

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



*12 JUN 1978*  
**CONCEDIDA**  
**PATENTE DE INVENCION**

19 ES	11 NÚMERO	10 A1
21	465288	
23	FECHA DE PRESENTACIÓN	
	21 DIC. 1977	

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NÚMERO		
753.975	23 de diciembre de 1.976	Norteamérica.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDO 5-AMINO-2-PIRIDINCARBOXILICO SUSTITUIDOS.

71 SOLICITANTE (ES)
CIBA-GEIGY, AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Neville Finch.

73 TITULAR (ES)
-----------------

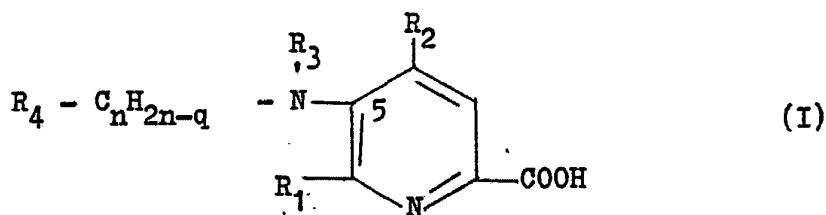
74 REPRESENTANTE
GOMEZ ACEBO.

**ANULADO**  
PROHIBIDA: LA CONSULTA  
Y LA EXPEDICION DE  
COPIAS Y CERTIFICACIONES

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

La invención se refiere a la obtención de nuevos compuestos de ácido 5-amino-2-piridincarboxílicos sustituidos, de fórmula general I,



5. donde cada uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno, alquilo inferior o aril-alquilo inferior y  $R_4$  significa hidrógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, amino, mono- o di-alquilo inferior-amino o fenilo, que puede estar sustituido por uno o varios sustituyentes del grupo compuesto
10. de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, trifluormetilo, ciano, carboxi o fenoxi, n representa un número de 1 a 7, q representa 0 ó 2 ( $n-q$ ) es positivo y en el sustituyente de la posición 5 todos los eteroátomos y enlaces dobles están separados entre sí como mínimo por dos átomos
15. de carbono, por ésteres de alquilo inferior, amidas, mono-o di-alquilo inferior-amidas, hidrazidas y tetrazidas de los ácidos o compuestos carboxi mencionados, de N-óxidos y sales, especialmente de las sales terapéuticamente utilizables de estos compuestos.
20. Un grupo alcoxi inferior o alquiltio inferior, arriba mencionado, es preferentemente metoxi o metiltio, pero también etoxi, n- o iso-propoxi o -butoxi, o etiltio. Un grupo alquilo inferior o aril-alquilo inferior es preferentemente metilo o bencilo, pero también etilo, n- o iso-propilo o -buti-
25. lo, o bencilo, que puede estar sustituido como indicado más abajo para el fenilo. Un átomo de halógeno es preferentemente

5. fluor , cloro ó bromo. Un grupo mono- o di-alquilo inferior-amino es preferentemente mono- o di-(metilamino, etilamino, n- o isopropilamino). Un resto fenilo  $R_4$  sustituido contiene preferentemente uno o dos de los sustituyentes arriba mencionados, tales como metilo o etilo, metoxi o etóxi, metiltio, fluor, cloro o bromo, trifluormetilo, fenoxi; o el grupo carboxi libre, esterificado o amidado mencionado para la posición 2 del anillo piridina.

10. La expresión "inferior" define en los restos orgánicos o compuestos mencionados más arriba o a continuación aquellos con un máximo de 7, preferentemente hasta 4, en primer lugar con 1 ó 2 átomos de carbono.

15. En la agrupación  $R_4-C_nH_{2n-q}$  significa  $R_4$  preferentemente uno de los restos fenilo arriba mencionados, pero también hidrógeno o otro grupo mencionado. El símbolo n representa preferentemente el número 1 hasta 4 y q es igual a 0. Por lo tanto el grupo  $C_nH_{2n-q}$  es preferentemente metileno, pero también 1,1- ó 1,2-etileno, 1,1-, 1,2- ó 1,3-propileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4- ó 2,3-butileno, bajo la condición de que separe los eteroátomos dentro de  $R_4$ , por ejemplo, alcoxi, alquiltio o amino, del átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 5 como mínimo por dos átomos de carbono. Si el índice q representa el número 2 entonces el resto  $C_nH_{2n-q}$  es preferentemente 1,3-prop-1-enileno, 1,2-but-1-enileno o 1,4-but-1o ó 1,4-but-2-enileno.

20.

25.

30. El N-óxido es preferentemente el piridin-1-óxido de las aminas terciarias y las sales son, preferentemente, las sales terapéuticamente utilizables del amonio, metal alcalino o metal alcalino térreo, por ejemplo, las sales sódicas, potásicas o cálcicas de los ácidos libres o las sales de adi-

ción de ácido de las bases, por ejemplo, las sales de adición de los ácidos mencionados más abajo.

- Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, en primer lugar efectos hipotensivos y antihipertensivos. Estos se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratas, gatos o perros, como objetos de ensayo. Los animales pueden ser normotensivos o hipertensivos, por ejemplo, ratas o perros genética o renalmente hipertensivos. Los nuevos compuestos se les pueden administrar por vía enteral o parenteral, preferentemente oral, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intraduodenalmente, por ejemplo, mediante cápsulas de gelatina o en forma de suspensiones conteniendo féculas o bien soluciones acuosas. La dosis empleada se puede encontrar en un margen desde aproximadamente entre 0,1 y 200 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 1 y 100 mg/kg/día, especialmente aproximadamente 5 y 50 mg/kg/día. El efecto reductor de la presión sanguínea se registra bien directamente con un cateter, que se introduce por ejemplo en la arteria caudal de la rata o en la arteria femoral del perro, y un instrumento de transmisión que indique la presión sanguínea antes y después de la administración de la sustancia activa. La determinación de la presión sanguínea se puede realizar sin embargo también indirectamente por esfigmomanometria, por ejemplo, en la cola de la rata. Así son, por ejemplo, el ácido 5-bencilamino-piridin-2-carboxílico, o los ácidos 5-(m-fluor- o m-cloro-bencil-amino)-piridin-2-carboxílicos, tres representantes típicos de los compuestos de la presente invención, muy eficaces en los ensayos mencionados, ralentizando algunos también la frecuencia cardíaca.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

Además, los compuestos de la presente invención inhiben la prolilhidroxilasa, cuyo enzima es importante para la síntesis de colágeno. Con alta presión sanguínea es el regresamiento de las paredes de los vasos sanguíneos principales la consecuencia del incremento del contenido del colágeno. Así se observó en la aorta de ratas hipertensivas un incremento de la prolilhidroxilasa. Un inhibidor de la síntesis de colágeno en lugar de la rápida modificación será por lo tanto ventajoso para la corrección de un problema básico de la hipertensión. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto, como antihipertensivos y como medios para reducir la síntesis de colágeno, por ejemplo, en el tratamiento o manipulación de la hipertensión esencial o renal de mamíferos. También se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos, especialmente de preparados farmacológicamente eficaces.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula I donde cada uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  significa hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,  $R_3$  significa hidrógeno, alquilo inferior o fenil-alquilo inferior,  $R_4$  significa hidrógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, di-alquilo inferior-amino ó fenilo, que en caso dado puede estar sustituido como máximo por dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, trifluormetilo, ciano, carboxi o fenoxi,  $n$  representa un número de 1 a 4,  $q$  es 0 ó 2,  $(n-q)$  es positivo y en el sustituyente de la posición 5 todos los eteroátomos y enlaces dobles están separados entre sí como mínimo por dos átomos de carbono, o los ésteres de alquilo inferior, amidas, mono- o di-alquilo inferior-amidas, hidrazidas o tetrazidas de





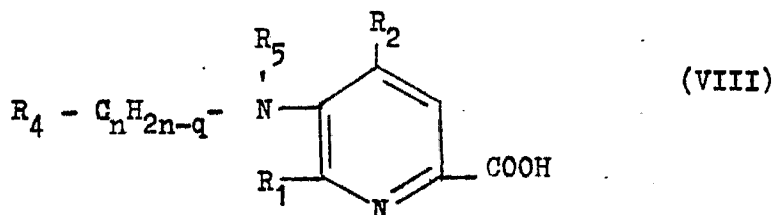




- simples o complejos, por ejemplo, boranos inferiores o hidruros de boro-metal alcalino, especialmente borano o hidruro de sodio-boro. Los productos de partida de amida (Z = CO) se reducen preferentemente con borano solo o con una mezcla de los boranos mencionados e hidruros de boro, o con un agente que de ambos. Un medio mencionado en último lugar es, por ejemplo, un haluro de boro, por ejemplo, trifluoruro de boro que se hace reaccionar con un exceso de un hidruro de metal alcalino-boro mencionado, por ejemplo, hidruro de sodio-boro. Así se puede hacer reaccionar un producto de partida de amida primeramente con aproximadamente 2-50 moles de un hidruro de metal alcalino-boro, preferentemente a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, por ejemplo, a unos 0°C. La mezcla de reacción se mezcla entonces con aproximadamente 2-10 moles de hidruro de boro, preferentemente disueltos en un disolvente polar, tal como un éter alifático abierto o cíclico, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano, por ejemplo, a una temperatura entre aproximadamente 0 y 50°C y el exceso de reactante se destruye en la forma usual.

20. Finalmente se puede obtener los compuestos de la invención si

5) derivados acílicos de la fórmula general VIII



25. sus derivados de ácidos mencionados, donde R<sub>5</sub> significa el resto acilo de un ácido, se hidrolizan y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente

invención.

5. Un resto acilo se deriva preferentemente de un ácido alcano inferior o alcano inferior halogenado, un ácido alquilo inferior-carbónico o un ácido bencénico. Tales restos acilo son, por ejemplo, acetilo, trifluoracetilo, metoxi- o etoxicarbonilo o benzoilo. La hidrólisis se realiza según métodos en sí conocidos, preferentemente con bases acuosas, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico o potásico, especialmente en presencia de alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol o etanol.

10. Los compuestos de la invención obtenidos se pueden transformar entre sí en forma conocida. Así se pueden transformar, por ejemplo, las aminas secundarias obtenidas ( $R_3 = H$ ) en aminas terciarias bien por reacción con haluros o sulfonatos de alquilo inferior, por ejemplo, aquellos de la variante del procedimiento 3, o por alquilación reductiva, por ejemplo, con formaldehído y ácido fórmico. Los ácidos libres obtenidos se pueden esterificar con alcoholes inferiores en presencia de los mencionados ácidos fuertes o con diazo-alcanos inferiores, o por reacción con haluros tionílicos, haluros fosfóricos u oxi haluros fosfóricos, en sus haluros. Los ésteres obtenidos se pueden hidrolizar o bien reesterificar en presencia de los mencionados medios básicos o bien ácidos. Tratando los ésteres o haluros de los ácidos con amoníaco, mono- o di-alquilo inferior-aminas o con hidrazinas se obtienen las amidas o hidrazidas del ácido. Los compuestos mencionados en último lugar se pueden hidrolizar o alcoholizar bajo condiciones ácidas o alcalinas. Los compuestos insaturados obtenidos ( $q = 2$ ) se pueden hidrogenar, hidrohalogenar, hidratar o halogenizar en forma conocida. Reaccionando los mono- o bis-haluros obtenidos con

15.

20.

25.

30.

- alcoxidos inferiores de metal alcalino o mercaptidos inferiores de metal alcalino, amoniado, mono- o di-alquilo inferior-aminas y/o hidróxidos de metal alcalino se obtienen compuestos donde  $R_4$  significa alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o di-alquilo inferior-amino. Además, los compuestos obtenidos de fórmula I se pueden transformar en los N-óxidos, por ejemplo, con ozono, peróxido de hidrógeno, perácidos inorgánicos o preferentemente orgánicos, por ejemplo, ácido persulfúrico, perácidos de alcano inferior o perácidos benzóicos, tales como ácido peracético o ácido perbenzóico. Los N-óxidos obtenidos se pueden reducir bien con hidrógeno catalíticamente activado o con haluros de fósforo.

- Finalmente se puede transformar un ácido obtenido en sus sales según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por reacción con una cantidad estequiométrica de un agente formador de sal adecuado, tal como amoniaco o un hidróxido, carbonato o hidrógeno carbonato de metal alcalino o de metal alcalino térreo. Una sal de este tipo se puede transformar en el ácido libre por tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, hasta alcanzar el pH correcto. Un compuesto básico obtenido se puede transformar en la correspondiente sal de adición de ácido, por ejemplo, por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con uno de aquellos que da sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, o con un intercambiador de aniones correspondiente y aislamiento de la sal deseada. Una sal de adición de ácido se puede transformar en el compuesto libre por tratamiento con una base, por ejemplo, con un hidróxido de metal, amoniaco o un intercambiador hidroxílico de iones. Los ácidos que dan sales de adición de ácido terapéuticamente uti-

- lizables son, por ejemplo, los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico; o ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico, pirúdic, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, pamóico, nicotínico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, etilensulfónico, bencenosulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalensulfónico, sulfanílico o ácido ciclohexilsulfamínico; o el ácido ascórbico. Estas u otras sales, por ejemplo, los picratos, se pueden emplear también para la purificación de las bases libres. Las bases se transforman en sus sales, las sales se separan y las bases se liberan de las sales.

- Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres y las sales según sentido y finalidad en caso dado también las correspondientes sales o bien compuestos libres.

- Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, al separar sus sales diastereoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- o l-camfersulfonatos o sales d- $\alpha$ (1-naftil)-etilamínicas o l-cinconidínicas.

- Las reacciones arriba mencionadas se realizan se-

gún métodos en sí conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que sean inertes con respecto a los reactantes y disuelvan estos, catalizadores, agentes de condensación o de neutralización y/o en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, a presión normal o más elevada.

La invención se refiere asimismo a las modificaciones del procedimiento de la presente invención según las cuales un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como material de partida y se realiza las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal o de un derivado reactivo. Así se obtienen, por ejemplo, según el método de oxidación arriba descrito los aldehidos de fórmula general IV intermediariamente de los correspondientes 2-carbinoles bajo las condiciones empleadas.

En el procedimiento de la presente invención se emplean ventajosamente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente como especialmente valiosos, especialmente aquellos de fórmula II.

Los productos de partida son conocidos o, si son nuevos, se pueden obtener según métodos descritos para sus análogos conocidos o tal y como se ilustra en los ejemplos. Así se describen, por ejemplo, los ácido 5-amino-piridin-2-carboxílicos de fórmula general VI y sus derivados funcionales en H-S-Zeitschr.f.Physiol. Chem. 288, 237 (1951), Pharm. Acta Helv.44, 637 (1969), Aust. J. Chem.24, 385 (1971), J. Chem. Soc. [C], 3257 (1971) ó J. Med. Chem. 17, No.10, 1065 (1974). Estos

compuestos se pueden hacer reaccionar con una cantidad limitada de haluro o sulfonato de alquilo inferior o de aralquilo, obteniéndose las aminas secundarias de fórmula VI.

5. Los aldehidos de fórmula IV se obtienen de 5-nitro-2-metil-piridinas por oxidación con peróxido de hidrógeno al correspondiente N-óxido. El compuesto mencionado en último lugar se transpone con anhídrido de ácido acético y ácido clorhídrico acuoso al correspondiente 2-carbinol. Este se esterifica según el procedimiento 3) y 4), se reduce, N-sustituye, después se hidroliza y se oxida con permanganato potásico o dióxido de manganeso al aldehido 4) deseado. Este compuesto se puede transformar en su oxima. Esta, si se desea, se N-acila, se deshidrata con cloruro metansulfonílico o anhídrido de ácido acético, después se hidroliza según el procedimiento 5) y se transforma así en los nitrilos de fórmula general III.
- 10.
- 15.

- La mayoría de los productos de partida de fórmula general V, por ejemplo, los haluros de alquilo inferior, aralquilo o alilo, especialmente los bromuros, y distintos otros ésteres reactivos se obtienen en el mercado. La obtención de los compuestos de fórmula general VII se realiza por reacción de los correspondientes aldehidos con los ya mencionados ácidos 5-amino-piridin-2-carboxílicos de fórmula general VI o sus derivados mencionados. Finalmente se obtienen los derivados acílicos de la fórmula general VIII análogo al procedimiento 3) por condensación de compuestos de fórmula VI, donde Z significa un grupo  $NHR_5$  libre o metalizado, con compuestos de fórmula V.
- 20.
- 25.

- Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad
- 30.

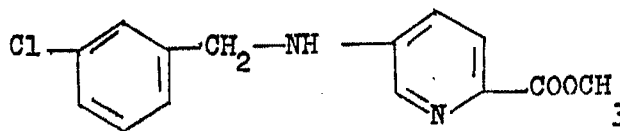
- eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes que sean adecuados para la administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes,
5. por ejemplo, láctosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen pasta de fécula, gelatina, traganta, celu-
10. losa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea agentes de disgregación, por ejemplo, fécula, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y
15. edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas y los supositorios en primer lugar emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener
20. agentes auxiliares, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o taponnes. Los preparados farmacéuticos presentes que, si se desea pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante
25. procedimientos convencionales de mezcla, granulación o grajeado y contienen desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 75%, especialmente desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 50% de sustancia activa.

- Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la
30. invención. Las temperaturas se indican grados centígrados y

las indicaciones de las partes se refieren a partes en peso. Si no se define de otra manera la evaporación de los disolventes se efectua bajo presión más reducida, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y 15 mmHg.

5. EJEMPLO 1.-

Una mezcla de 8 g de hidruro de sodio-boro y 350 cc de metanol se enfria a  $-2^{\circ}$  y bajo agitación se mezcla en una sola vez con la solución de 20 g de 5-(m-cloro-bencilidenamino)-piridin-2-carboxilato de metilo en 60 cc de dimetilformamida suficientemente caliente para disolver esta sustancia. El recipiente de este último se lava ulteriormente con 15 cc de dimetilformamida y 20 cc de metanol que contiene 0,5 g de hidruro de sodio-boro. La mezcla de reacción se calienta a unos  $20^{\circ}$ . Se enfria en 40 minutos a  $0^{\circ}$  y se agita durante 15 minutos a  $25^{\circ}$ . La mezcla se enfria entonces de nuevo a  $0^{\circ}$  y se mezcla con 9 cc de ácido clorhídrico 12-n, 2 cc de ácido acético y 200cc de agua de hielo en esta secuencia. La solución obtenida se diluye con hielo desmenuzado a aproximadamente 1000 cc, se extrae con acetato de etilo y dietiléter. El extracto se seca y evapora. El residuo se recrystaliza primero en dietiléter-hexano y después en acetato de etilo-dietiléter. Se obtiene el 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo de fórmula



que funde a  $111-113^{\circ}$ .

25. El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 30,44 g de 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo,

- 30,9 g de m-clorobenzaldehido y 400 cc de benceno se hierve empleando un separador de agua durante tres días bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recristaliza en una mezcla de benceno-acetato de etilo-dietiléter (1:1:1).
5. Se obtiene el 5-(m-clorobenzilidenamino)-piridin-2-carboxilato de metilo que funde a 139-142°.

EJEMPLO 2.-

- Una mezcla de 10 g de 5-(m-cloro-benzilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo, 13 cc de una solución acuosa al 35% de formaldehido y 13 cc de ácido fórmico se agita durante 24 horas en el baño de vapor. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se calienta en 100 cc de metanol hirviendohasta su disolución se filtra en caliente y el filtrado se enfria. El precipitado obtenido se separa y se recristaliza en metanol. Se obtiene el
10. ácido 5-(N-metil-N-m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxílico que funde a 138-140°.
- 15.

EJEMPLO 3.-

- Una solución de 7 g de 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo en 30 cc de isopropanol se mezcla con
20. 15 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico y la mezcla se calienta durante 30 minutos en el baño de vapor. La mezcla de reacción se diluye entonces con 20 cc de isopropanol y 20 cc de dietiléter con lo que al enfriar se forma un precipitado. Este se separa y se recristaliza en una mezcla de 15cc de agua
25. y 5 cc de isopropanol. Se obtiene la sal sódica del ácido 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 250-255°.

EJEMPLO 4.-

- Una solución agitada de 8 g de hidruro de sodio-boro en 300cc de metanol se mezcla bajo enfriamiento con hielo con una
30. solución de 15 g de 5-cinnamilidenamino-piridin-2-carboxilato

- de metilo en 60 cc de dimetilformamida caliente en el transcurso de 30 minutos. Simultáneamente se agrega una porción de 5g y una porción de 3 g de hidruro de sodio-boro y la mezcla de reacción se agita durante una hora a 0°. Después se calienta hasta unos 20°C para disolver el material sólido y se mezcla con 18 cc de ácido clorhídrico 12-n, 5 cc de ácido acético y 600 cc de agua de hielo. La mezcla se enfria a -10°, se filtra, el residuo se lava con agua, se seca y se recristaliza en metanol acuoso. Se obtiene el 5-cinnamilamino-piridin-2-carboxilato de metilo, que funde a 131-133°.

- El producto de partida se prepara como sigue:  
Una mezcla de 7,61 g de 5-amino-piridin-2-carboxilato de metilo, 7,61 g de trans-cinnamaldehído y 130 cc de benceno se agita y se hierve bajo reflujo durante cuatro y media horas empleando un separador de agua. La mezcla se evapora y el residuo se recristaliza en acetato de etilo. Se obtiene el 5-cinnamilidenamino-piridin-2-carboxilato de metilo que funde a 128-131°.

EJEMPLO 5.-

- Una solución de 11,9 g de 5-cinnamilamino-piridin-2-carboxilato de metilo en 25 cc de isopropanol se mezcla con 28 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico y la mezcla se calienta repetidas veces en el baño de vapor durante 40 mn. La mezcla de reacción se enfria, se descolora con carbon activo, se filtra y el filtrado se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico y ácido acético. La mezcla se extrae con benceno, el extracto se seca, se evapora y el residuo se recristaliza en benceno-etanol. Se obtiene el ácido 5-cinnamilamino-piridin-2-carboxílico que funde a 178-183°.

EJEMPLO 6.-

- Una solución de 24,9 g de 5-bencilidenamino-piridin-2-

5. carboxilato de metilo en 70 cc de dimetilformamida caliente se mezcla bajo agitación a  $-20^{\circ}$  en una sola vez con 7 g de hidruro de sodio-boro en 300 cc de metanol. La temperatura de la mezcla de reacción se eleva espontáneamente a  $20^{\circ}$  y por enfriamiento se baja a  $0^{\circ}$ . Después de dos horas se calienta la mezcla de reacción, para completar la reacción, durante 15 minutos a temperatura ambiente. Por destilación se separa aproximadamente la mitad del metanol, el concentrado se enfria a  $0^{\circ}$  y se mezcla con 3 cc de ácido acético y una solución de 12 cc de ácido clorhídrico 12-n en 100 cc de agua de hielo. El precipitado comienza a separarse agregandose entonces otros 200 cc de agua de hielo. Después de 30 minutos se separa el precipitado, se lava a fondo con agua y se recrystaliza en acetonitrilo. Se obtiene el 5-bencilamino-piridin-2-carboxilato de metilo, que funde a  $104-107^{\circ}$ .

15. Una mezcla de 6 g del compuesto mencionado en último lugar, 25 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y 8 cc de metanol se agita durante una hora a temperatura ambiente. La solución obtenida se filtra y su pH se ajusta a 4 con ácido clorhídrico 12-n. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en acetonitrilo. Se obtiene el ácido correspondiente que funde a  $158-164^{\circ}$ .

20. El producto de partida se obtiene como sigue:  
Una mezcla de 17,4 g de 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo, 14 g de benzaldehido y 100 cc de benceno se agita y empleando un separador de agua se hierve bajo reflujo durante  $6 \frac{1}{2}$  horas. La solución clara obtenida se evapora y el residuo se recrystaliza primero en benceno-hexano, después en acetonitrilo-dietiléter. Se obtiene el 5-bencilidenamino-piridin-2-carboxilato de metilo, que funde a  $84-89^{\circ}$ .

EJEMPLO 7.-

5. Una mezcla de 4,84 g de 5-bencilamino-piridin-2-carboxilato de metilo, 8 cc de solución acuosa al 97% de ácido fórmico y 8 cc de solución acuosa al 37% de formaldehído se calienta durante 22 horas en el baño de vapor. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se disuelve en agua y la solución se vuelve a evaporar. El mismo procedimiento se repite con acetónitrilo-tolueno. El material sólido obtenido se recristaliza en acetónitrilo acuoso al 90%. Se obtiene el ácido 5-(N-metil-N-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 168-173°.

EJEMPLO 8.-

15. Una solución de 18,6g de 5-(m-Fluorbencilidenamino)-piridin-2-carboxilato de metilo en 50 cc de dimetilformamida caliente se agrega en una sola vez a una solución de 5 g de hidruro de sodio-boro en 230 cc de metanol, a -20° bajo agitación. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 0° y después de una hora se calienta durante 10-15 minutos a 35°. La mezcla se enfría, la mitad del metanol se separa por evaporación y el concentrado frío se mezcla con la solución de 9cc de ácido clorhídrico 12-n en 70 cc de agua de hielo. La solución clara (pH = 6) se enfría y se agita y se mezcla con una cantidad adicional de hielo y agua hasta presentarse un débil enturbiamiento. El precipitado se separa y se recristaliza en metanol acuoso. Se obtiene el 5-(m-fluorbencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo, que funde a 89-92°.

20. Una suspensión de 4 g del compuesto mencionado en último lugar en 15 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico se agita durante una hora a temperatura ambiente, obteniéndose una solución clara. Su pH se ajusta a 8 con ácido clorhídrico y después de agregar carbón activo se filtra la mezcla. El fil-

trado claro se ajusta con ácido clorhídrico 12-n a un pH de 4, el precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en acetonitrilo acuoso. Se obtiene el ácido correspondiente que funde a 164-167°.

5. El producto de partida se obtiene como sigue:  
Una mezcla de 11,25 g de 5-amino-piridin-2-carboxilato de metilo, 10 g de m-fluor-benzaldehido y 50 cc de benceno se hierve durante 22 horas bajo reflujo empleando un separador de agua. La mezcla se evapora y el residuo se recristaliza en acetonitrilo. Se obtiene el 5-(m-fluorbenciliden-amino)-piridin-2-carboxilato de metilo, que funde a 111-114°.

EJEMPLO 9.-

15. Una solución de 13,7 g de 5-(3,4-dicloro-benciliden-amino)-piridin-2-carboxilato de metilo en 35 cc de dimetilformamida caliente se agrega bajo agitación a -20° en una sola vez a una solución de 3,25 g de hidruro de sodio-boro en 150 cc de metanol. La mezcla de reacción se calienta a 10° y su temperatura se rebaja en un baño a 0°. Después de una hora se calienta la mezcla durante 10 minutos a 35°, se vuelve a enfriar a 0° y se mezcla con 1,5 cc de ácido acético y con una solución de 6 cc de ácido clorhídrico 12-n en 45 cc de agua. Se separa un material sólido. La cristalización se completa mediante adición de más hielo y agua. El precipitado se separa, se lava con agua fría y se recristaliza en metanol. Se obtiene el 5-(3,4-dicloro-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo, que funde a 158-161°.

20. El producto de partida se obtiene como sigue:  
Una mezcla de 7g de 5-amino-piridin-2-carboxilato de metilo, 8,9 g de 3,4-diclorobenzaldehido y 40 cc de benceno se hierve, empleando un separador de agua, durante 29 horas bajo reflujo.

30.

5. La suspensión original se vuelve una solución clara. Esta se evapora, el residuo sólido se tritura con dietiléter y se recristaliza en acetonitrilo. Se obtiene el 5-(3,4-dicloro-benciliden-amino)-piridin-2-carboxilato de metilo, que funde a 202-207°.

EJEMPLO 10.-

10. Una mezcla de 13 g de 5-(3,4-dicloro-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo, 18 cc de ácido fórmico y 18 cc de solución acuosa al 37% de formaldehído se calienta en un baño de vapor durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora, se mezcla con agua y la mezcla se vuelve a evaporar. El ter-  
15. cero de estos procedimientos con tolueno da un sólido amarillo que se disuelve en poco metanol y se agrega a 53 cc de una solución acuosa 1-n de hidróxido sódico. La mezcla se agita du-  
20. rante dos horas a temperatura ambiente y después se ajusta su pH con ácido clorhídrico a 8. La solución se filtra y el pH se ajusta a 4 mediante adición de ácido clorhídrico 12-n. El precipitado se separa y se recristaliza en ácido acético: etanol (1:1). Se obtiene el ácido 5-(N-metil-N-3,4-dicloroben-  
20. zilamino)-piridin-2-carboxílico que funde a 193-197°.

EJEMPLO 11.-

25. En pequeñas porciones se agregan 4,93 g de 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxaldehído a la solución fría agitada compuesta de 70,4 g de nitrato de plata en 150 cc de agua y 33,1 g de hidroxido sódico en 150 cc de agua. Después de agre-  
30. gar la última porción de aldehído se agita la mezcla aún duran- te 10 minutos y se filtra. El filtrado amarillo se enfria y con ácido clorhídrico 12-n se ajusta a un pH de 5. El precipi- tado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en metanol. Se obtiene el ácido 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-

carboxílico, que funde a 170-174°.

El producto de partida se prepara como sigue:

5. Una mezcla de 30,44 g de 5-amino-piridin-2-carboxilato de metilo, 30,9 g de m-cloro-benzaldehido y 400 cc de benceno se hierven empleando un separador de agua durante tres dias bajo reflujo. La suspensión original se transforma finalmente en una solución amarillo pálido que se evapora. El sólido amarillo obtenido se recristaliza en benceno-éster acético-dietiléter (1:1:1). Se obtiene el 5-(m-cloro-bencilidenamino)-piridin-10. 2-carboxilato de metilo, que funde a 139-142°.

Una solución de 217,5 g del compuesto mencionado en último lugar en 880 cc de dimetilformamida caliente se agrega en una sola vez a la solución agitada a -25° de 100 g de hidruro de sodio-boro en 3000 cc de metanol. La temperatura de 15. la mezcla sube a 5° y bajo enfriamiento se baja a -10°. 30 mn después de comenzar la reacción se calienta la mezcla, para completar la reacción, durante una y media horas a 25°. Se evapora aproximadamente 2000 cc del metanol. La mezcla que queda se enfria y se mezcla con 30 cc de ácido acético y 175 cc de 20. ácido clorhídrico 12-n, que con agua de hielo se ha diluido a 1000 cc. La mezcla turbia obtenida se mezcla bajo agitación con otros 5000 cc de agua de hielo. Después de enfriar a -10° se separa el precipitado. Se obtiene el 5-(m-cloro-bencilamino)-25. piridin-2-carboxilato de metilo que es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 1.

El filtrado se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloruro metilénico, el extracto se lava dos veces con agua, se seca y evapora. El aceite amarillo obtenido como residuo se recristaliza en metanol acuoso obteniendose un material sólido pegajoso. Este se tritura con dietiléter-hexano y el polvo 30.

de color crema obtenido se recrystaliza en acetato de etilo-dietiléter (2:3). Se obtiene el 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carbinol, que funde a 85-88°.

5. Una mezcla de 2,48 g del compuesto mencionado en último lugar, 8g de dióxido de manganeso y 100 cc de cloroformo se hierve durante dos horas bajo reflujo, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo, la solución se lava con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, se seca y evapora. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo-dietiléter. Se obtiene el 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxaldehido, que funde a 102-105°.

EJEMPLO 12.-

15. Una mezcla de 5 g de ácido 5-(N'-etil-N-m-clorobencilamino)-piridin-2-carboxílico, 50 cc de cloruro tionílico y dos gotas de dimetilformamida se hierve durante dos y media horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se disuelve en 100cc de tetrahidrofurano y lentamente se agrega a 100 cc de tetrahidrofurano frio saturado con amoniaco. La solución se agita durante media hora y el exceso de amoniaco se elimina calentando en un baño de vapor. La solución que queda se enfria y con agua de hielo se lleva a 500 cc. Se obtiene un precipitado que se separa y se recrystaliza en metanol. Se obtiene la amida del ácido 5-(N-metil-N-m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 178-183°.

25. EJEMPLO 13.-

30. Una suspensión de 5,2 g de 5-(N-carboetoxi-N-m-trifluorometil-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de etilo, 25 cc de solución acuosa al 20% de hidróxido potásico y 15 cc de etanol se hierve durante 4 horas bajo reflujo. El etanol se retira por destilación y la mezcla acuosa se sigue hirviendo durante

28 horas bajo reflujo. La solución obtenida se enfría, se diluye con 75 cc de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado sólido se separa, se disuelve de nuevo en solución acuosa al 10% de hidrógeno carbonato potásico y la solución se lava con cloruro metilénico. La solución acuosa se mezcla con carbón activo, se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 12-n. Se obtiene el ácido 5-(*m*-trifluorometil-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 216-217°.

10. El producto de partida se obtiene como sigue:

Una suspensión de 10g de ácido 6-carboetoxi-nicotínico en 40cc de cloruro tionílico se hierve durante dos horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se suspende en tolueno y la mezcla se vuelve a evaporar. Este procedimiento se repite obteniéndose

15. el cloruro del ácido 6-carboetoxi-nicotínico puro. Este se disuelve en 150 cc de acetona y la solución se enfría a 10° en un baño de hielo. Gota a gota se agrega una solución de 4,2 g de azida sódica en 20 cc de agua a la solución acetónica con lo que después de algunos minutos se separa un sólido. La mezcla

20. se agita durante dos horas en el baño de hielo, después se mezcla con 150 cc de agua de hielo, los sólidos se separan y se lavan con agua. Se obtiene la azida 6-carboetoxi-nicotínicol-ica.

25. Una suspensión del compuesto mencionado en último lugar en 200 cc de tolueno se calienta lentamente a reflujo y la solución obtenida se hierve durante dos horas bajo reflujo. Después se agregan gota a gota 50 cc de etanol y se sigue hirviendo durante otras dos horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y el material sólido marrón se recrystaliza en

30. etanol. Se obtiene el 5-carboetoxiamino-piridin-2-carboxilato

de etilo, que funde a 177-178°.

5. Una solución de 5,9 g de compuesto mencionado en último lugar en 50 cc de dimetilformamida se agrega gota a gota a una suspensión de 0,9 g de hidruro sódico en 20 cc de dimetilformamida. El desarrollo de gas que se inicia inmediatamente termina después de algunos minutos. La solución se agita durante 15 minutos y después se mezcla, gota a gota, con 5,8 g de cloruro m-trifluormetil-bencílico en 20 cc de dimetilformamida. La mezcla se calienta durante 16 horas a 60°, se evapora y el aceite rojo obtenido se recoge en cloruro metilénico. La solución se lava con ácido clorhídrico 2-n y agua, se seca y evapora. Se obtiene el 5-(N-carboetoxi-N-m-trifluormetil-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 14.-

15. Una solución de 1,38 g de 5-(m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo en 15 cc de dimetilformamida se mezcla con 0,12 g de hidruro sódico en 2 cc de dimetilformamida y la mezcla se agita durante algunos minutos. Después se mezcla con 0,97 g de cloruro m-cloro-bencílico y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con dietiléter. El extracto se lava con solución acuosa al 10% de hidrógenocarbonato potásico y agua, se seca y evapora. Se obtiene el 5-/Di-(m-cloro-bencil)-amino/-piridin-2-carboxilato de metilo.
20. 2 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 10 cc de metanol que contiene 2 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico. La solución se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, después se diluye con 10 cc de agua y se lava con dietiléter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con dietiléter. El extracto se lava
- 25.
- 30.

con agua, se seca, se evapora y el residuo se recristaliza en dietiléter-metanol (5:1). Se obtiene el correspondiente ácido libre que funde a 108-110°.

EJEMPLO 15.-

5. Una mezcla de 811 g de 5-(n-carbometoxi-N-p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo y 5000 cc de solución acuosa al 20% de hidróxido potásico se hierve bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas al reflujo. La solución se diluye con 12.000cc de agua, se filtra y el filtrado se ajusta con 1200cc de ácido clorhídrico al 38% a un pH de 3,5 mientras se enfria y agita. El precipitado se separa, se lava cuatro veces, con un total de 2000cc de agua y se seca a 70° y 3 mmHg. 1351 g del compuesto obtenido se disuelven en 16000 cc de dioxano hirviendo, la solución se filtra, el filtrado se concentra a 10mmHg a unos 7000 cc y se deja enfriar a temperatura ambiente. Los cristales se separan y 1046 g de estos se disuelven en 5000 cc de ácido acético glacial a 95°.
10. La solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, el precipitado se separa y se lava con 500cc de ácido acético glacial y 1000 cc de dietiléter. Se obtiene el acetato del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico.
15. 1200g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 25000 cc de solución acuosa 0,3-n de hidróxido sódico y la solución se acidifica bajo agitación y enfriamiento con unos 660 cc de ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 3,5. El precipitado obtenido se separa y se lava 10 veces con un total de 2000 cc de agua. Se obtiene el ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 197-200°.
20. El producto de partida se prepara como sigue:
25. Una suspensión de 3000 g de ácido 6-carboxi-nicotínico en 18000cc
- 30.

de metanol y 300 cc de ácido sulfúrico concentrado se hierve en una atmósfera de nitrógeno bajo agitación durante tres horas al reflujo. La solución obtenida se enfría a 5°, se diluye con 18000 cc de agua, la suspensión obtenida se agita durante una hora a 5°, el precipitado se separa y se lava con 4000 cc de agua. Se obtiene el ácido 6-carbometoxi-nicotínico que funde a 195-202°.

Una mezcla de 1027 g del compuesto mencionado en último lugar y 1500 cc de cloruro tionílico se hierve durante dos horas bajo reflujo y la solución obtenida se evapora a 10 mmHg. El residuo se recoge tres veces en 2000 cc de tolueno y en cada caso la mezcla se evapora. Se obtiene el cloruro 6-carbometoxi-nicotinofílico.

El compuesto mencionado en último lugar se disuelve en 14000 cc de acetona a 45°, la solución se filtra y el filtrado se agrega, bajo agitación a 5-10°, en una atmósfera de nitrógeno, en el transcurso de dos horas a una solución de 450 g de azida sódica en 14000 cc de agua. Después de otra hora se filtra la suspensión obtenida, el residuo se lava 12 veces con un total de 1000 cc de agua y se seca a temperatura ambiente a 3 mmHg. Se obtiene el 6-carbometoxi-nicotinoil-azida que funde a 124-126°.

En el transcurso de 45 minutos se agregan en porciones 696 g del compuesto mencionado en último lugar a 6400 cc de tolueno hirviendo bajo reflujo que se agita en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se deja enfriar a 40° y se mezcla en el transcurso de 30 mn con 475 cc de metanol. La mezcla se agita durante otros 30 mn a 50°, durante la noche a temperatura ambiente, se filtra y el residuo se lava con 2500 cc de tolueno. Se obtiene el 5-metoxicarbonilamino-piridin-2-

carboxilato de metilo que funde a 211-213°. (El éster de n-propilo se obtiene en forma análoga p.f. 150-152°).

5. Una suspensión de 525 g de éster de metilo en 4000 cc de sulfóxido dimetílico se mezcla en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación durante dos horas a 38°, con 130 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral. La solución obtenida se calienta a 60° y se mezcla en el transcurso de 30 mn con 400 g de cloruro p-fluor-bencílico. La mezcla se calienta entonces durante 16 horas a 60-70° y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se vierte en 20.000 cc de agua de hielo bajo agitación, después se seca y se evapora. Se obtiene el 5-(N-carbometoxi-N-p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo como un agente viscoso.

EJEMPLO 16.-

15. 50 g de ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico se suspenden en 700 cc de metanol y la solución se satura con gas clorhídrico. La solución saturada se hierve durante tres y media horas bajo reflujo y la mayor parte del metanol se evapora bajo presión reducida. El concentrado se vierte en agua de hielo y la mezcla se neutraliza con hidrógeno carbonato sódico. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo-dietiléter, (1:1), la fase orgánica se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se recristaliza en acetato de etilo-dietiléter (1:5). Se obtiene el 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo que funde a 107-108,5°.

EJEMPLO 17.-

30. 3g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral se lava dos veces en hexano y se suspende en 50 cc de sulfóxido dimetílico. La suspensión se mezcla con 4,5 g de formamida y la mezcla se agita hasta terminar el desarrollo de gas. Se agre-

5. gan entonces 13 g de 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxi-  
lato de metilo en 50 cc de sulfóxido dimetílico, la mezcla se  
agita durante 10 mn y se calienta durante 5 mn en el baño de  
vapor. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente  
durante una y media horas, se mezcla con 5 cc de ácido acético  
y el volúmen se completa con agua a 700 cc. La solución se po-  
ne entonces básica con solución acuosa saturada de carbonato  
sódico, el precipitado se separa y se recristaliza en isopropa-  
nol. Se obtiene la 5-(p-fluor-bencilamino)-poridin-2-carboxa-  
mida, que funde a 160-164°.

10.

EJEMPLO 18.-

15. 1,38 g de etilamina se disuelven en 10 cc de tetrahi-  
drofurano a -25° en una atmósfera de nitrógeno y gota a gota  
se agregan 10 cc de n-butil-litio 1,6-n. La solución se agita  
durante 20 minutos a -25° y después se mezcla, gota a gota,  
con 3,9 g de 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin -2-carboxilato de  
metilo en 20 cc de tetrahidrofurano manteniendose la tempe-  
ratura en -20°. La mezcla se deja calentar a temperatura am-  
biente, después se calienta a 40° y a continuación se agita  
durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
20. se diluye con agua, se extrae con dietiléter, el extracto se  
lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se recristaliza  
en éster acético. Se obtiene la 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-  
2-N-etilcarboxamida que funde a 123-126°.

25.

EJEMPLO 19.-

30. 2,7 g de dimetilamina se disuelven en 20 cc de tetra-  
hidrofurano a -45° y gota a gota se agregan 20 cc de una solu-  
ción 1,6-n de butil-litio en tetrahidrofurano. La mezcla se  
agita durante 20 minutos a -30° y después se mezcla gota a gota  
con una solución de 7,8 g de 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-

- carboxilato de metilo en 40 cc de tetrahidrofurano a  $-25^{\circ}$  o por debajo. La mezcla de reacción se calienta entonces a temperatura ambiente, se agita durante una hora y se diluye con 40cc de agua. La mezcla se extrae con dietiléter, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene un aceite que solidifica al dejar reposar. La fase acuosa se acidifica hasta un pH de 3 y se vuelve a extraer. Se obtiene una cantidad adicional del producto. Las cantidades de producto reunidas se recristalizan en acetato de etilo. Se obtiene la 5-(p-fluorbencilamino)-piridin-2-dimetilcarboxamida que funde a  $136-138^{\circ}$ .

EJEMPLO 20.-

- Una suspensión de 0,23 g de nitrilo del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, 0,5 cc de etanol y 0,38 g de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno se mezcla bajo agitación con 0,126 g de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. Se disuelve primeramente el sólido, presentándose entonces un precipitado. La mezcla se agita durante tres horas a  $50^{\circ}$ , se diluye con agua, se filtra y el residuo se lava con etanol. Se obtiene la 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxamida, que funde a  $166-169^{\circ}$ .

EJEMPLO 21.-

- 0,227 g de nitrilo del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico se disuelven en 2,5 cc de etanol caliente, la solución se mezcla con 2,5 cc de una solución acuosa al 20% de hidróxido potásico y se calienta durante 16 horas en el baño de vapor. La mezcla de reacción se diluye con agua, el n-propanol se elimina con una corriente de aire, la solución se enfría y su pH se ajusta a 4 con ácido clorhídrico. El sólido obtenido se separa y se seca con aire. Se obtiene el ácido 5-(p-

fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 195-197,5°.

EJEMPLO 22.-

5. 0,245 g de 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxamida se disuelven en 2,5 cc de n-propanol caliente, la solución se mezcla con 2,5 cc de una solución acuosa al 20% de hidróxido potásico y la mezcla se calienta durante 16 horas en un baño de vapor. La mezcla se diluye con agua y la parte principal del n-propanol se retira con una corriente de nitrógeno. La solución caliente se filtra y el pH del filtrado se ajusta a
10. 4 con ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa, se vuelve a disolver en solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, la solución se filtra y con ácido clorhídrico se vuelve a ajustar a un pH de 4. El precipitado obtenido se separa y se seca al aire. Se obtiene el ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-
15. piridin-2-carboxílico que funde a 196-198°.

EJEMPLO 23.-

20. 0,5 g de ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico se disuelven en 5 cc de ácido acético caliente y la solución se satura con hidrógeno clorado seco. Después se conduce en la solución nitrógeno durante algunos minutos, el precipitado obtenido se separa y se lava con dietiléter. Se obtiene el hidrocloruro del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico que funde a 248-253° bajo descomposición.

EJEMPLO 24.-

25. 5,77 g de ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico se disuelven en 40 cc de agua y 20 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico. La solución se agita a temperatura ambiente y se mezcla con 3,6 g de ácido peracético acuoso al 40%. La solución se vuelve verde y en el transcurso de
30. menos de un minuto se separa un material sólido. La mezcla se

- mezcla con otros 3,6 g del ácido peracético mencionado y se agita durante cuatro horas. El pH de la mezcla se ajusta a 4 con ácido clorhídrico y después de enfriar la mezcla se filtra. El precipitado se separa y se recrystaliza en acetonitrilo acuoso al 90%. Se obtiene el n-óxido del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico se disuelven en 40 cc de agua y 20 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico. La solución se agita a temperatura ambiente y se mezcla con 3,6 g de ácido peracético acuoso al 40%. La solución se vuelve verde y en el transcurso de menos de un minuto se separa un material sólido. La mezcla se mezcla con otros 3,6 g del ácido peracético mencionado y se agita durante 4 horas. El pH de la mezcla se ajusta a 4 con ácido clorhídrico y después de enfriar la mezcla se filtra. El precipitado se separa y se recrystaliza en acetonitrilo acuoso al 90%. Se obtiene el n-óxido del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 206-209°.

- Bajo agitación se suspenden 3 g del compuesto mencionado en último lugar en 10 cc de etanol y la suspensión se mezcla lentamente con una mezcla de 2 cc de solución acuosa 10-n de hidróxido sódico y 18 cc de etanol y después con 3 cc de agua y 20 cc de etanol bajo enfriamiento. El material sólido obtenido se separa y se recrystaliza en etanol acuoso. Se obtiene la sal sódica del n-óxido del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico que funde bajo descomposición a 185-230°.

EJEMPLO 25.-

- 3g de ácido 5-cinnamilamino-piridin-2-carboxílico se disuelven en 50 cc de solución acuosa 0,5-n de hidróxido sódico que contiene 1 cc de etanol y la solución se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica sobre 0,5 g de un cata-

5. lizador al 10% de paladio sobre carbón. Después de terminar la recepción de hidrógeno la mezcla se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico. La solución se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava con agua, se seca y evapora y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtiene el ácido 5-(3-fenilpropilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 167-169°.

EJEMPLO 26.-

10. Una mezcla fría, compuesta de 70,4 g de nitrato de plata en 150 cc de agua y 33,1 g de hidróxido sódico en 150 cc de agua se mezcla bajo agitación con 4,62 g de 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxaldehído en pequeñas porciones. Después de agregar la última porción de aldehído se agita la mezcla de reacción durante 10 mn y se filtra. El filtrado se
15. enfria, con ácido clorhídrico 12-n se ajusta a un pH de 4, se filtra y el residuo se lava con agua. Se obtiene el ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 197-200°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

20. 2,5 g de 5-nitro-2-picolina se disuelven en 60 cc de cloruro metilénico y la solución se mezcla bajo agitación, a temperatura ambiente, con 4,05 g de ácido m-cloroperbenzóico al 85%. La mezcla se agita durante la noche, se lava dos veces con hidrógenocarbonato sódico acuoso y después con agua, se seca y
25. evapora. El residuo se recristaliza en acetonitrilo. Se obtiene el n-óxido de la 5-nitro-2-picolina, que funde a 149-153°.

30. 2,2g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 15 cc de anhídrido de ácido acético y la solución se hierve durante 5 horas bajo reflujo. Después se enfria, se diluye con metanol y se evapora. El residuo se disuelve en clo-

ruro metilénico caliente, la solución se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se destila y se recoge la fracción que hierve a 125-150°/0,3 mmHg. Se obtiene la 2-acetoximetil-5-nitro-piridina.

5. 0,49 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 100 cc de acetato de etilo y la solución se hidrogena sobre 1 g de níquel Raney a 2,7 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora. Se obtiene la 2-acetoximetil-5-amino-piridina.

10. 0,5 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 80 cc de benceno, que contiene 0,5 g de p-fluor-benzaldehído. La mezcla se hierve empleando un separador de agua durante cuatro horas bajo reflujo, se evapora y el residuo se recristaliza en dietiléter. Se obtiene la 2-acetoximetil-5-p-fluor-benciliden-amino-piridina, que funde a 83-86°.

15. 0,34 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelve en 1 cc de dimetilformamida y la solución se agrega, en una sola vez, a 4 cc de hidruro de sodio-boro 2,6-milimolar en metanol a -20°. La mezcla se agita durante 90 minutos calentándose a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 40°, después se mezcla con dos gotas de ácido acético glacial y 2 cc de ácido clorhídrico 1-n. Se diluye con agua, se extrae con cloruro metilénico, se seca y evapora. El residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo-dietiléter (1:1) y se extrae con ácido clorhídrico 1,5-n. La fase acuosa se pone básica, se extrae con la mencionada mezcla de acetato de etilo-dietiléter, el extracto se lava con agua, se seca y evapora. Se obtiene la 2-acetoximetil-5-p-fluor-bencilamino-piridina que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 1725 y 3300 cm<sup>-1</sup>.

30. 0,3 g del compuesto mencionado en último lugar se disuel-

5. ven en una mezcla de 3 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y 3 cc de etanol y todo ello se hierve bajo reflujo durante tres horas en un baño de vapor. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua y se lava con dietiléter. El extracto etérico se lava con agua y el pH de las fases acuosas reunidas se ajusta a 8 con ácido clorhídrico. Se extrae con cloruro metilénico, el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se recristaliza en acetato de etilo-dietiléter. Se obtiene la 2-hidroximetil-5-p-fluor-bencilamino-piridina, que funde a 131-135°.

10. 20,05 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 900 cc de cloroformo, se agregan 70 g de dióxido de manganeso y la mezcla se hierve durante dos horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se filtra en caliente y el residuo se lava con cloroformo caliente. El filtrado se evapora y el residuo se recristaliza en acetato de etilo-dietiléter. Se obtiene el 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxaldehído, que funde a 124-126°.

15. Este aldehído se puede transformar en el nitrilo empleado en los ejemplos 20 y 21 como sigue:

20. 17 g del aldehído antes mencionado se disuelven en una mezcla de 80 cc de etanol y 80 cc de piridina y se agregan 16 g de hidrocloreuro de hidroxilamina. La mezcla de reacción se hierve durante dos horas bajo reflujo, se evapora y el residuo se disuelve en etanol acuoso. La solución se mezcla con agua hasta enturbiar y su pH se ajusta aproximadamente a 7 con solución acuosa de carbonato sódico. Después de enfriar se forma lentamente un precipitado que se separa y se recristaliza en acetonitrilo. Se obtiene la oxima del 5-(p-fluor-bencilamina)-piridin-2-carboxaldehído, que funde a 167-169°.

5. 13,2 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 130 cc de anhídrido de ácido trifluoracético y la solución se agita durante 3 y media horas. Después se mezcla lentamente con 400 cc de metanol y la mezcla se vierte en una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico. La mezcla se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. 1,7 g de la trifluoracetil-oxima obtenida se disuelven en 15 cc de piridina bajo agitación y se agregan 0,63 g de cloruro metansulfónico. La mezcla se agita durante 10. 2 horas a temperatura ambiente y se calienta durante otras dos horas en el baño de vapor. Después se evapora y el residuo se disuelve en una mezcla de agua fría y dietiléter. La solución acuosa se ajusta con hidrogenocarbonato sódico al pH 8-9 y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución acuosa diluida de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico y agua, se seca y evapora. El residuo se recristaliza primero en acetonitrilo-dietiléter y después en metilciclohexano. Se obtiene el nitrilo del ácido 5-(N-trifluoracetil-N-p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 119-121°.
20. 13,5 g de este compuesto se disuelven en 90 cc de metanol y la solución se mezcla con 45 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico. La mezcla se calienta durante 10 mn en un baño de vapor, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo-dietiléter. La fase orgánica se lava con agua, se seca y evapora. El aceite obtenido como residuo se pasa a través de una columna de gel de sílice y se eluye con 1000cc de una mezcla de cloroformo-acetato de etilo (4:1). El eluado se evapora y el residuo se recristaliza en acetato de etilo-dietiléter. Se obtiene el nitrilo del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que funde a 88-90°.
25. 30.

EJEMPLO 27.-

5. 1,14 g de nitrilo del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico se disuelven en 2,5 cc de dimetilformamida que contiene 0,358 g de azida sódica y 0,268 g de cloruro amónico. La mezcla se calienta bajo agitación durante seis horas en un baño de vapor, se enfria y se diluye con agua. El precipitado obtenido se separa y se recristaliza en ácido acético acuoso. Se obtiene la tetrazida del ácido mencionado o la 2-(2H-tetrazolil-5)-5-(p-fluor-bencilamino)-piridina,
10. que funde a 224-227°.

EJEMPLO 28.-

15. 2g de 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo se disuelven en 25 cc de metanol que contiene 1,28 g de hidrazina. La mezcla se hierve durante tres horas bajo reflujo, después se enfria y se diluye con algunos cc de agua. La solución se filtra y el filtrado se sigue diluyendo con agua. Se obtiene un material sólido cristalino que se separa y se lava con agua, metanol y dietiléter. Este es la hidrazida del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico, que
20. funde a 153-158°.

EJEMPLO 29.-

25. 7,1 g de 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo se disuelven en 20 cc de isopropanol y se agregan 20 cc de solución acuosa normal de hidróxido sódico. La solución se calienta durante 15-20 minutos en un baño de vapor y se enfria en un baño de hielo. Bajo rotación de la pared interior del recipiente se agregan 5 cc de acetona. El material cristalino así obtenido se separa y se lava con isopropanol y dietiléter. Se obtiene la sal sódica del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-
30. piridin-2-carboxílico que funde bajo descomposición a 275-280°.

EJEMPLO 30.-

5. 3,06 g de ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico se suspenden en 20 cc de agua y se agregan 10 cc de solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla se calienta hasta formarse una solución clara y después se mezcla con 30 cc de agua caliente que contiene 0,85 g de cloruro de calcio. Se presenta un precipitado voluminoso pero la mezcla se sigue calentando durante otra media hora a 80°. La mezcla se enfría, el material sólido se separa, y se lava con agua caliente,
10. etanol y dietiléter. Se obtiene la sal cálcica neutra del ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxílico que funde bajo descomposición a 340°.

EJEMPLO 31.-

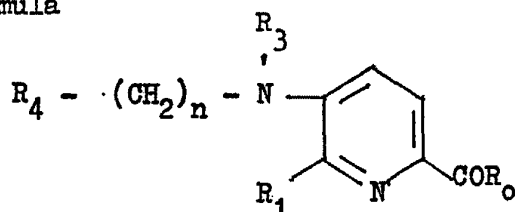
15. Una suspensión de 40 g de 5-(N-carbometoxi-N-p-fluor-feniletíl-1-amino)-piridin-2-carboxilato de metilo en 100cc de agua, que contiene 30 cc de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico se hierve durante 18 horas bajoreflujo. Después de enfriar se separa la sal sódica que se separa y se vuelve a disolver en agua. La solución se lava con dietiléter, la
20. fase acuosa se ajusta a un pH de 4,5 con ácido clorhídrico, el precipitado obtenido se separa y se recristaliza en acetato de etilo-acetonitrilo. Se obtiene el ácido 5-(p-fluor-feniletíl-1-amino)-piridin-2-carboxílico que funde a 214-217°. En forma análoga se obtiene también el ácido 5-feniletíl-1-amino-piridin-2-carboxílico. p.f. 213-215°.
- 25.

- El producto de partida se obtiene como sigue:
- 27,6 g de 5-metoxicarbonilamino-piridin-2-carboxilato de metilo se agrega en una sola vez a una suspensión de 6,6 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral y 400 cc de sulfóxido dimetílico. La mezcla se agita durante dos y media horas a tempera-
- 30.

5. tura ambiente y después se mezcla con una solución de 25 g de 1-cloruro-fluor-feniletílico en 50 cc de sulfóxido dimetílico. La mezcla de reacción se calienta durante 18 horas a 70° y se vierte en 1000cc de agua que contiene 15cc de ácido clorhídrico 12-n. La mezcla se extrae 4 veces, cada una con 200 cc de dietiléter, el extracto se lava con agua, se seca y evapora. Se obtiene el 5-(N-carbometoxi-N-p-fluor-feniletil-1-amino)-piridin-2-carboxilato de metilo como aceite.

EJEMPLO 32.-

10. Partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes se obtienen según los métodos ilustrados en los ejemplos anteriores los siguientes compuestos de fórmula



Nr	R <sub>0</sub>	R <sub>3</sub>	n	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	F. °C
1	OCH <sub>3</sub>	H	4	H	H	79-82
2	OH	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	65-70
3	"	H	1	m-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	155-158
4	"	CH <sub>3</sub>	1	"	H	137-140
5	"	H	1	p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	169-172
6	"	CH <sub>3</sub>	1	m-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	130-134
7	"	H	1	"	H	143-147
8	ONa	H	1	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	135
9	OH	CH <sub>3</sub>	1	m-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	151-156
10.	OCH <sub>3</sub>	"	1	m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	89-91
11	OH	"	1	"	CH <sub>3</sub>	85-90
12	ONa	H	1	"	"	240-245
13	"	H	1	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	245-250
14	"	H	1	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	293-296
15	OCH <sub>3</sub>	H	1	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	130-133
16	OH	H	1	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	218-223
15.	ONa	H	1	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	315-320
18	"	H	1	m-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	245-250
19	OH	CH <sub>3</sub>	1	"	H	158-161
20	"	H	1	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	214-217
21	"	H	1	p-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	218-221
22	"	H	1	p-H <sub>2</sub> NCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	258-261
23	"	H	1	m-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	158-162
20.	"	CH <sub>3</sub>	1	"	H	121-123
25	"	H	1	m-F-p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	213-216
26	"	H	1	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	224-227

EJEMPLO 33.-

25. Obtención de 10.000 tabletas, cada una con un contenido de 100 mg de sustancia activa:

Componentes:

ácido 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-3-carboxílico 1000 g

Láctosa 2535 g

30.

	Fécula de maiz	125 g
	Polietilenglicol 6000	150 g
	Polvo de talco	150 g
	Estearato de magnesio	40 g
5.	Agua purificada	q.s.

Procedimiento:

10. Todos los componentes pulverulentos se tamizan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezcla la sustancia activa con la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 65 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 260 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y, en caso dado bajo adición de ulteriores cantidades de agua,

15. se granula. El granulado se seca durante la noche a 35°, se pasa, a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas de 10,3 mm de diámetro que tiene ranura de rotura.

20. En forma análoga se obtienen las tabletas con otros compuestos de los ejemplos anteriores.

EJEMPLO 34.-

25. 2,74 g de 5-(p-fluor-benzoilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo se agregan, como material sólido, a 20 cc de complejo 1-molar de borano-tetrahidrofurano, separandose un precipitado. La mezcla de reacción se agita durante algunos minutos con lo que se calienta y el material sólido se vuelve a disolver. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se hierve durante 90 minutos bajo reflujo. Se enfria, se mezcla con 4 cc de ácido acético y 50cc de agua y se sigue

30. agitando durante algunos minutos. La mezcla se evapora, el re-

5. siduo se recoge en 20 cc de ácido clorhídrico 2-n y la solución se agita durante una hora en el baño de vapor. Se enfría, se pone básico con solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca, se evapora y el aceite obtenido como residuo se cromatografía sobre placas con una capa gruesa de gel de sílice GF. La mancha principal se recorta y se eluye con cloroformo-metanol (9:1). El eluado se evapora y el residuo se recrystaliza en acetato de etilo-dietiléter. Se obtiene el 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo que funde a 106-108°. El producto es idéntico a aquel del ejemplo 16.

El producto de partida se prepara como sigue:

15. 16,5 g de 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo se disuelven en 160 cc de benceno y se agregan 19,7 g de cloruro p-fluorbenzoílico. La solución obtenida se hierve durante 4  $\frac{1}{2}$  horas bajo-reflujo con lo que se separa un precipitado. Después de enfriar se separa el precipitado y se recrystaliza en metanol. Se obtiene el 5-(p-fluor-benzoilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo que funde a 229-235°.

20. EJEMPLO 35.-

25. Una mezcla de 1 g de diisopropil-etilamina y 1,14 g de cloruro p-fluoro-benzílico, se mezcla bajo agitación con 1g de 5-amino-piridin-2-carboxilato de metilo. La suspensión obtenida se calienta durante 16 horas a 75-85°, se enfría y se diluye con cloruro metilénico. La mezcla se lava con agua, se seca y evapora. El aceite obtenido se disuelve en éster acético-dietiléter (2:1), la solución se extrae con ácido clorhídrico 4-n, el extracto se lava con acetato de etilo y se pone básico con amoniaco acuoso. La mezcla se vuelve a extraer con acetato de etilo, el extracto se lava con agua, se seca y evapo-
- 30.

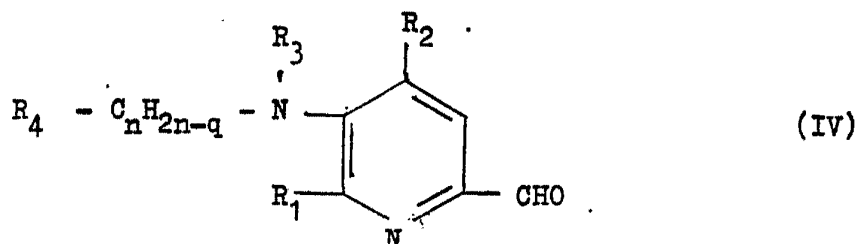
ra. El residuo se cristaliza en acetato de etilo-dietiléter y se recrystaliza. Se obtiene el 5-(p-fluor-bencilamino)-piridin-2-carboxilato de metilo que funde a 106-107,5°. El producto es identico a aquel del ejemplo 16.

5. Describa 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.



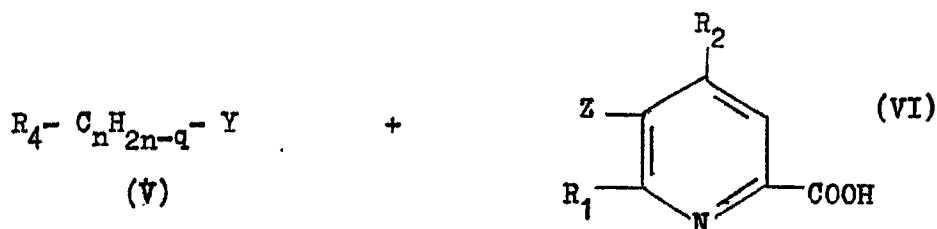
la formación de una tetrazida se hace reaccionar con una azida de metal alcalino, o

2) un aldehído de fórmula general IV



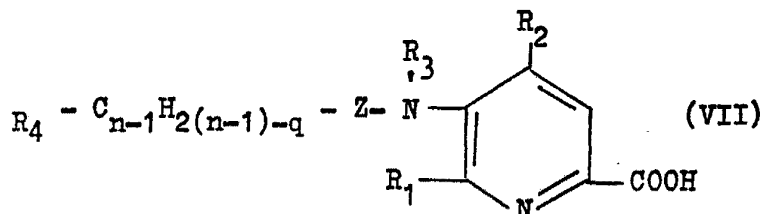
5. se oxida al ácido correspondiente, o

3) los compuestos de fórmulas generales V y VI



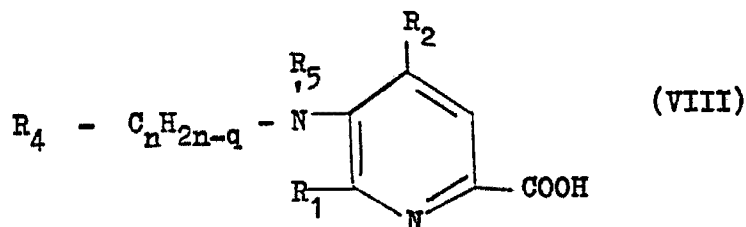
o los derivados de ácido mencionados de un ácido VI, donde Z significa un grupo  $NHR_3$  libre o metalizado e Y significa un grupo hidroxí esterificado capaz de reacción, se condensan o

10. 4) las bases de Schiff o las amidas de fórmula general VII



o los derivados de ácido arriba mencionados de estos ácidos, donde Z significa  $CHOH$  o  $CO$ , o  $R_3$  y Z juntos significan  $CH$ , se reducen, o

15. 5) los derivados acídicos de fórmula general VIII



- o sus derivados de ácido mencionados, donde  $R_5$  es el resto acilo de un ácido, se hidrolizan y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o si se desea, un éster obtenido se transforma en el compuesto libre, y/o, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en su N-óxido, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros o racematos obtenida se separa en los distintos isómeros o racematos y/o, si se desea, los racematos obtenidos se disocian a los antípodos ópticos.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, reacción 1), caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con peróxido de hidrógeno, ácidos acuosos o bases.
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, reacción 1), caracterizado porque la reacción se efectúa con un azida de metal alcalino en presencia de una sal amónica.
15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción 2) se efectúa con óxidos de metal pesado o por reacción con cianuros de metal alcalino y oxidación con un óxido de metal pesado e hidrólisis del cianuro acílico obtenido con agua o un alcohol correspondiente.
20. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, reacción 3), caracterizado porque se emplean productos de partida donde un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, se deriva de
- 25.

un ácido inorgánico u orgánico fuerte y el grupo  $\text{NHR}_3$  metalizado de un metal alcalino.

5. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque la reacción 3) se efectúa en presencia de un agente de condensación.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, reacción 4), caracterizado porque la reducción de una base Schiff se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o con hidruros de boro sencillos o complejos.

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, reacción 4) caracterizado porque la reducción de una amida se efectúa con borano o con una mezcla de un hidruro de boro sencillo o complejo.

15. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, reacción 5), caracterizado porque se emplean productos de partida donde el resto acilo  $\text{R}_5$  se deriva de un ácido alcano inferior o alcano inferior halogenado, ácido alquilo inferior carbónico o un ácido benzóico.

20. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 9, caracterizado porque en la reacción 5) la hidrólisis se efectúa con una base acuosa.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque una amina secundaria obtenida se transforma en una amina terciaria.

25. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 hasta 11, caracterizado porque un ácido libre obtenido se esterifica a su éster de alquilo inferior.

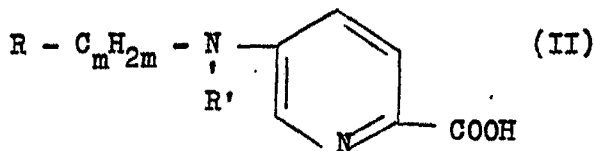
30. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 5 a 8, 11 y 12, caracterizado porque un éster obtenido se reesterifica.

- 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 11, caracterizado porque un ácido libre obtenido se transforma en su haluro y éste se hace reaccionar con amoníaco o una mono- o di-alquilo inferior amina o hidrazida.
5. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1,5 a 8 y 11 1 13, caracterizado porque un éster obtenido se hace reaccionar con amoníaco o una mono- o di-alquilo inferior amina o hidrazina obteniéndose así una amida o hidrazida.
10. 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1,2, 5 a 7 11, 14 y 15, caracterizado porque una amida o hidrazida se hidroliza o alcoholiza bajo condiciones ácidas o alcalinas.
15. 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque un compuesto insaturado obtenido se hidrogena.
20. 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque un producto de partida obtenido en cualquier etapa arbitraria del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que quedan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de un derivado reactivo.
25. 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde cada uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,  $R_3$  significa hidrógeno, alquilo inferior o fenil-alquilo inferior,  $R_4$  significa hidrógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, di-alquilo inferior -
30. amino o fenilo, que en caso dado puede estar sustituido por como

5. máximo dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxi o fenoxi, n representa un número de 1 a 4, q significa 0 ó 2, (n-q) es positivo y en el sustituyente de la posición 5 todos los eteroátomos y enlaces dobles están separados entre sí como mínimo por dos átomos de carbono, o los ésteres de alquilo inferior, las amidas, las mono- o di-alquilo inferior-amidas, las hidrazidas o tetrazidas de los ácidos mencionados o compuestos carboxi, sus 1-N-óxidos y sus sales.

10.

20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11 y 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general II



15. donde R significa hidrógeno obtenido, que en caso dado puede estar sustituido por como máximo dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, ciano, carbamoilo o fenoxi, R' significa hidrógeno, alquilo inferior o bencilo, m es un número de 1 a 4, y sus sales.

20.

21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11 y 18, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II indicada en la reivindicación 20, donde R significa fenilo, tolilo, anisilo, mono- o di- (fluor o cloro)-fenilo, bromofenilo, trifluorometilfenilo, carbamoilfenilo o fenoxifenilo, m es el número 1 y R' significa hidrógeno,

25.

metilo, etilo o bencilo y sus sales.

5.

22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11 y 18, caracterizado porque se prepara el ácido 5-(N-metil-N-m-cloro-bencilamino)-piridin-2-carboxílico y sus sales.

23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11 y 18, caracterizado porque se prepara el ácido 5-bencilamino-piridin-2-carboxílico y sus sales.

10.

24.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 5-amino-2-piridincarboxílico sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

15.

Madrid, 21 DIC. 1977

CIBA - GEIGY, AG.

J. ... GÓMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmados J. Suarez