]$ -2-hidroxi-piridina (XII) apropiadamente sustituida. El producto se convierte en el ácido 3,5- $\left[\text{bis}-(\text{difenilmetil}) \right]$ -picolínico correspondiente sustancialmente por la misma serie de reacciones descrita en el Esquema de reacción (II). Esta reacción está representada en el Esquema de reacción (III).
25

Esquema de reacción III



en las que R_1 y R_9 son como se han definido antes.

20 Los compuestos de la fórmula general (I), en la que Q es NH_2 , siendo los otros sustituyentes como se han definido antes, pueden prepararse por hidrólisis del nitrilo correspondiente (V) en condiciones moderadas. (En lo que antecede se ha definido el nitrilo (V)

25 y también se ha descrito su preparación). Esta hidró-

lisis se realiza preferiblemente calentando el nitrilo (V) con hidróxido de potasio en una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como por ejemplo metanol, etanol, propanol e isopropanol.

5 Si se desea, un compuesto de fórmula (I) obtenido por el procedimiento anterior puede someterse a al menos uno de los tratamientos posteriores siguientes:

10 i) Transformación del compuesto en su sal. Las sales de los compuestos (I), en los que Q es hidroxilo, pueden prepararse haciendo reaccionar el ácido con un exceso de base en un disolvente adecuado.

(ii) Liberación de los compuestos (I) de sus sales.

15 (iii) Conversión de un compuesto (I), en el que Q es hidroxilo en el compuesto (I), en el que Q es alcoxi, cianoalcoxi, gliceriloxi, o -O-alcohileno-NR₇R₈. Para la preparación del éster cianometílico esta conversión se efectúa generalmente tratando el ácido a una temperatura elevada con un halógeno-acetonitrilo en presencia de un aceptor de ácido, tal como trietilamina. La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico no reactivo tal como acetona, metiletilcetona, o similares. La reacción se deja transcurrir durante aproximadamente 5 a 20 aproximadamente 20 horas, la mezcla de reacción se enfría y filtra. El filtrado se concentra hasta un residuo y se tritura con agua dando el éster cianometílico deseado. El

éster cianometílico es un producto intermedio a partir del cual pueden prepararse casi todos los compuestos que tienen los diversos sustituyentes Q.

5 Los otros ésteres cianoalcohólicos pueden prepararse análogamente.

iv) Conversión de un compuesto de fórmula (I), en la que Q es cianoalcoxi (conteniendo el grupo alcoxi hasta 6 átomos de carbono), en el que el grupo ciano está unido al átomo de carbono de la posición 1 (es decir, $\begin{matrix} \text{CN} \\ | \\ -\text{O}-\text{CH}-\text{alcoholo} \end{matrix}$), preferiblemente cianometiloxi en un compuesto de fórmula (I) 10 en el que Q es alcoxi, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{O}-\text{alcoholeno}-\text{NR}_7\text{R}_8$ o $-\text{NR}_7-\text{alcoholeno}-\text{OH}$ por técnicas de transesterificación y/o amidación.

15 Por ejemplo, sometiendo el éster cianometílico a una alcoholisis catalizada por bases convencional permite al alcohol sustituir el resto cianometílico con lo que se proporciona un derivado de éster alcohólico. De igual forma, tratando el éster cianometílico con una dialcoholamina a una temperatura elevada, puede prepararse la dialcoholamida correspondiente. Naturalmente, en aquellos casos en 20 los que el procedimiento de transesterificación esté concebido para producir una amina que tenga un hidrógeno reactivo, los grupos amino se protegen primero (por ejemplo, por procedimientos de bencilación típicos) y después de la transesterificación, los grupos protectores (por ejemplo 25

bencilo), se separan fácilmente por técnicas típicas ya conocidas. De modo similar, cuando Q representa una hidroxialcoholamina, el resto hidroxil terminal debe protegerse primero por ejemplo con un grupo protector de hidroxil (éter) y después de la transesterificación se separa el grupo protector. Estos procedimientos se llevan a cabo de acuerdo con técnicas bien conocidas.

5

v) Conversión de un compuesto de fórmula (I) en la que Q es hidroxil en un compuesto de fórmula (I) en la que Q es alcoxi o $-NR_7R_8$ por procedimientos de esterificación y amidación típicos.

10

vi) Conversión de un compuesto de fórmula (I) en la que Q es diferente de hidroxil especialmente NR_7R_8 , preferiblemente NH_2 por hidrólisis en condiciones preferiblemente ácidas, en un compuesto (I) en el que Q es hidroxil.

15

El acné es una enfermedad inflamatoria común en zonas en las que las glándulas sebáceas son mayores, más numerosas y más activas. Se caracteriza por la aparición de comedones, pústulas, pápulas, nódulos inflamados y en casos extremos bolsas infectadas. En los tipos más inflamatorios de acné, el Corynebacterium acnes y el Staphylococcus albus están generalmente entre los organismos infecciosos. Se cree que estos organismos agravan el estado inflamatorio existente por liberación de enzimas (lipasa) que digieren el lípido en el sebo con la liberación concomitante

25

de ácidos grasos irritantes. Así, un agente anti-acné eficaz debe ser uno que evite o reduzca sustancialmente la disgregación del lípido en el sebo con lo que ejerce un efecto anti-inflamatorio en la piel. Idealmente, el agente anti-acné debería ser eficaz de modo tópico con el fin de hacer mínima la aparición de efectos secundarios adversos que puede ocurrir durante un tratamiento sistemático. Por ejemplo, los agentes anti-acné más frecuentemente empleados por ejemplo las tetraciclinas, se cree que están relacionados de un modo causal con los efectos secundarios que aparecen con el tratamiento sistemático a largo plazo requerido generalmente en el tratamiento de acné. Estos efectos adversos incluyen irritación gastrointestinal, reacciones de fotosensibilidad, vértigos, náuseas y vómitos. Por lo tanto, se necesitan agentes anti-acné eficaces aplicados de modo tópico. Los compuestos obtenidos de acuerdo con este invento satisfacen dicha necesidad, siendo útiles en el tratamiento y alivio de acné.

Quando se ensayaron in vitro por una versión ligeramente modificada del procedimiento del ensayo descrito por A. Shalita y V. Wheatley, en J. Invest, Dermatol. 54, 413 (1970), los compuestos obtenidos de acuerdo con este invento mostraron que inhibían sustancialmente la formación de ácidos grasos libres de triglicéridos por lipasas bacterianas, incluyendo las formadas por Corynebacterium acnes.

Los ácidos grasos libres producidos se ensayaron por el método colorimétrico automatizado de C. Dalton y G. Kowalski como se ha descrito en Clinical Chem. 13, 744 (1967). Además, los resultados de ensayo demuestran claramente que la actividad anti-lipasa de los compuestos es sustancialmente mayor que la del hexaclorofeno, o que la de la tetraciclina. Adicionalmente, ni el hexaclorofeno ni la tetraciclina presentan actividad tópica sustancial in vivo mientras que los compuestos de este invento si. Además, los compuestos del presente invento están sustancialmente desprovistos de irritación apreciable de la piel en la administración tópica repetida. También presentan poca toxicidad sistemática después de aplicación tópica repetida o en dosificación sistemática por vía oral o administración intraperitoneal.

Como se ha mencionado, los compuestos obtenidos de acuerdo con este invento son agentes antibacterianos eficaces, particularmente frente a Corynebacterium acnes y S. albus. Adicionalmente, los compuestos son eficaces frente a otros organismos gram-positivos y son también antitricomonal; siendo particularmente eficaces frente a T. vaginalis. Como tales, los compuestos pueden emplearse de forma convencional para tratamiento de las infecciones gram-positivas y para tratamiento de las infecciones de tricomonal. Los ensayos de potencia y las formulaciones

para tales usos utilizan técnicas típicas.

5 Para el tratamiento del acné los compuestos se administran tópicamente en composiciones farmacéuticas que tienen los excipientes convencionales. Las composiciones pueden estar en forma de lociones, cremas, aerosoles y ungüentos. En estas composiciones, el compuesto activo está presente en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, preferiblemente 1,5 - 5% en peso, administrándose desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces diarias.

10 Como ocurre generalmente en el caso de que una familia de compuestos presente una utilidad particular, ciertos miembros se prefieren a otros. En el presente invento, un grupo preferido de compuestos son los compuestos de fórmula I definidos antes, en la que Q es hidroxilo, alcoxi, cianoalcoxi, gliceriloxi o NH_2 teniendo dichos grupos alcoholilo o alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono, R_5 es hidrógeno, un grupo difenilmetilo de la fórmula general II o un grupo trifenilmetilo de la fórmula general III, en la que R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoholilo, alcoxi, teniendo dichos grupos alcoholilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o fenilo y R_9 es hidrógeno o alcoholilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y en la que cuando R_5 es hidrógeno, R_3 y R_6 son hidrógeno y R_4 es un grupo difenilmetilo de la fórmula gene

5 ral (II) antes definida, y cuando R_5 es el grupo difenil-
metilo (II), R_4 y R_6 son hidrógeno y R_3 es hidrógeno, al-
cohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo
difenilmetilo de la fórmula general (II) antes definida,
y cuando R_5 es el grupo trifenilmetilo (III), R_3 , R_4 y R_6
10 son hidrógeno o uno de R_3 , R_4 y R_6 es alcohol que contie-
ne de 1 a 6 átomos de carbono, siendo los otros dos hidró-
geno, especialmente compuestos en los que Q es hidroxí,
alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, OCH_2CN ,
10 NH_2 o gliceriloxi y R_1 es hidrógeno, halógeno o fenilo.

 De interés particular es el grupo de compuestos
de fórmula I en la que Q es hidroxí, alcoxi que contiene
de 1 a 3 átomos de carbono, OCH_2CN , gliceriloxi o NH_2 , R_5
es hidrógeno, un grupo difenilmetilo de la fórmula gene-
15 ral II o un grupo trifenilmetilo de la fórmula general
(III), en la que R_1 es hidrógeno, cloro o fenilo y R_2 es
hidrógeno, metilo o etilo, y cuando R_5 es hidrógeno, R_3 y
 R_6 son hidrógeno y R_4 es un grupo difenilmetilo de la fó-
mula general (II) antes definido; y cuando R_5 es el grupo
20 difenilmetilo (II), R_4 y R_6 son hidrógeno y R_3 es hidróge-
no o el grupo difenilmetilo (II), y cuando R_5 es el grupo
trifenilmetilo (III), R_3 , R_4 y R_6 son hidrógeno o uno de
 R_3 , R_4 y R_6 es alcohol inferior, siendo los otros dos
hidrógeno; especialmente los compuestos en los que R_1 es
25 hidrógeno o cloro.

De estos compuestos son de particular interés aquellos en los que Q es hidroxil o isopropoxil, R₅ es el grupo difenilo (II) o grupo trifenilo (III), aquellos en los que R₁ y R₉ son hidrógeno y cuando R₅ es el grupo difenilmetilo (II), R₄ y R₆ son hidrógeno y R₃ es hidrógeno o el grupo difenilmetilo (II) y cuando R₅ es el grupo trifenilmetilo (III), R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno.

Los compuestos más preferidos son el ácido 5-difenilmetil-picolínico, ácido 3,5-bis(difenilmetil)picolínico, éster isopropílico del ácido 5-trifenilmetil-picolínico, particularmente el ácido 5-trifenilmetil-picolínico, ácido 5- α -(4-clorofenil)-bencilpicolínico, éster cianometílico del ácido 5-trifenilmetil-picolínico, éster metílico del ácido 5-trifenilmetil-picolínico, éster glicerólico del ácido 5-trifenilmetil-picolínico y sales de los compuestos que son capaces de formar sales especialmente sus sales de dietanolamina.

Los Ejemplos A a E siguientes se dirigen a formulaciones de empleo tópico en las que los compuestos de este invento pueda utilizarse para proporcionar una respuesta anti-acné. Las formulaciones se preparan por métodos conocidos en la técnica empleando el compuesto activo en la forma de un sólido "reducido a un tamaño de micras".

De los compuestos de fórmula I que contienen un anillo de piridina sustituido por un grupo alcohol infe-

rior, se prefieren aquellos en los que este grupo alcoholo inferior está en la posición 3, tal como por ejemplo el ácido 3-metil-5-(trifenilmetil)-picolínico.

EJEMPLO A

5	<u>Unguento</u>	<u>mg/g</u>
	Sal de dietanolamina del ácido 5-tritilpicolínico	20,0
	Propilenglicol, USP ^M	40,0
	Aceite mineral, USP	50,0
	Petrolato blanco, USP hasta completar	1,0 g
10	USP = Farmacopea de E.E.UU.	

EJEMPLO B

	<u>Unguento</u>	<u>mg/g</u>
	(5-trifenilmetil)-picolinato de glicerilo	20,0
15	Propilenglicol	40,0
	Alcohol estearílico, USP	50,0
	Polietylenglicol 400, USP	600,0
	Polietylenglicol 4000, USP hasta completar	1,0 g

EJEMPLO C

	<u>Gel</u>	<u>mg/g</u>
	Acido 5-tritilpicolínico	20,0
	Propilenglicol, USP	300,0
	Polietylenglicol, 400 USP	660,0
25	Hidroxitolueno butilado	5,0

Carbopol 940P	15,0
Dióxido de titanio, USP	10,0
Hidróxido de sodio, USP	0,7

EJEMPLO D

5	<u>Crema</u>	<u>mg/g</u>
	Acido 5-tritilpicolínico	20,0
	Acido esteárico, USP	60,0
	Monoestearato de glicerilo, cosmético	100,0
	Propilenglicol, USP	50,0
10	Monopalmitato de polioxietilen-sorbitán cosmético	50,0
	Solución de sorbitol, USP	30,0
	Alcohol bencílico, N.F.	10,0
	Agua purificada, USP hasta completar	1,0 g

EJEMPLO E

15	<u>Ungüento de glicol</u>	<u>mg/g</u>
	Sal de dietanolamina del ácido 5-tritilpicolínico	20,0
	Monoestearato de propilglicol	20,0
	Propilenglicol, USP	100,0
20	Cera blanca USP	60,0
	Petrolato blanco c.s. hasta completar	1,0 g

La preparación de los compuestos de fórmula (I)
se ilustra por los ejemplos específicos siguientes:

25

EJEMPLO 1

Acido 5-(trifenilmetil)-picolínico

A. 2-bromo-5-(trifenilmetil)-piridina

5 Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 50,6 g de 5-(trifenilmetil)-2-piridona y 171 g de oxibromuro de fósforo. Se vertió en hielo y se agitó en un baño de vapor hasta descomponer el oxibromuro fosforoso en exceso. Se filtraron los sólidos secos y se trituró el producto con benceno y etanol obteniendo el producto de este ejemplo, p. de f. 273-276^a.

10

B. Acido 5-(trifenilmetil)-picolínico

Se calentó a reflujo una mezcla de 46,9 g de 2-bromo-5-(trifenilmetil)-piridina y 21,5 g de cianuro cuproso en 450 ml de dimetilformamida durante 5 horas y media. Se vertió en una mezcla de hielo y 200 ml de etilendiamina, se extrajo con benceno, se secaron los extractos de benceno y se concentraron. La 2-ciano-5-(trifenilmetil)-piridina viscosa y bruta puede purificarse por cristalización en acetonitrilo produciendo un producto que funde a aproximadamente 176^a-179^a o el compuesto puede convertirse directamente en el ácido mediante la sal de potasio calentándolo a reflujo con 20 g de lentejas de hidróxido de potasio en 120 ml de H₂O y 400 ml de etilenglicol durante 15 horas. Se filtró la solución caliente, se enfrió el filtrado que precipitó la sal de potasio del ácido. Se filtró la

15

20

25

sal y se lavó con etilenglicol, se puso en suspensión en agua, se acidificó y se calentó durante 1 hora. Se filtró el ácido, se secó y recristalizó en acetonitrilo, p. de f. 215-217°.

5

Se obtuvo ácido adicional concentrando el filtrado de etilenglicol de la sal de potasio y acidificando.

De modo similar, se sometió una cantidad equivalente de los compuestos siguientes (que pueden prepararse como se ha descrito en la etapa A de este ejemplo) al procedimiento antes descrito.

10

2-bromo-3-metil-5-(trifenilmetil)-piridina,

2-bromo-5-[(4-bifenil)difenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[(4-clorofenil)difenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[tris-(4-clorofenilmetil)]-piridina,

15

2-bromo-5-[(4-metilfenil)difenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[bis-(4-fluorofenil)fenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[(4-metoxifenil)difenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[(4-trifluorometilfenil)difenilmetil]-piridina,

2-bromo-3-metil-5-[(4-trifluorometilfenil)difenilmetil]-piridina,

20

2-bromo-5-[(3-bromofenil)difenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[tris-(3-fluorofenil)metil]-piridina,

2-bromo-5-[(3-etilfenil)difenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[bis-(3-fluorofenil)fenilmetil]-piridina,

2-bromo-5-[(3-propoxifenil)difenilmetil]-piridina,

25

2-bromo-5-[tris-(3-trifluorometilfenil)metil]-piridina,

2-bromo-3-etil-5-[(3-metilfenil)difenilmetil]-piridina,
2-bromo-5-[(2-clorofenil)difenilmetil]-piridina
2-bromo-5-[(2-isopropilfenil)difenilmetil]-piridina,
2-bromo-5-[(bis-(2-fluorofenil)fenilmetil)-piridina,
5 2-bromo-5-[(tris-(2-metilfenil)metil)-piridina,
2-bromo-5-[(2-etoxifenil)difenilmetil]-piridina
2-bromo-5-[(2-trifluorometilfenil)difenilmetil]-piridina, y
2-bromo-5-[(2-clorofenil)fenilmetil]-piridina para obtener el
ácido R-sustituido-5-(R₁-sustituido)-picolínico correspon-
diente tal como por ejemplo

10 el ácido 3-metil-5-(trifenilmetil)-picolínico.
(P. de f. 195-196, 5°C).
ácido 5-[(4-bifenil)difenilmetil]-picolínico
(p. de f. 213-214, 5°C)
15 ácido 5-[(2-clorofenil)fenilmetil]-picolínico
(p. de f. 197-200°C)

EJEMPLO 2

Acido 5-(difenilmetil)-picolínico

20 A. 5-(difenilmetil)-2-piridina

A una mezcla de 92,1 g (0,5 moles) de benzhidrol
y 142,7 g (1,5 moles) de 2-hidroxipiridina calentada a 180°,
se añadió con agitación 1,5 ml de ácido sulfúrico concentra-
do. La mezcla se calentó a 250-255° durante 2 horas con eli-
25 minación de agua. La mezcla de reacción enfriada se vertió

en agua, se agitó y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se concentraron hasta un residuo que contenía 5-(difenilmetil)-2-piridona. El residuo se trituró con acetato de etilo y los sólidos se filtraron obteniendo 5-(difenilmetil)-2-piridona además de otros isómeros. Se recristalizó en acetonitrilo obteniendo el producto de este ejemplo, p. de f. 174^o-176^oC.

B. 2-cloro-5-(difenilmetil)-piridina

Se calentaron 55 g de la 5-(difenilmetil)-2-piridona bruta y 110 ml de dicloruro del ácido fenilfosfónico a 200^o-210^o con agitación durante 6 horas. Se vertió la mezcla de reacción enfriada sobre hielo, se alcalinizó con hidróxido de amonio, se extrajo con éter etílico, se secaron los extractos etéreos y se concentró hasta un residuo. El residuo se destiló a 160^o-175^o/0,15 mm y se cristalizó el destilado en hexano obteniendo 2-cloro-5-(difenilmetil)-piridina, p. de f. 69,5-71^o.

C. Acido 5-(difenilmetil)-picolínico

Se calentó una mezcla de 16,5 g (0,059 moles) de 2-cloro-5-(difenilmetil)-piridina y 10,6 g (0,059 moles) de cianuro cuproso en 120 ml de hexametilfosforamida agitando a 210^o - 220^oC durante 7 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en una solución de 200 ml de etilendiamina en 500 ml de agua, y se extrajo con benceno. Los extractos de benceno se lavaron con cianuro de sodio acuoso al

10% y luego con agua, se secaron, se trataron con carbón ac-
tivado, se filtraron y concentraron obteniendo 2-ciano-5-(di-
fenilmetil)-piridina. Este compuesto se convirtió directamen-
te en el compuesto del epígrafe calentando a reflujo con 13
5 g de lentejas de hidróxido de potasio en 100 ml de agua y
200 ml de etilenglicol durante 15 horas. Se separaron el
etilenglicol y el agua a presión reducida, se disolvió el
residuo en agua, se acidificó con ácido clorhídrico concen-
trado y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo
10 se secaron. Se concentraron los extractos secos hasta un
residuo y éste se trituró con éter isopropílico. Se filtra-
ron los sólidos, se secaron y recrystalizaron en etanol ob-
teniendo el ácido 5-(difenilmetil)-picolínico, por ejemplo
189 - 191°C.

15 De forma similar, se sometió una cantidad equiva-
lente de las 2-cloro-(R₁-difenilmetil sustituido)-piridinas
siguientes (que pueden prepararse como se ha descrito en la
etapa A y B de este ejemplo) al procedimiento de la etapa
anterior obteniendo con ello los ácidos (R₁-difenilmetil
20 sustituido)-picolínicos:

2-cloro-5-(2-clorofenil-fenilmetil)-piridina,

2-cloro-5- $\left[\begin{array}{c} \text{bis} \\ \text{---} \end{array} \right]$ (4-fluorofenil)-metilpiridina,

2-cloro-5-(4-bifenil-fenilmetil)-piridina,

2-cloro-5- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ (4-trifluorometil)-fenil-fenilmetilpiridina,

25 2-cloro-5-(3-metoxifenil-fenilmetil)-piridina,

2-cloro-5-bis-(4-metilfenil)-metil-piridina, y
2-cloro-5-(difenilmetil)-3-metilpiridina.

EJEMPLO 3

Acido 5-(4-clorofenil-fenilmetil)-picolínico

5

A. 5-(4-clorofenil-fenilmetil)-2-piridona

Se combinaron 109,3 g (0,5 moles) de 4-clorobenz
hidrol con 142,7 g (1,5 moles) de 2-hidroxipiridina y se
calentaron a 150°C con agitación hasta su fusión. Se aña-
dieron aproximadamente 2 ml de ácido sulfúrico concentra-
do y se continuó calentando hasta 240-250°C mientras se
separaba el agua de la mezcla de reacción. La reacción se
dejó continuar durante aproximadamente 2 horas, luego se
enfrió la mezcla de reacción hasta aproximadamente 25°C.
El sólido resultante se trató con acetato de etilo y agua
y se filtró para eliminar la 3-(4-clorofenil-fenilmetil)-
-2-piridona indeseada. Se separó la capa orgánica y se la
vó con agua varias veces y se secó sobre carbonato de po-
tasio y se filtró. El filtrado se concentró hasta la mi-
tad del volumen y se filtró separando la 2-piridona susti-
tuida en la posición 3 que quedaba. El filtrado se evapo-
ró y el residuo se disolvió en éter etílico. Al reposar
una noche cristalizó la 5-(4-clorofenil-fenilmetil)-2-pi-
ridona, rendimiento 60 g, p. de f. 164° - 169°C.

15

20

25

B. 2-cloro-5-(4-clorofenil-fenilmetil)-piridina

Se combinaron 50 g (0,174 moles) de la 2-pirido-

na sustituida en la posición 5 de la etapa A con 125 ml de dicloruro del ácido fenilfosfónico y se calentaron a 210°-220°C durante aproximadamente 7 horas con agitación. Se dejó reposar durante una noche y se vertió sobre hielo. Se alcalinizó con hidróxido de amonio y se extrajo con éter etílico. La solución etérea se secó y concentró hasta un residuo. El residuo se destiló y recogió la fracción que hervía a 205° - 215°C a 0,55 mm (49 g).

C. Acido 5-(4-clorofenil-fenilaetil)-picolínico

Se disolvieron 55 g del producto de la etapa B en 200 ml de hexametilfosforamida anhidra y se añadieron 32 g (0,36 moles) de cianuro cuproso. La mezcla de reacción se calentó a 210° - 220°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 500 ml de agua de hielo que contenía 200 ml de etilendiamina y se extrajo con benceno. El extracto de benceno se lavó con solución de cianuro de sodio al 10% y luego con agua. La solución de benceno se trató con carbón activado y se filtró a través de un coadyuvante de filtración adecuado. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, se disolvió el residuo en 300 ml de etilenglicol y se añadieron 20 g de hidróxido de potasio disuelto en 100 ml de agua. La mezcla de reacción se llevó a reflujo una noche y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en agua, se trató con carbón activado y se filtró. El filtrado se acidi-

5 ficó con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo el precipitado así formado con cloroformo y se evaporó el extracto hasta un residuo. Este residuo se trituró con acetonitrilo y se obtuvo con ello el producto de este ejemplo, p. de f. 200^o - 203^oC.

EJEMPLO 4

Acido 3,5-bis-(difenilmetil)-picolínico

A. N-difenilmetil-2-piridona

10 Se combinaron 92,1 g (0,5 moles) de benzhidrol con 142,7 g (1,5 moles) de 2-hidroxipiridina y se calentó a 190^oC con agitación. Se añadieron 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, etapa A obteniendo con ello el producto de esta etapa, proporcionando 68 g, p. de f. 142^o - 145^oC.

15 B. 3,5-bis-(difenilmetil)-2-piridona

20 Se combinaron 46 g (0,18 moles) de 2-piridona sustituida en N con 33,2 g (0,18 moles) de benzhidrol y se calentaron a 230^oC. Se añadió aproximadamente 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a 250^o - 260^oC durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 25^oC y se agitó el producto de reacción sólido con acetonitrilo caliente, se filtró, lavó y secó obteniendo con ello el producto de esta etapa, rendimiento 49 g, p. de f. aproximadamente 240^oC.

25 C. 2-cloro-3,5-bis-(difenilmetil)-piridina

Se combinaron 49,5 g (0,11 moles) de 3,5-bis-(difenilmetil)-2-piridona (preparada como se ha descrito en la etapa B) con 105 ml de dicloruro del ácido fenilfosfónico y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 200° - 210°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se alcalinizó con hidróxido de amonio. Se extrajo con éter etílico, se secó el extracto y se evaporó proporcionando un residuo que se cristalizó en etanol proporcionando el producto de esta etapa, rendimiento aproximadamente 40 g, p. de f. 131° - 133°C.

D. Acido 3,5-bis-(difenilmetil)-picolínico

Se combinaron 38,4 g (0,086 moles) de 2-cloro-3,5-bis-(difenilmetil)-piridina (como se preparó en la etapa C) con 15,3 g (0,17 moles) de cianuro cuproso en 180 ml de hexametil-fosforamida anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 210° - 220°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en etilendiamina acuosa, se extrajo con benceno, los extractos de benceno se lavaron con cianuro de sodio al 10% y luego con agua y se secaron sobre carbonato de potasio. Se filtró y se concentró el filtrado hasta un residuo. El residuo se disolvió en 300 ml de etilenglicol, se añadió una solución de 15 g de hidróxido de potasio en 90 ml de agua y se llevó a reflujo durante aproximadamente 22 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta residuo a vacío y el residuo se acidificó con

ácido clorhídrico diluido. Se extrajo con benceno, y la solución se concentró hasta un residuo que contenía el producto del epígrafe que se purificó por conversión a la sal dietanolamina/ seguido por regeneración del ácido, p. de f.

5 172° - 175°C.

De forma similar, se sometió una cantidad equivalente de las 2-cloro-3,5-bis-(R₁-difeníl sustituido-metil)-piridinas siguientes (que pueden prepararse de acuerdo con las etapas A a C de este ejemplo) al procedimiento antes
10 descrito obteniendo con ello los ácidos 3,5-bis-(R₁-difeníl metil sustituido)-picolínicos correspondientes:

2-cloro-3,5-bis-(4-clorofenil-fenilmetil)-piridina,
2-cloro-3,5-bis-[bis-(4-clorofenil)-metil]-piridina,
2-cloro-3,5-bis-(2-clorofenil-fenilmetil)-piridina,
15 2-cloro-3,5-bis-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piridina,
2-cloro-3,5-bis-(4-bifenil-fenilmetil)-piridina,
2-cloro-3,5-bis-[4-trifluorometilfenil-fenilmetil]-piridina,
2-cloro-3,5-bis-(3-metoxifenil-fenilmetil)-piridina,
y 2-cloro-3,5-bis-[bis-(4-metilfenil)-metil]-piridina.

20

EJEMPLO 5

Acido 5-[bis-(4-clorofenil)-metil]-picolínico

A. 5-[bis-(4-clorofenil)-metil]-2-piridona

Se combinaron 50,6 g (0,2 moles) de 4,4'-dicloro-
25 benzhidrol con 57,1 g (0,6 moles) de 2-hidroxi-piridina, se

calentó con agitación a 200°C y se añadió gota a gota 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura de reacción se aumentó hasta 240°C-250°C y se mantuvo a este intervalo de temperatura mientras se recogía el agua que se desprendía de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió una mezcla de acetato de etilo y agua con agitación y se separaron las fases líquidas. Se secó la fase orgánica, se redujo el volumen de acetato de etilo, se enfrió hasta precipitar el producto bruto, rendimiento 43 g. La cristalización en etanol proporcionó el producto de esta etapa, p. de f. 211° - 215°C.

B. 2-cloro-5-bis-(4-clorofenil)-metil-piridina

A una mezcla de 35,2 g (0,11 moles) de 5-bis-(4-clorofenil)-metil-2-piridona y 11,8 g (0,11 moles) de 2,4-lutidina, se añadieron 50,6 g (0,33 moles) de oxocloruro fosforoso (gota a gota) mientras se calienta la mezcla de reacción a 80°. A continuación la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante seis horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se alcalinizó con hidróxido de amonio, se extrajo con benceno y se eliminaron por destilación tanto el benceno como la 2,4-lutidina residual. El residuo se destiló a aproximadamente 195 - 210°C (0,01 mm) obteniendo con ello aproximadamente 30 g del producto de esta etapa en forma de un aceite amarillo viscoso.

C. Acido 5-bis-(4-clorofenil)-metil-picolínico

5 Se disolvió el producto de la etapa B anterior en aproximadamente 150 ml de hexametilfosforamida anhidra, se añadieron 15,4 g (0,172 moles) de cianuro cuproso y se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, etapa D obteniendo el producto de este ejemplo.

EJEMPLO 6

5-(trifenilmetil)-picolinamida

10 Se disolvieron 5 g de 5-(trifenilmetil)-2-ciano piridina en una mezcla que consistía en 50 ml de agua y 1,0 litros de metanol. Se añadieron 4 g de hidróxido de potasio y se calentó la mezcla a reflujo durante quince (15) horas. Se eliminó el metanol a presión reducida, se trituró el residuo con agua y se secaron los sólidos obtenidos con ello. Se cristalizó el producto en acetonitrilo.
15 obteniendo el producto de este ejemplo, p. de f. 239° - 240°C.

EJEMPLO 7

Sal de dietanolamina del ácido 5-(trifenilmetil)-picolínico

20 Se combinaron 5,5 g del ácido 5-(trifenilmetil)-picolínico y 1,6 g de dietanolamina en 200 ml de etanol y se calentaron para formar una solución, luego se enfrió para precipitar la sal. Se recrystalizó en etanol dando el compuesto del epígrafe, p. de f. 206 - 209°.

EJEMPLO 8

25 Sal de dietanolamina del ácido 5-(4-clorofenil-fenilmetil)-

-picolínico

5 Se combinaron 0,97 g de ácido 5-(4-clorofenil)-
-fenilmetil)-picolínico (véase Ejemplo 3C) con 0,4 g de
dietanolamina en 100 ml. de acetato de etilo. La mezcla de
reacción se calentó y se decantó el disolvente del residuo
insoluble pardo. Al dejar reposar, precipitó el producto
de este ejemplo de la solución de acetato de etilo, p. de
f. 108° - 115°C.

EJEMPLO 9

10 Sal de piperazina del ácido 5-/[bis-(4-clorofenil)-metil]-
-picolínico

15 Se combinaron 19,8 g (0,055 moles) de ácido 5-
-/[bis-(4-clorofenil)metil]-picolínico con 4,7 g de piperazina
en metanol caliente. Se añadieron 5 volúmenes de éter
y se recogió el precipitado por filtración. Se recristalizó
el precipitado en etanol obteniendo con ello el producto
de este ejemplo, p. de f. 240° - 255°C.

EJEMPLO 10

5-(trifenilmetil)-picolinato de cianometilo

20 A una mezcla agitada de 5 g de ácido 5-(trifenil-
metil)-picolínico y 6,1 g de trietilamina en 150 ml de ace-
tona se añadieron 4,5 g de cloroacetoneitrilo. La mezcla re-
sultante se calentó a reflujo 15 horas, se enfrió, y filtró.
El filtrado se concentró hasta obtener un residuo y el resi-
25 duo se trituró con agua, se secó. Se recristalizó dos veces

en éter isopropílico-etanol obteniendo el producto de este ejemplo, p. de f. 173° - 175°.

EJEMPLO 11

5-(difenilmetil)-picolinato de cianometilo

5 Se pusieron en suspensión 4,3 g (0,015 moles) de ácido 5-(difenilmetil)-picolínico en 100 ml de acetona con agitación y se añadieron 2,3 g (0,023 moles) de trietilamina. A la solución resultante se añadió gota a gota 1,7 g (0,023 moles) de cloroacetonitrilo. La mezcla de
10 reacción se agitó a la temperatura ambiente (25°C) durante 15 minutos, y luego se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta obtener un residuo y el residuo se trituró con éter isopropílico caliente proporcionando
15 el producto de este ejemplo, rendimiento 3,5 g, p. de f. 95° - 98°C.

EJEMPLO 12

5-(trifenilmetil)-picolinato de metilo

20 Se calentó a reflujo 4 g (0,01 mol) de 5-(trifenilmetil)picolinato de cianometilo y 2 ml de trietilamina en 50 ml de metanol durante 4 horas. El metanol se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se trituró con agua y se recristalizó en acetato de etilo - éter isopropílico, obteniendo el producto de este ejemplo, p.
25 de f. 160° - 164°.

De forma similar sustituyendo el metanol por otros alcoholes, tales como etanol, propanol, isopropanol, n-butanol o alcoholes de la fórmula general HO-alcoholeno- $-NR_7R_8$, y siguiendo el procedimiento de este ejemplo 12 pueden prepararse los ésteres correspondientes (por ejemplo el éster isopropílico del ácido 5-(trifenilmetil)-picolínico, p. de f. 170-182°C.

EJEMPLO 13

N,N-dietil-5-(trifenilmetil)-picolinamida

Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 0,1 mol de 5-(trifenilmetil)-picolinato de cianometilo y 0,5 moles de dietilamina. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó obteniendo con ello el producto de este ejemplo.

De forma similar, sustituyendo la dietilamina por una cantidad equivalente de otras mono o di-alcoholaminas o mono o dialcoholaminas o aminas heterocíclicas, tal como metilamina, etilamina, octilamina, dodecilamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, morfolina, pirrolidina, piperidina o similares y siguiendo el procedimiento descrito en este ejemplo 13 pueden prepararse las mono o di-alcoholamidas correspondientes.

EJEMPLO 14

Acido 5-(difenilmetil)-picolínico

A. 3-(difenilmetil)-piridina-N-óxido

5 A una solución de 22 g (0,09M) de 3-(difenilmetil)-
-piridina en 70 ml de ácido acético se añadieron 14 ml de
peróxido de hidrógeno al 30%. La solución se calentó a
70-80° durante 15 horas, se redujo a vacío el ácido acéti-
co hasta aproximadamente 1/3 del volumen, se añadió agua,
se alcalinizó la solución con hidróxido de sodio, se extra-
10 jo con cloruro de metileno, se secó y concentró dando el
producto de este ejemplo en forma de un sólido.

B. Metilsulfato de 3-(difenilmetil)-1-metoxipiri-
dinio

15 A una solución de 25 g de 3-(difenilmetil)-piri-
dina-N-óxido en 160 ml de benceno se añadieron gota a gota
11,4 g de sulfato de dimetilo. La solución se calentó a
reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción
y el benceno se decantó del producto de esta reacción que
se separó en forma de un aceite.

20 C. 2-ciano-5-(difenilmetil)-piridina

Una solución del producto bruto del ejemplo ante-
rior en 80 ml de agua se añadió gota a gota a una solución
de 13,2 g de cianuro de sodio en 80 ml de agua, que se
mantenía a 0°. La mezcla se agitó una hora. La solución
25 acuosa se decantó de un residuo semi-sólido. A este resi-

fato de dimetilo. La solución se llevó a reflujo durante 2,5 horas, separándose durante dicho periodo un aceite que cristalizó al enfriar; p. de f. 162-165°. La recristalización en acetonitrilo/éter proporcionó el metilsulfato puro; p. de f. 169-171°.

C. 2-ciano-5-tritilpiridina

25,0 g de metilsulfato de 1-metoxi-3-tritilpiridinio se disolvieron en 800 ml de agua y se añadieron gota a gota con agitación a una solución enfriada con hielo de 13,5 g de cianuro de sodio en 100 ml de agua mientras se hacía burbujear una rápida corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Después de 4 horas a temperatura ambiente el precipitado blanco sólido se filtró y recristalizó en metanol proporcionando la 2-ciano-5-tritilpiridina pura; p. de f. 180-182°.

D. Acido 5-(trifenilmetil)-picolínico

Se preparó a partir del producto de la etapa C anterior como se ha descrito en el Ejemplo 1 etapa B (p. de f. 215-217°C).

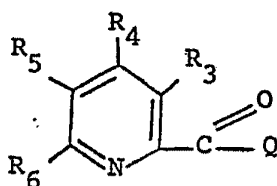
En correspondencia con los ejemplos anteriores se pueden preparar también ácido 4-(difenilmetil)-picolínico (p. de f. 176-178°C), 4-(difenilmetil)-picolinamida (p. de f. 165-170°C), ácido 4-(1,1-difenilpropil)-picolínico (p. de f. 191-193°C), 4-(1,1-difenilpropil)-picolinamida (p. de f. 144-147°C), y 5-(trifenilmetil)-picolinato de glicerilo (p. de f. 183-186°C).

- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Un procedimiento para la preparación de de rivados del ácido picolínico de la fórmula general

10

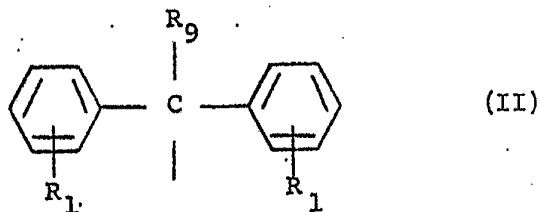


15

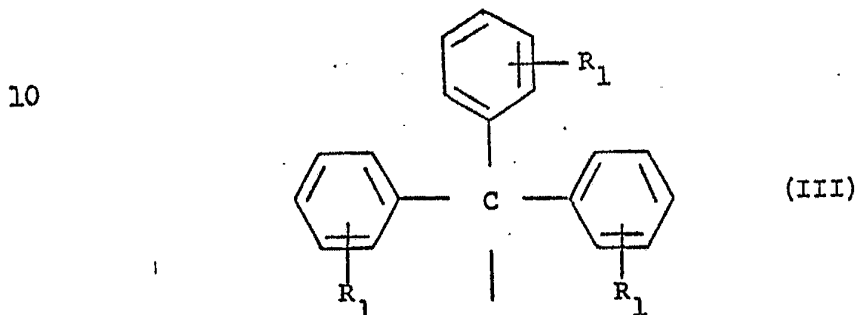
y sus sales farmacéuticamente aceptables, fórmula en la que Q es hidroxilo, alcoxi, cianoalcoxi, gliceriloxi, -NR₇R₈, -O-alcohileno-NR₇R₈ o -NR₇-alcohileno-OH; R₇ y R₈ que pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o alcoholilo o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno del grupo amido pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener un segundo heteroátomo, que sea oxígeno o nitrógeno; R₅ es hidrógeno, un grupo difenilmetilo de la fórmula general

20

25



o un grupo trifenilmetilo de la fórmula general



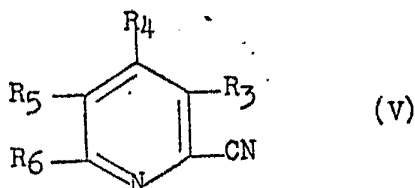
15 en la que R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoholo, alcoxilo, trifluorometilo o fenilo y R_9 es hidrógeno o alcoholo inferior; y cuando R_5 es hidrógeno, R_3 y R_6 son hidrógeno y R_4 es un grupo difenilmetilo de la fórmula general (II) antes definida; y cuando R_5 es el grupo difenilmetilo (II), R_4 y R_6 son hidrógeno y R_3 es hidrógeno, alcoholo inferior o un grupo difenilmetilo de la fórmula general (II) antes definida; y cuando R_5 es el grupo trifenilmetilo (III), R_3, R_4 y R_6 son hidrógeno o uno de R_3, R_4 y R_6 es alcoholo inferior, siendo los otros dos hidrógeno; caracterizado porque se hidroliza una

20

25

MM
09018

2-cianopiridina de la fórmula general (V)



10 en la que R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se han definido antes, y el compuesto así obtenido se somete, si se desea, a uno o más de los tratamientos posteriores siguientes (i) a

(vi): i) transformación del compuesto (I) en su sal; (ii) liberación del compuesto (I) de su sal; iii) conversión de un compuesto (I), en el que Q es hidróxi, en el compuesto (I) en el que Q es alcoxi, cianoalcoxi, glicé-

15 riloxi o -O-alcoholeno- NR_7R_8 ; iv) conversión de un compuesto (I) en el que Q es cianoalcoxi (conteniendo el grupo alcoxi hasta 6 átomos de carbono), en el que el grupo ciano está unido al átomo de carbono de la posición 1

20

(es decir, -O-CH-alcoholeno), preferiblemente cianometoxi, en un compuesto de la fórmula (I), en la que Q es alcoxi, - NR_7R_8 , o -O-alcoholeno- NR_7R_8 o - NR_7 -alcoholeno-OH; (v) conversión de un compuesto de fórmula (I), en la que Q

25 es hidróxi, en un compuesto de fórmula (I), en la que Q

es alcoxi o $-NR_7R_8$; vi) conversión de un compuesto de fórmula (I), en la que Q es diferente de hidroxilo, especialmente NR_7R_8 , preferiblemente NH_2 , por hidrólisis en condiciones preferiblemente ácidas, en un compuesto (I), en el que Q es hidroxilo.

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hidroliza la 2-cianopiridina (V) para formar el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que Q es hidroxilo.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la 2-cianopiridina (V) se hace reaccionar en un disolvente orgánico con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, y el ácido libre (I) se libera de la sal de metal alcalino así obtenida.

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la 2-cianopiridina (V) se hace reaccionar en un glicol con una solución acuosa de hidróxido potásico.

20 5ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) en la que Q es hidroxilo, alcoxi, cianoalcoxi, gliceriloxi o NH_2 , teniendo dichos grupos alcohol y alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono; R_5 es hidrógeno, un grupo difenilmetilo de la fórmula general II o un grupo trifenilmetilo de la fórmula general

25



09018

5 III, en la que R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoholo, alcoxi, teniendo dichos grupos alcoholo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o fenilo y R_9 es hidrógeno o alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y cuando R_5 es hidrógeno, R_3 y R_6 son hidrógeno y R_4 es un grupo difenilmetilo de la fórmula general (II) antes definida; y cuando R_5 es el grupo difenilmetilo (II), R_4 y R_6 son hidrógeno y R_3 es hidrógeno, alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo difenilmetilo de la fórmula general (II) antes definida; y cuando R_5 es el grupo trifenilmetilo (III), R_3 , R_4 y R_6 son hidrógeno o uno de R_3 , R_4 y R_6 es alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, siendo los otros dos hidrógeno.

15 6ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) en la que Q es hidroxilo, alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, OCH_2CN , NH_2 o gliceriloxi, y R_1 es hidrógeno, halógeno o fenilo.

20 7ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) en la que R_5 es hidrógeno, un grupo difenilmetilo II o un grupo trifenilmetilo III, siendo en dichos grupos R_1 hidrógeno, cloro

o fenilo; R_9 es hidrógeno, metilo o etilo; y cuando R_5 es el grupo difenilmetilo (II), R_4 y R_6 son hidrógeno y R_3 es hidrógeno o el grupo difenilmetilo de la fórmula general (II); y cuando R_5 es el grupo trifenilmetilo (III) R_3 , R_4 y R_6 son hidrógeno o uno de R_3 , R_4 y R_6 es metilo siendo los otros dos hidrógeno.

8ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es hidrógeno o cloro.

9ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) en la que Q es hidroxilo o isopropoxi, R_5 es un grupo difenilmetilo II o un grupo trifenilmetilo III, siendo en dichos grupos R_1 y R_9 hidrógeno, y cuando R_5 es el grupo difenilmetilo, R_4 y R_6 son hidrógeno y R_3 es hidrógeno o el grupo difenilmetilo II, y cuando R_5 es el grupo trifenilmetilo (III), R_3 , R_4 y R_6 son hidrógeno.

10ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se hidroliza la 2-cianopiridina de la fórmula general V, en donde R_3 , R_4 y R_6 son hidrógeno y R_5 es trifenilmetilo, para formar ácido 5-tritilpicolínico, el cual, si se desea, se transforma en su sal.



09018

11^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque se hidroliza la 2-cianopiridina de la fórmula general V, en la que R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno, y R₅ es α (4-clorofenil)-bencil, para formar ácido 5- α (4-clorofenil)-bencil/picolínico, el cual, si se desea, se transforma en su sal.

12^a.- Un procedimiento según la reivindicación 10^a, caracterizado porque el ácido 5-trifenilmetil-picolínico así obtenido se convierte en su éster cianometílico.

13^a.- Un procedimiento según la reivindicación 10^a, caracterizado porque el ácido 5-trifenilmetil-picolínico así obtenido se convierte en su éster metílico o glicérico.

14^a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 13^a, caracterizado porque el compuesto (I) así obtenido se aísla en forma de la sal de dietanolamina.

15^a.- Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido picolínico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

1

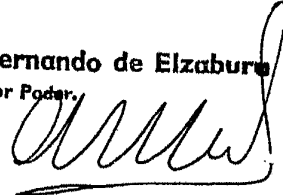
Esta Memoria consta de cuarenta y siete hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. ENL. 1978

5

P.A.


Fernando de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20



13018