

AH



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	478.918	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	23-3-79	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

478.918

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
(31) NUMERO		
32966/78	24-3-78	Japón
32967/78	24-3-78	"
80485/78	4-7-78	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COTD 2.13/79, 2.13/81	A6/K.31/44

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS PICOLINICOS 5- SUSTITUIDOS Y SUS SALES, ESTERES Y AMIDAS.

71 SOLICITANTE (S)

MEIJI SEIKA KAISHA LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo - JAPON

72 INVENTOR (ES)

Yasuharu Sekizawa; Takashi Tsuruoka; Mitsugu Hachisu; Masaji Sezake; Masashi Miyamoto; Yichi Shibata; Kazuko Mizutani; Shigeharu Inouye; Takemi Koeda; Keizo Shimomura y Taro Niida, todos ellos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

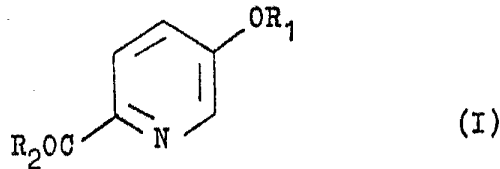
74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

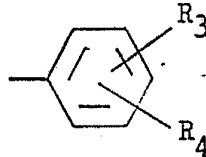
**POOR  
QUALITY**

RESUMEN DE LA INVENCION

Derivados de ácido picolínico 5-sustituído, representados por la fórmula (I):



donde  $R_1$  representa un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo sustituido de fórmula:



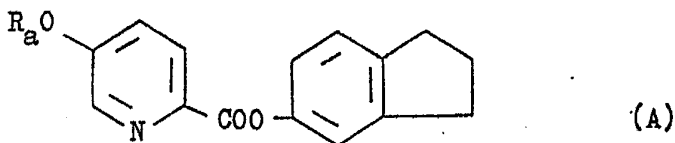
donde  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo N-alquil-amino, un grupo acilamino, un grupo acetilo, un grupo aciloxi, un grupo hidroxilo o un grupo haloalquilo o bien  $R_3$  y  $R_4$ , unidos, representan una cadena polimetilénica y  $R_2$  representa un grupo -OM, donde M es un átomo de hidrógeno, sodio, potasio, calcio, aluminio o magnesio, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada o cíclico, de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminoalcoxi, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido, un grupo 5-indaniloxi, un grupo aciloxialquiloxi de fórmula  $-O-CHOCOR_6$ , donde  $R_5$  representa un átomo



de hidrógeno o un grupo metilo y  $R_6$  representa un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o

1 un grupo fenilo sustituido, o un grupo amino representado por  
la fórmula  $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$  donde  $R_7$  y  $R_8$ , que pueden ser iguales o  
5 diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidró-  
geno, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, que son  
útiles como agentes anti-hipertensores, un procedimiento de  
preparación de los derivados citados de ácido picolínico 5-  
sustituido y composiciones anti-hipertensoras que los con-  
tienen.

10 Esteres 5-indanílicos de los ácidos 5-alcoxi-picolí-  
nicos representados por la fórmula (A):



20 donde  $R_a$  representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de car-  
bono, que son útiles como agentes anti-hipertensores, un  
procedimiento para la preparación de los ésteres 5-indaníli-  
cos de los ácidos 5-alcoxi-picolínicos y composiciones anti-  
hipertensoras que contienen los ésteres 5-indanílicos de los  
ácidos 5-alcoxi-picolínicos.

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

##### Campo de la invención

25 Esta invención se refiere a nuevos y útiles ácidos  
picolínicos 5-sustituidos y sales de los mismos, ésteres pi-  
colínicos 5-sustituidos y amidas de ácidos picolínicos 5-sus-  
tituidos, a un procedimiento para la preparación de los mis-  
mos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

30 La invención también se refiere a nuevos y útiles  
compuestos de ésteres 5-indanílicos de ácidos 5-alcoxi-picolí-

1 nicos, a un procedimiento de preparación de los mismos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

5 Es sabido que la hipertensión frecuentemente es causa de apoplejía, molestias cardiacas, etc, que requiere extensas investigaciones de nuevos y útiles agentes anti-hipertensores.

10 Se sabe que el ácido fusárico (ácido 5-n-butilpicolínico) es útil como agente anti-hipertensor, Jap.J.Pharmacol., vol. 25, 188 (1975); sin embargo, el ácido fusárico contiene un grupo butilo en la posición 5 del radical ácido picolínico y su DL<sub>50</sub> es baja. En consecuencia, resultará útil encontrar un agente anti-hipertensor mejorado.

15 En la patente británica 1.502.055 se indica que pueden utilizarse como agentes anti-hipertensores los ácidos 2(1H)-piridona-6-carboxílicos 3-sustituídos pero su actividad anti-hipertensora (es decir, máxima depresión de la presión sanguínea) es baja y por lo tanto conviene conseguir una mejora.

20 Los inventores ya han sintetizado ácidos 5-alcoxipicolínicos y los han evaluado como agentes anti-hipertensores, como se indica en la solicitud de patente japonesa número 116.641/1976 (correspondiente a la solicitud de patente estadounidense número de serie 838.180, presentada el 30 de Septiembre de 1977). Ahora se ha hallado que los compuestos de esta invención presentan una actividad anti-hipertensora igual o superior a la de los ácidos 5-alcoxipicolínicos de la solicitud de patente japonesa n° 116.641/1976 y presentan una toxicidad menor que la de los ácidos 5-alcoxipicolínicos de la solicitud de patente japonesa n° 116.641/1976 y, por

25

30

1 lo tanto, los compuestos de esta invención son útiles en el  
tratamiento de la hipertensión.

COMPENDIO DE LA INVENCION

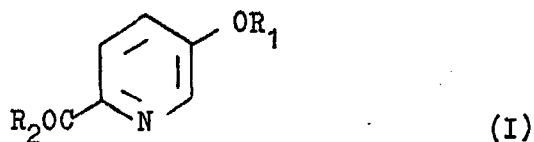
5 Un objeto principal de esta invención es proporcionar  
un nuevo grupo de agentes anti-hipertensores.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un nuevo  
grupo de agentes anti-hipertensores que son menos tóxicos que  
los ácidos 5-alcoxipicolínicos pero iguales o superiores a  
estos últimos en su actividad anti-hipertensora.

10 Otro objeto de esta invención es proporcionar nuevos  
procedimientos para la producción de estos agentes anti-hiper-  
tensores.

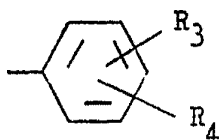
En consecuencia, esta invención proporciona derivados de  
ácido picolínico 5-sustituído representados por la fórmula(I):

15



20

donde  $R_1$  es un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramifica-  
da, de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo sustituido  
de fórmula



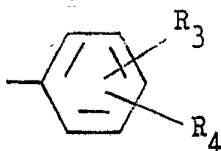
25

donde  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, represen-  
tan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de haló-  
geno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un  
grupo nitro, un grupo amino, un grupo N-alquilamino, un grupo  
30 acilamino, un grupo acetilo, un grupo aciloxi, un grupo hidro-

1 xilo o un grupo haloalquilo o bien  $R_3$  y  $R_4$ , cuando se toman  
juntos, representan una cadena polimetilénica; y  $R_2$  represen-  
ta un grupo -OM donde M es un átomo de hidrógeno, sodio, po-  
tasio, calcio, aluminio o magnesio, un grupo alcoxi de cade-  
5 na lineal o ramificada o cíclico, de 1 a 6 átomos de carbono,  
un grupo aminoalcoxi, un grupo fenoxi, un grupo 5-indaniloxi,  
un grupo aciloxialquiloxi de fórmula  $-O-\underset{\text{R}_5}{\text{CHOCOR}_6}$ , donde  $R_5$  re-  
presenta un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  $R_6$  repre-  
10 senta un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,  
un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido o un grupo amino  
representado por la fórmula  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_7 \\ \text{R}_8 \end{matrix}$  donde  $R_7$  y  $R_8$ , que pueden  
15 ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un  
átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo fe-  
nilo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En la fórmula (I),  $R_1$  representa un grupo haloalquilo de  
cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono (tal  
20 como 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 3-cloropropilo, 5,5,5-tri-  
fluorpentilo, 4,4,4-trifluorbutilo, 3,4-dibromobutilo, 5-clo-  
ro-3-metilpentilo, etc) o un grupo fenilo sustituido de fór-  
mula:



30 donde  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, represen-  
tan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de ha-  
lógeno (como cloro, bromo, flúor, etc.), un grupo alquilo in-

1 inferior de 1 a 3 átomos de carbono (como metilo, etilo, propi-  
lo, etc.), un grupo alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbo-  
no (como metoxi, etoxi, propoxi, etc), un grupo nitro, un gru-  
5 po amino, un grupo N-alquilamino donde el radical alquilo con-  
tiene de 1 a 3 átomos de carbono (como dimetilamino, dietil-  
amino, etc), un grupo acilamino de 2 a 4 átomos de carbono  
(como acetamino, propionilamino, etc), un grupo acetilo, un  
grupo aciloxi de 2 a 4 átomos de carbono (como acetoxi, pro-  
pioniloxi, etc), un grupo hidroxilo o un grupo haloalquilo de  
10 1 a 3 átomos de carbono (como trifluormetilo, etc) o bien  $R_3$   
y  $R_4$ , cuando se toman juntos, representan una cadena polime-  
tilénica de 3 a 5 átomos de carbono (como trimetileno, etc).

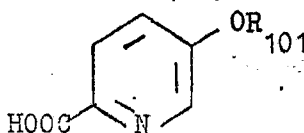
15  $R_2$  representa un grupo -OM, donde M es un átomo de hi-  
drógeno, sodio, potasio, calcio, aluminio o magnesio; un gru-  
po alcoxi de cadena lineal o ramificada o cíclico, de 1 a 6  
átomos de carbono (como metoxi, etoxi, propoxi, isobutoxi,  
ciclohexiloxi, etc); un grupo aminoalcoxi de 2 a 5 átomos  
de carbono (como dimetilaminoetiloxi, etc); un grupo fenoxi  
20 (entre los que se encuentra un grupo fenoxi sustituido como  
se ilustra más adelante para el grupo fenilo); un grupo 5-  
indaniloxi; un grupo aciloxialquiloxi de fórmula -O-CHOCOR<sub>6</sub>,

25 donde  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo  
y  $R_6$  representa un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de  
carbono (como metilo, etilo, propilo, isobutilo, ter-butilo,  
etc), un grupo fenilo o fenilo sustituido donde el sus-  
tituyente puede ser un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de car-  
bono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono (como p-  
tolilo, p-metoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, etc); o un  
30

grupo amino representado por la fórmula  $-N \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$  donde  $R_7$  y

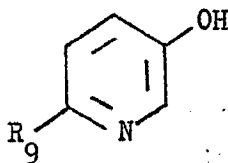
1  $R_8$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (como metilo, etilo, etc) o un grupo fenilo.

5 Los compuestos representados por la fórmula (II-a):



(II-a)

10 donde  $R_{101}$  representa un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono, pueden ser preparados por reacción de un compuesto representado por la fórmula (IV):



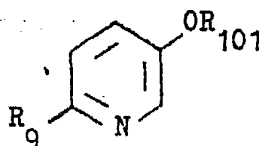
(IV)

15 donde  $R_9$  es un grupo metilo o un grupo hidroximetilo, con un haluro representado por la fórmula (V):



20 donde  $R_{101}$  es el definido anteriormente y X representa un átomo de halógeno, en un disolvente orgánico como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y similares, en presencia de una base inorgánica como hidróxido potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato sódico y similares o de una base orgánica como trietilamina, N,N-dimetilanilina y similares, para obtener un compuesto representado por la fórmula (VI):

30



(VI)

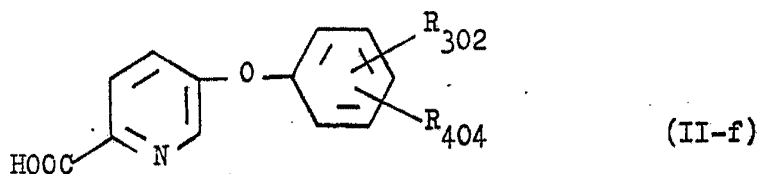
1  
5 donde R<sub>9</sub> y R<sub>101</sub> son los definidos anteriormente.

Esta reacción de sustitución tiene lugar selectivamente en el grupo hidroxí de la posición 5 y, en las condiciones de la invención, no se observa reacción del grupo -CH<sub>2</sub>OH o subproducción de sales de piridinio. La reacción transcurre fácilmente a una temperatura comprendida aproximadamente entre 30° y 100°C, y es completa en un tiempo relativamente corto, por ejemplo alrededor de 1 a 20 horas.

10  
15 Los compuestos de fórmula (II-a) de esta invención pueden ser preparados por oxidación del compuesto intermedio de fórmula (VI), descrito anteriormente, empleando un agente oxidante como permanganato potásico, anhídrido crómico, dióxido de selenio, ácido nítrico, bicromato potásico y similares, en un disolvente como acetona, dioxano, piridina, acetona acuosa, ter-butanol acuoso, ácido sulfúrico y similares. Cual-  
20  
25  
30  
quier impureza subproducida durante la reacción puede ser separada fácilmente por extracción con disolventes, precipitación, cristalización o una operación similar. Las condiciones de la reacción de oxidación varían con el tipo de agente oxidante empleado y con el grupo R<sub>9</sub> del compuesto de fórmula (VI). Cuando R<sub>9</sub> es un grupo hidroximetilo, las condiciones de la reacción de oxidación son generalmente suaves. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (VI) cuyo grupo R<sub>9</sub> es hidroximetilo es oxidado con permanganato potásico, se utilizan alrededor de 1 a 2 moles de permanganato potásico por mol del compuesto de fórmula (VI) y el tiempo y la temperatura de

1 reacción son alrededor de 2 a 20 horas y 5 a 20°C, respecti-  
vamente. Cuando se oxida con permanganato potásico el compues-  
to de fórmula (VI) cuyo grupo R<sub>9</sub> es metilo, se necesitan alre-  
5 dedor de 2 a 4 moles de permanganato potásico por mol de com-  
puesto de fórmula (VI), a una temperatura de reacción de unos  
80 a 100°C y durante un tiempo de reacción de 4 a 10 horas  
aproximadamente. Cuando se oxida con anhídrido crómico el  
compuesto de fórmula (VI) cuyo grupo R<sub>9</sub> es metilo, se emplean  
10 alrededor de 2,5 a 3,5 moles de anhídrido crómico por mol de  
compuesto de fórmula (VI), en presencia de ácido sulfúrico,  
a una temperatura de reacción de unos 30 a 70°C y durante un  
tiempo de reacción de 4 a 10 horas aproximadamente. Cuando se  
emplea como agente oxidante dióxido de selenio, la reacción  
de oxidación se lleva a cabo en presencia de piridina, en una  
15 proporción de aproximadamente 1,8 a 2,5 moles de dióxido de  
selenio por mol de compuesto de fórmula (VI), a una tempera-  
tura de reacción de unos 100 a 120°C y durante un tiempo de  
reacción de 5 a 10 horas aproximadamente.

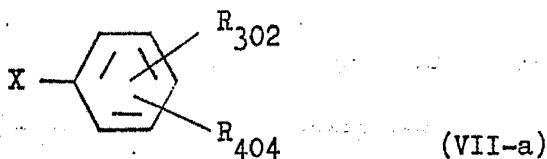
Los compuestos representados por la fórmula (II-f):



25 donde R<sub>302</sub> y R<sub>404</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, re-  
presentan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi infe-  
rior, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo N-alquilamino  
un grupo acilamino, un grupo acetilo o un grupo haloalquilo  
30 o bien R<sub>302</sub> y R<sub>304</sub>, tomados juntos, representan una cadena

1 polimetilénica, pueden obtenerse por reacción del compuesto  
de fórmula (IV) o de una sal metálica del mismo, como la sal  
potásica, la sal sódica, etc, con un derivado de halobenceno  
sustituído de fórmula (VII-a):

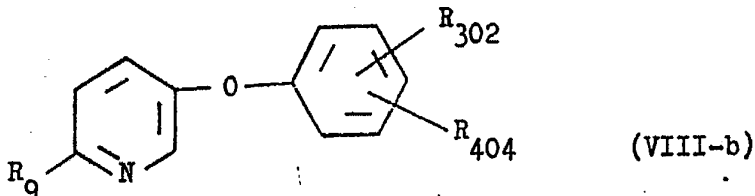
5



10

donde  $R_{302}$  y  $R_{404}$  son los definidos anteriormente y X es un  
átomo de halógeno, en un disolvente orgánico como dimetil-  
formamida, dimetilacetamida, piridina, colidina y similares,  
preferiblemente en presencia de un catalizador como cobre en  
polvo, óxido de cobre, cloruro de cobre y similares, para ob-  
tener un compuesto representado por la fórmula (VIII-b):

15



20

donde  $R_9$ ,  $R_{302}$  y  $R_{404}$  son los definidos anteriormente. Entre  
los compuestos de fórmula (VII-a), aquéllos donde por lo me-  
nos uno de los grupos  $R_{302}$  o  $R_{304}$  es un grupo nitro que se  
encuentran en las posiciones orto o para respecto al halóge-  
no X pueden ser preparados en condiciones suaves tales como  
una temperatura de reacción de unos 50 a 100°C y un tiempo  
de reacción de unas 10 a 15 horas, sin catalizador.

25

30

El derivado de halobenceno de fórmula (VII-a) se utiliza  
en una proporción de aproximadamente 0,9 a 1,2 moles por mol  
de compuesto de fórmula (IV). Esta reacción requiere una tem-  
peratura más elevada que la preparación de los compuestos de

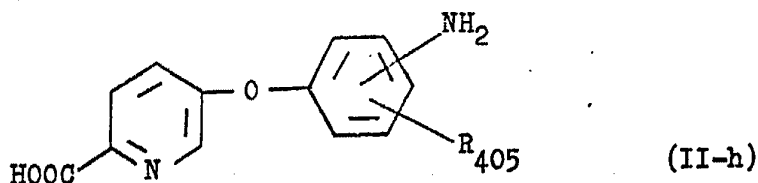
1 fórmula (II-a), oscilando generalmente entre 90 y 180°C  
aproximadamente y requiere un periodo de tiempo relativamen-  
te prolongado para completar la reacción, por ejemplo alrede-  
5 dor de 8 a 30 horas. Habitualmente la reacción se lleva a ca-  
bo en corriente de nitrógeno para evitar las reacciones secun-  
darias como oxidación y polimerización. Cuando se emplea co-  
bre en polvo como catalizador, se utiliza alrededor del 5 al  
15 % en peso de cobre en polvo con respecto al compuesto de  
fórmula (IV), a una temperatura de reacción de unos 100 a  
10 150°C y durante un tiempo de reacción de unas 10 a 20 horas.  
Cuando se emplea óxido de cobre o cloruro de cobre como ca-  
talizador, se utilizan alrededor de 0,2 a 0,3 moles de óxido  
de cobre o de cloruro de cobre por mol de compuesto de fór-  
mula (IV), a una temperatura de reacción de unos 130 a 160°C  
15 y durante un tiempo de reacción de unas 10 a 20 horas. En  
ambos casos, la reacción se lleva a cabo en corriente de ni-  
trógeno gaseoso.

Después el compuesto de fórmula (VIII-b) se oxida en un  
disolvente como acetona, dioxano, acetona acuosa, piridina,  
20 agua, ter-butanol acuoso, ácido sulfúrico y similares, em-  
pleando un agente oxidante como permanganato potásico, dióxi-  
do de selenio, anhídrido crómico, ácido nítrico, bicromato  
potásico y similares, para obtener el compuesto de fórmula  
(II-f). Las condiciones de la reacción de oxidación son las  
25 descritas antes para la operación del compuesto de fórmu-  
la (VI).

Los compuestos de fórmula (VIII-b), donde por lo menos  
uno de los radicales  $R_{302}$  o  $R_{304}$  es un grupo nitro, pueden  
30 ser preparados en las condiciones empleadas en la obtención  
de los compuestos de fórmula (II-a) puesto que el reactivo

1 de fórmula (VII-a) es activo.

Entre los compuestos de fórmula (II-f), aquéllos donde por lo menos uno de los radicales  $R_{302}$  o  $R_{304}$  es un grupo nitro pueden ser sometidos a reducción empleando cloruro de estaño o estánnico en ácido clorhídrico o hierro en polvo en ácido clorhídrico o por reducción catalítica en un alcohol, dioxano, un alcohol acuoso, un alcohol amoniacal o un alcohol hidroamoniacal, en presencia de un catalizador como óxido de platino, paladio, níquel Raney y similares, para obtener un compuesto de fórmula (II-h) que contiene por lo menos un grupo amino en el radical fenoxi:



19 donde  $R_{405}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo amino, un grupo N-alquilamino, un grupo acilamino, un grupo acetilo o un grupo haloalquilo. Cuando se emplea cloruro estánnico o hierro en polvo como agente reductor, se utilizan alrededor de 3 moles de cloruro estannoso o 2,5 a 5 átomos de hierro en polvo por mol del compuesto de fórmula (II-f), en condiciones ácidas, generalmente en ácido clorhídrico, a una temperatura de reacción comprendida entre la ambiente (alrededor de 15 a 30°C) y unos 70°C, durante un tiempo de reacción de 5 a 20 horas aproximadamente. Cuando se utiliza la reducción catalítica, el catalizador (como óxido de platino, paladio, níquel Raney) se emplea en una proporción de aproximadamente 5 a 10 % en peso, calculada sobre

20

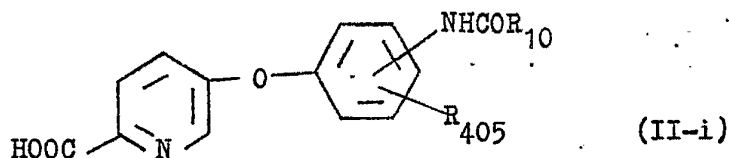
25

30

1 el peso del compuesto de fórmula (II-f) y la reducción cata-  
lítica se realiza en condiciones neutras o alcalinas a la tem-  
peratura ambiente (alrededor de 15 a 30°C) y a la presión  
atmosférica, durante un tiempo de reacción de 2 a 5 horas  
5 aproximadamente.

Cuando la reducción catalítica aquí descrita se realiza  
en un anhídrido o en una mezcla disolvente de un anhídrido y  
un ácido orgánico, se obtiene el compuesto representado por  
la fórmula (II-i) que contiene un sustituyente acilamino:

10



15

donde  $R_{10}$  es un grupo alquilo inferior y  $R_{405}$  es el defini-  
do anteriormente.

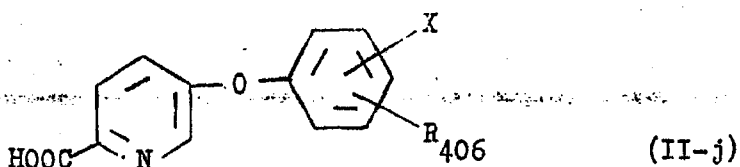
20

Los compuestos de fórmula (II-h) también pueden prepa-  
rarse fácilmente por hidrólisis del compuesto de fórmula  
(II-i) antes descrito con un ácido o un álcali, seguido de  
desacilación.

25

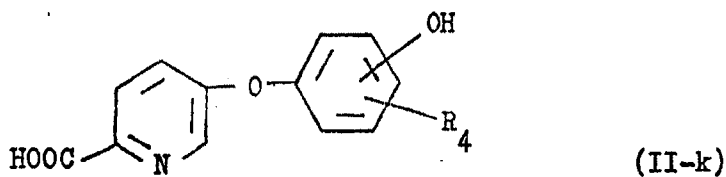
El compuesto de fórmula (II-h) antes obtenido se disuel-  
ve en una solución acuosa que contiene un ácido mineral como  
ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y si-  
milares, y se agrega nitrito sódico mientras se enfría con  
hielo para formar una sal de diazonio del compuesto (II-h).  
La diazotación se lleva a cabo habitualmente en presencia de  
un ácido como clorhídrico, sulfúrico o bromhídrico, empleando  
nitrito sódico ( $\text{NaNO}_2$ ) en una proporción de aproximadamente  
1 a 1,2 moles por mol de compuesto de fórmula (II-h), a una  
30 temperatura de reacción de 0 a 10°C. La sal de diazonio resul

1 tante puede ser clorada o bromada por tratamiento con cloru-  
ro cuproso/ácido clorhídrico o bromuro cuproso/ácido bromhí-  
drico, yodada por adición de yoduro potásico o fluorada por  
5 adición de ácido fluobórico y calentamiento del fluoborato  
de diazonio resultante, para obtener así un compuesto repre-  
sentado por la fórmula (II-j) que contiene por lo menos un  
átomo de halógeno en el radical fenoxi:



15 donde X es un átomo de halógeno y  $R_{406}$  es un átomo de hidró-  
geno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un  
grupo alcoxi inferior, un grupo N-alquilamino, un grupo acil  
amino, un grupo acetilo o un grupo haloalquilo.

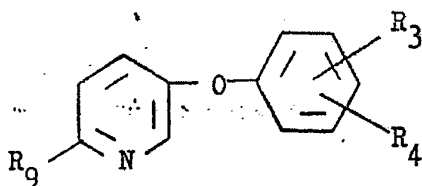
Los compuestos representados por la fórmula (II-k) que  
20 contienen por lo menos un grupo hidroxilo en el anillo fenoxi:



25 donde  $R_4$  tiene el significado dado anteriormente, pueden pre-  
pararse fácilmente por desalcoxilación del compuesto de fór-  
mula (II-f) en un ácido halohídrico con calentamiento o tra-  
tando la sal de diazonio del compuesto (II-h) con un ácido  
acuoso diluido.

30 Los compuestos representados por la fórmula (VIII):

1

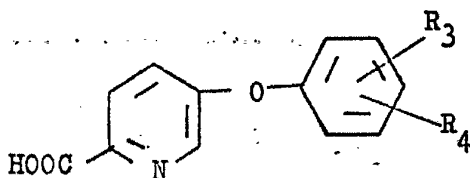


5

(VIII)

donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_9$  son los definidos anteriormente, que son intermediarios de los compuestos representados por la fórmula (II-b):

10



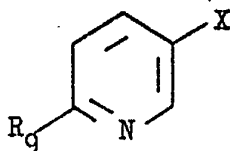
(II-b)

15

donde  $R_3$  y  $R_4$  son los definidos anteriormente, también pueden obtenerse mediante el siguiente procedimiento:

Los compuestos de fórmula (II-b) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IX):

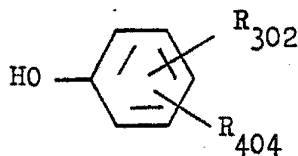
20



(IX)

donde  $X$  es un átomo de halógeno y  $R_9$  es el definido anteriormente, con un fenol sustituido de fórmula (X-a):

25



(X-a)

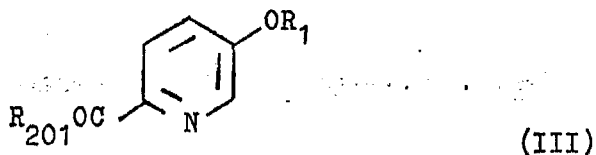
30

donde  $R_{302}$  y  $R_{404}$  son los definidos anteriormente. La reacción transcurre en las condiciones descritas en la reacción de con

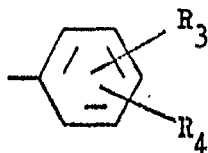
1 densación entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (VII-a).

5 Los ácidos picolínicos 5-sustituídos obtenidos en la forma descrita pueden ser convertidos fácilmente en sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de calcio, sodio, aluminio, magnesio y potasio.

10 Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de ésteres o amidas de ácidos picolínicos 5-sustituídos, representados por la fórmula (III):




15 donde R<sub>1</sub> es un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo sustituido de fórmula:



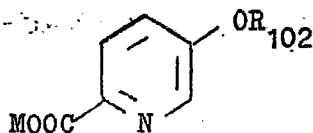
20 donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos anteriormente y R<sub>201</sub> es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada o cíclico de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminoalcoxi, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido, un grupo 5-indaniloxi, un grupo aciloxialquiloxi representado por la fórmula -O-CHOCOR<sub>6</sub>, don-

25 de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los definidos anteriormente, o un grupo amino

representado por la fórmula -N  donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son los

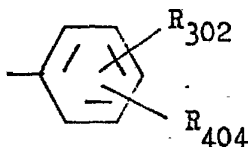
30 definidos anteriormente; cuyo procedimiento consiste en:

1 (i) hacer reaccionar un ácido picolínico 5-sustituído o una sal metálica del mismo, representado por la fórmula (II-g):

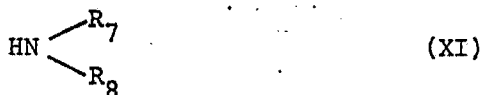


(II-g)

donde R<sub>102</sub> es un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada (conteniendo 1 átomo de halógeno como cloro, bromo, yodo y flúor) o un grupo fenilo sustituido de fórmula:



15 donde R<sub>302</sub> y R<sub>404</sub> son los definidos anteriormente; y M es un átomo de hidrógeno o un átomo metálico (como sodio, potasio, calcio, aluminio y magnesio), con un alcohol alifático de 1 a 6 átomos de carbono, 5-indanol, fenol, fenoles sustituidos o aminas representadas por la fórmula (XI):



donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son los definidos anteriormente, en presencia de un catalizador ácido o un agente de condensación; o

25 ii) hacer reaccionar un ácido picolínico 5-sustituído de fórmula (II-g) o una sal metálica del mismo, con un haluro de aciloxialquilo de fórmula (XII):

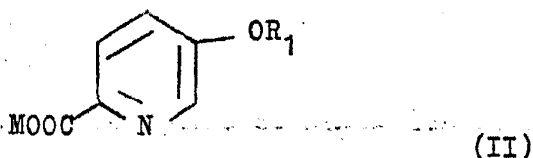


donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los definidos anteriormente y X es un átomo de halógeno, en presencia de una base.

Más específicamente, pueden obtenerse fácilmente los

1 ésteres alquíflicos inferiores, como metílico, etílico, propi-  
lico e isobutílico, de los compuestos de fórmula (III) de es-  
ta invención mediante reacción de un ácido picolínico 5-sus-  
tituido de fórmula (II):

5



10 donde  $R_1$  y M son los definidos anteriormente, con el corres-  
pondiente alcohol alifático de 1 a 6 átomos de carbono, en  
presencia de un catalizador ácido como clorhídrico, sulfúri-  
co, p-toluensulfónico y similares, a una temperatura de 40  
a 100°C.

15

Los ésteres 5-indanílicos, los ésteres fenílicos y los  
ésteres fenílicos sustituidos de fórmula (III) pueden obtener  
se por reacción del ácido picolínico 5-sustituido de fórmula  
(II) con 5-indanol, fenol o fenol sustituido (tal como p-eti-  
fenol, p-metilfenol, o-metilfenol y similares), respectiva-  
mente, en un disolvente orgánico como cloroformo, dioxano,  
20 dimetilformamida, piridina y similares, en presencia de un  
agente condensante como diciclohexilcarbodiimida y similares

20

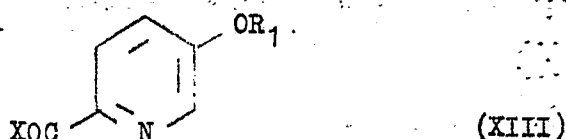
25

Los ésteres aciloxialquíflicos del ácido picolínico 5-  
sustituido, como los ésteres acetoximetílicos, pivaloiloxi-  
metílicos,  $\alpha$ -pivaloiloxi-etílicos,  $\alpha$ -benzoiloxi-etílicos,  $\alpha$ -(iso-  
valeriloxi)etílicos,  $\alpha$ -(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etílicos y  
similares, pueden prepararse por reacción del ácido picolí-  
nico 5-sustituido de fórmula (II) con un haluro de aciloxialqui-  
lo de fórmula (XII), en un disolvente como dimetilformamida,  
25 dimetilsulfóxido y similares, en presencia de una base como  
piridina, trietilamina y similares, en una proporción de apro-  
30

30

1 ximadamente 1 a 1,5 moles por mol de ácido picolínico 5-sus-  
tituído de fórmula (II). La reacción se lleva a cabo a una  
temperatura de -20° a 80°C, durante un periodo de 4 a 20 horas.

5 Alternativamente, el compuesto de fórmula (III) puede  
prepararse por reacción de un haluro de ácido picolínico 5-  
sustituído de fórmula (XIII):



15 donde R<sub>1</sub> es el definido anteriormente y X es un átomo de ha-  
lógeno, que se obtiene por reacción de ácido picolínico 5-  
sustituído representado por la fórmula (II) con un reactivo  
halogenante de ácidos, con un alcohol alifático de 1 a 6 áto-  
mos de carbono, 5-indanol, fenol, fenoles sustituídos, ami-  
nas de fórmula (XI) y aciloxialcanoles de fórmula (XIV):



25 donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los definidos anteriormente, en presencia  
de una base.

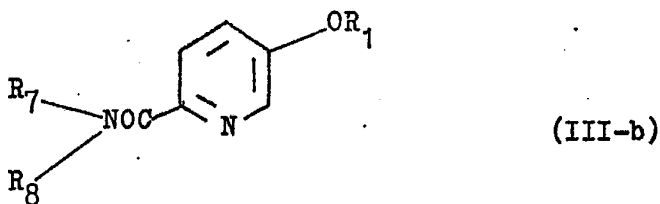
30 Los ésteres 5-indanílicos, los ésteres fenílicos y los  
ésteres fenílicos sustituídos pueden obtenerse por reacción  
del haluro de ácido de fórmula (XIII) con 5-indanol, fenol  
y fenol sustituído, respectivamente, en piridina o en presen-  
cia de una base como trietilamina, N,N-dimetilanilina y si-  
milares, en un disolvente orgánico como cloruro de metileno,  
éter etílico, dimetilformamida, dioxano y similares. Ambas  
reacciones se llevan a cabo a una temperatura comprendida en-  
tre -10° y 50°C, durante un periodo de tiempo de 2 a 10 horas

Los ésteres aciloxialquílicos también pueden obtenerse

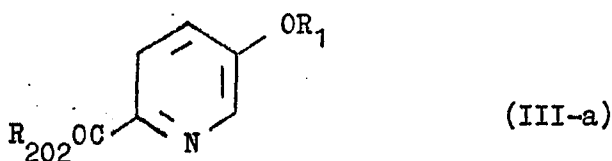
1 por reacción del haluro de ácido de fórmula (XIII) con un  
aciloxialcanol de fórmula (XIV), en un disolvente orgánico  
como cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, dimetilforma-  
mida y similares, en presencia de una base como trietilamina  
5 y similares o piridina. En este caso, la temperatura de reac-  
ción oscila entre  $-30^{\circ}$  y  $50^{\circ}\text{C}$  y el tiempo de reacción oscila  
entre 1 a 10 horas.

Las amidas del ácido picolínico 5-sustituído pueden pre-  
pararse por reacción de ácido picolínico 5-sustituído de  
10 fórmula (II) con una amina de fórmula (XI), en un disolvente  
orgánico y en presencia de un agente condensante como díciclo-  
hexilcarbodiimida y similares o por reacción de un haluro de  
un ácido picolínico 5-sustituído de fórmula (XIII) con una  
amina de fórmula (XI), en un disolvente como cloruro de me-  
15 tileno, éter etílico, cloroformo, dioxano y similares.

Las amidas de fórmula (III-b):



20 donde  $R_1$  es el definido anteriormente y  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser  
iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno,  
un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, también pueden  
prepararse por reacción del éster picolínico 5-sustituído  
25 de fórmula (III-a):



30

1

donde  $R_1$  es el definido anteriormente y  $R_{202}$  es un grupo alcoxi lineal, ramificado o cíclico, de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aminoalcoxi, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido, un grupo 5-indaniloxi o un grupo aciloxialquiloxi de fórmula  $-OCHOCOR_6$ , donde  $R_5$  es un átomo de hidrógeno

5



o un grupo metilo y  $R_6$  es un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, con una amina de fórmula (XI), con o sin un disolvente apropiado.

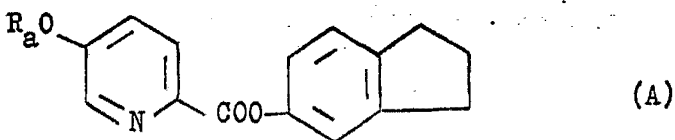
10

Esta invención también proporciona una composición anti-hipertensora que contiene, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un derivado de ácido picolínico 5-sustituido de fórmula (I) descrita anteriormente.

15

En una de sus realizaciones, esta invención proporciona ésteres 5-indanílicos de los ácidos 5-alcoxi-picolínicos, representados por la fórmula (A):

20



25

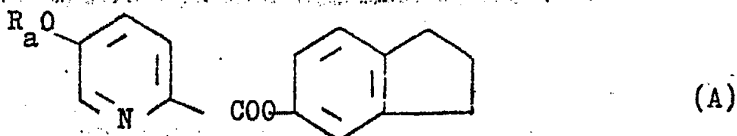
donde  $R_a$  es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", en el sentido utilizado aquí para  $R_a$ , incluye los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada y son ejemplos específicos los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

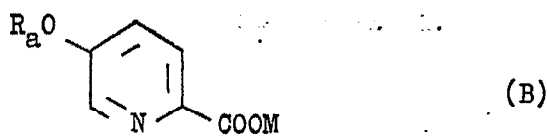
30

En otra de sus realizaciones, esta invención proporciona

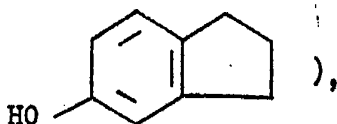
1 na un procedimiento para la preparación de ésteres 5-indaní-  
licos de ácidos 5-alcoxi-picolínicos representados por la  
fórmula (A):



donde R<sub>a</sub> es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cu-  
yo procedimiento consiste en hacer reaccionar un ácido 5-alco-  
10 xi-picolínico o una sal del mismo, de fórmula (B):

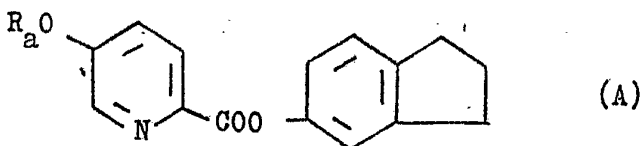


15 donde R<sub>a</sub> es el descrito anteriormente y M es un átomo de hi-  
drógeno o un átomo metálico, con un 5-hidroxiindano (es de-  
cir,

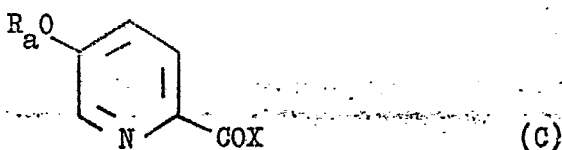


25 en un disolvente orgánico (como dimetilformamida, dimetil-  
sulfóxido y similares), en presencia de una base (como pi-  
ridina, trietilamina, etc), a una temperatura de reacción  
adecuada comprendida aproximadamente entre 0°C y 40°C y du-  
rante un tiempo de reacción de unas 3 a 10 horas.

30 Asimismo, en otra realización adicional, esta invención  
proporciona un procedimiento de preparación de ésteres 5-in-  
danílicos de ácidos 5-alcoxi-picolínicos representados por  
la fórmula (A):



5 donde  $R_a$  es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un haluro de ácido 5-alcoxi-picolínico representado por la fórmula (C):



15 donde  $R_a$  es el descrito anteriormente y X es un átomo de halógeno, con 5-hidroxi-indano, en un disolvente orgánico (como cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida, dioxano, etc), en presencia de una base (como piridina, trietilamina, etc), a una temperatura de reacción adecuada comprendida aproximadamente entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  y durante un tiempo de reacción comprendido en general entre unas 3 y 10 horas.

20 Las síntesis anteriores están ilustradas con mayor detalle en los siguientes ejemplos que no deben considerarse limitativos de esta invención. Salvo indicación en contrario, todos los porcentajes, partes, relaciones y similares se dan en peso.

25 EJEMPLO 1

30 Se suspenden 4,86 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-hidroxiimetilpiridina en 80 ml de dimetilformamida y se agregan a la suspensión 5,7 g de cloruro de tetrametileno y 1 g de carbonato potásico, seguido de agitación a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 15 horas para efectuar la reacción. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y al residuo se agregan 150 ml de ace-

1 tato de etilo y de agua para formar dos capas. Se separa la  
capa de acetato de etilo y se seca con sulfato sódico anhi-  
dro, seguido inmediatamente de concentración para obtener  
5,4 g de un jarabe de 5-(4-clorobutoxi)-2-hidroximetilpiri-  
5 dina. En la capa acuosa quedan las sustancias que no han  
reaccionado.

Se disuelven 4,1 g del producto así obtenido en una  
mezcla disolvente de 35 ml de ter-butanol y 12 ml de agua y  
se agregan gota a gota, a lo largo de 1 hora, 30 ml de una  
10 solución acuosa que contiene 3,5 g de permanganato potásico.  
Se prosigue la reacción durante 2 horas a una temperatura  
de 5 a 10°C, con agitación. Se filtra la mezcla de reacción  
y la torta del filtro se lava con 50 ml de una solución ca-  
liente de metanol al 50 % en agua (ajustada a pH 10 con hi-  
15 dróxido sódico). Se combinan el filtrado y las aguas de la-  
vado, se concentra la mezcla a un volumen de unos 30 ml y  
se separa el disolvente por destilación. La capa acuosa re-  
sultante se ajusta a pH 1,5 con ácido clorhídrico 5N y se  
extrae con 50 ml de cloroformo. La capa clorofórmica se se-  
20 ca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta unos 3 ml.  
Después se agregan 10 ml de etanol al concentrado y la mez-  
cla se deja en reposo a temperatura baja, cristalizando el  
producto. Los cristales así obtenidos se separan por filtra-  
ción para obtener 3,5 g de cristales blancos de ácido 5-(4-  
25 clorobutoxi)picolínico. Punto de fusión: 96-97 %.

Análisis elemental para  $C_{10}H_{12}O_3NCl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>Cl</u>
Calculado (%) :	52,29	5,23	6,10	29,92	15,47
Encontrado (%) :	52,18	5,92	6,15		15,32

EJEMPLO 2

Se suspenden 4,3 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-hidroximetilpiridina en 50 ml de dimetilsulfóxido y se agregan a la suspensión 4,4 g de 1,3-dicloropropano y 500 mg de carbonato potásico, seguido de agitación a 60°C durante 10 horas para efectuar la reacción. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y al residuo se agregan 100 ml de cloroformo y de agua para formar dos capas. Se separa la capa cloroformica, se seca con sulfato sódico anhidro e inmediatamente se concentra a sequedad para obtener 4,5 g de un jarabe de 5-(3-cloropropoxi)-2-hidroximetilpiridina.

El producto así obtenido se oxida en 50 ml de acetona acuosa al 70 % con permanganato potásico, en la forma descrita en el Ejemplo 1, para obtener 3,7 g de cristales blancos de ácido 5-(3-cloropropoxi)picolínico. Punto de fusión: 120-121°C.

Análisis elemental para  $C_9H_{10}O_3NCl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>Cl</u>
Calculado (%) :	50,12	4,64	6,50	22,27	16,47
Encontrado (%) :	50,07	4,72	6,58		16,33

EJEMPLO 3

Se suspenden 4,9 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-hidroximetilpiridina en 90 ml de dimetilformamida, se agregan a la suspensión 6,1 g de 4-bromonitrobenceno y 0,5 g de carbonato potásico y se efectúa la reacción a 80°C durante 18 horas. Inmediatamente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se agregan al residuo 200 ml de cloroformo y 100 ml de agua para formar dos capas. Se separa la capa cloroformica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra inmediatamente para obtener un residuo cristalino. El residuo

1 resultante se recristaliza en cloroformo para obtener 5,7 g de cristales de 5-(p-nitrofenoxi)-2-hidroximetilpiridina con un punto de fusión de 129-130°C.

5 Se disuelven 5 g del producto así obtenido en 150 ml de acetona y se agregan a la solución gota a gota, a lo largo de un periodo de 1 hora, 80 ml de una solución acuosa que contiene 3,8 g de permanganato potásico. Se prosigue la reacción a la temperatura ambiente durante 3 horas y se filtra la mezcla de reacción. La torta del filtro se lava con 80 ml de solución acuosa caliente de metanol al 50 % (ajustada a pH 10 con hidróxido sódico). Se combinan el filtrado y las aguas de lavado, se concentran a un volumen de unos 40 ml, se ajustan a un pH de 1,5 con ácido clorhídrico 5N y se extraen con 100 ml de cloroformo. El extracto se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra a un volumen de unos 30 ml y se deja en reposo a temperatura baja para que cristalice el producto. Los cristales así formados se separan por filtración para obtener 4,2 g de cristales de ácido 5-(p-nitrofenil)picolínico. Punto de fusión: 188-189°C.

20 Análisis elemental para  $C_{12}H_8O_5N_2$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>
Calculado (%) :	55,38	3,08	10,77	30,77
Encontrado (%) :	55,47	3,12	10,68	

25 EJEMPLO 4

Se suspenden 7,35 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-metilpiridina en 20 ml de dimetilformamida y se agregan a la suspensión 9,6 g de bromoclorobenceno y 800 mg de cobre en polvo. La reacción se efectúa a una temperatura de 120°C durante un periodo de 18 horas, en corriente de nitrógeno y agitando. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se diluye

30

1 con 50 ml de metanol y después se filtra. El filtrado se con-  
centra inmediatamente a sequedad, se agregan 200 ml de cloro-  
formo y 100 ml de agua al producto seco y la mezcla se ajus-  
ta a pH 9 con hidróxido sódico 5N. De nuevo se separa por  
5 filtración la materia insoluble. La capa clorofórmica resul-  
tante se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra inme-  
diatamente a sequedad para obtener 8,2 g de 5-(p-clorofeno-  
xi)-2-metilpiridina oleosa. La cromatografía de gases reve-  
la que el producto así obtenido no contiene 5-(p-bromofeno-  
xi)-2-metilpiridina.

10 Se disuelven 4,7 g del producto anterior en 25 ml de  
piridina y se agregan a la solución 4,5 g de dióxido de se-  
lenio seguido de agitación a 120°C durante 12 horas para  
15 efectuar la oxidación. Se filtra la mezcla de reacción y el  
filtrado se concentra a sequedad. El concentrado se disuel-  
ve en 200 ml de cloroformo y después se lava sucesivamente  
con 10 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico a pH  
2 y 50 ml de agua. La capa clorofórmica se seca con sulfa-  
to sódico anhidro e inmediatamente se concentra para cris-  
talizar el producto que después se recristaliza en etanol  
20 para obtener 4,2 g de cristales de ácido 5-(p-clorofenoxi)-  
picolínico. Punto de fusión: 158-159,5°C .

Análisis elemental para  $C_{12}H_8O_3NCl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>Cl</u>
25 Calculado (%) :	57,72	3,21	5,61	19,24	14,23
Encontrado (%) :	57,63	3,26	5,53		14,19

EJEMPLO 5

30 Se suspenden 2,0 g de la 5-(p-clorofenoxi)-2-metilpiri-  
dina obtenida en el Ejemplo 4 en 60 ml de agua y se agre-  
gan a la suspensión 4 porciones de 1,53 g de permanganato

1 potásico mientras se agita a 100°C a lo largo de un periodo  
de 10 horas, para efectuar la oxidación. Se filtra la mezcla  
de reacción y la torta del filtro se lava con 30 ml de agua  
templada. Se combinan el filtrado y las aguas de lavado, se  
5 ajustan a pH 9,5 con hidróxido sódico 5N y se lavan con 30  
ml de cloroformo. La capa acuosa se ajusta a pH 1,5 con una  
solución acuosa de ácido clorhídrico 5N y se extrae con 50  
ml de cloroformo. La capa clorofórmica se trata de la misma  
forma que en el Ejemplo 4 para obtener 1,2 g de cristales de  
10 ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico.

EJEMPLO 6

En 25 ml de dimetilformamida se suspenden 7,4 g de la  
sal potásica de 5-hidroxi-2-metilpiridina, 8,5 g de p-bromo-  
15 tolueno y 500 mg de cobre en polvo y la mezcla se deja reac-  
cionar en una corriente de nitrógeno gaseoso a 130°C durante  
14 horas, con agitación. La mezcla de reacción se diluye con  
70 ml de metanol y se filtra. El filtrado se concentra inme-  
diatamente y al residuo se agregan 150 ml de cloroformo. La  
mezcla se lava con 100 ml de una solución acuosa de hidróxi-  
20 do sódico 0,01N para que la 5-hidroxi-2-metilpiridina que no  
ha reaccionado pase a la capa acuosa. La capa clorofórmica  
se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se  
seca inmediatamente para obtener 8,9 g de 5-(p-metilfenoxi)-  
2-metilpiridina oleosa.

25 Se disuelven 4 g del producto así obtenido en 20 ml de  
piridina y se agregan 4,3 g de dióxido de selenio, seguido  
de agitación a 120°C durante 15 horas para efectuar la oxi-  
dación. La mezcla de reacción se trata de la misma forma  
descrita en el Ejemplo 4 para obtener 3,1 g de cristales de  
30 ácido 5-(p-metilfenoxi)picolínico. Punto de fusión: 165-166°C.

1

Análisis elemental para  $C_{13}H_{11}O_3N$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>
Calculado (%) :	68,12	4,80	6,11	20,96
Encontrado (%) :	68,17	4,72	6,19	

5

EJEMPLO 7

Se suspenden 2,84 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-metilpiridina, 4,7 g de p-dibromobenceno y 400 mg de óxido cuproso en 10 ml de dimetilacetamida y la mezcla se deja reaccionar en corriente de nitrógeno gaseoso a 150°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de metanol y después se filtra. El filtrado se seca inmediatamente y el residuo se recoge en 100 ml de cloroformo y se lava sucesivamente con una solución acuosa de carbonato sódico al 3 % y 50 ml de agua. La capa clorofórmica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra inmediatamente a sequedad para obtener 2,1 g de 5-(p-bromofenoxi)-2-metilpiridina.

10

15

Después se someten a oxidación 2,0 g del producto así obtenido en piridina, con dióxido de selenio en la forma descrita en el Ejemplo 6, para obtener 1,4 g de cristales de ácido 5-(p-bromofenoxi)picolínico. Punto de fusión: 139-141°C.

20

Análisis elemental para  $C_{12}H_8O_3NBr$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>Br</u>
Calculado (%) :	49,00	2,72	4,76	16,33	27,19
Encontrado (%) :	49,13	2,64	4,81		26,83

25

EJEMPLO 8

Se agregan 2,2 g de ácido 5-(p-nitrofenoxi)picolínico obtenido en el Ejemplo 3 a una solución de 6,1 g de cloruro estannoso en 16,2 ml de ácido clorhídrico concentrado enfriado a 5°C, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado cristalino resultante se separa

30

1 por filtración y se disuelve en 12 ml de agua caliente. A los  
cristales inmediatamente solidificados se agregan 12 ml de  
agua y se filtra la suspensión resultante. Los cristales cru-  
dos resultantes se lavan con 25 ml de agua, se recrystalizan  
5 en 75 ml de una mezcla disolvente de ácido clorhídrico con-  
centrado/etanol (3:5 en volumen), se lavan con 15 ml de eta-  
nol y se secan a presión reducida para obtener 1,0 g de cris-  
tales incoloros de dihidrocloruro de ácido 5-(p-aminofenoxi)  
picolínico. Punto de fusión: 221-230°C (desc.).

10 Análisis elemental para  $C_{12}H_{10}N_2O_3 \cdot 2HCl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>Cl</u>
Calculado (%) :	47,52	3,96	9,24	15,84	23,43
Encontrado (%) :	47,61	3,72	9,36		23,40.

EJEMPLO 9

15 Se suspenden 1,4 g del dihidrocloruro del ácido (p-ami-  
nofenoxi)picolínico obtenido en el Ejemplo 8 en 22 ml de áci-  
do clorhídrico concentrado y se agregan gota a gota a la sus-  
pensión 3 ml de una solución acuosa que contiene 828 mg de  
nitrito sódico, a lo largo de una hora y enfriando con hielo.

20 Se agregan 5,4 ml de una solución acuosa que contiene  
760 mg de metabisulfito sódico y 480 mg de hidróxido sódico  
a 11 ml de una solución acuosa templada que contiene 3,4 g  
de pentahidrato de sulfato de cobre y 2,9 g de cloruro sódico,  
para preparar una solución de cloruro cuproso. La solu-  
25 ción de cloruro cuproso se agrega a la solución de sal de  
diazonio obtenida anteriormente para formar una solución y  
después se añaden a la solución resultante 15 ml de ácido  
clorhídrico concentrado, seguido de agitación a 10°C duran-  
te 2 horas y después a la temperatura ambiente durante 16 ho-  
30 ras para efectuar la reacción. La mezcla de reacción se dilu-

1 ye con 50 ml de agua, se ajusta a pH 1,5 con hidróxido sódico 5N y se extrae con 100 ml de cloroformo. El extracto se  
seca con sulfato sódico anhidro, se concentra a un volumen de  
unos 10 ml y se deja en reposo a 3°C para formar cristales  
5 que después se separan por filtración para obtener 0,91 g de  
cristales de ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico.

EJEMPLO 10

10 Se suspenden 3,68 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-  
metilpiridina en 10 ml de dimetilformamida y se agregan a la  
suspensión 5,65 g de m-bromobenzotrifluoruro y 300 mg de co-  
bre en polvo, dejando la mezcla reaccionar en corriente de  
nitrógeno a 120°C durante 15 horas con agitación. Después de  
enfriar, la mezcla de reacción se diluye con 40 ml de acetona  
15 y se filtra. El filtrado se seca inmediatamente para solidi-  
ficarlo y se agregan al mismo 100 ml de cloroformo y 50 ml  
de agua. La mezcla se ajusta a pH 9 con hidróxido sódico 5N  
y la materia insoluble se separa de nuevo por filtración. La  
capa clorofórmica resultante se seca con sulfato sódico anhi-  
dro y se concentra inmediatamente a sequedad para obtener  
20 4,1 g de 5-(m-trifluormetilfenoxi)-2-metilpiridina oleosa.

25 El producto así obtenido se somete a oxidación en piri-  
dina, empleando dióxido de selenio en la forma descrita en  
el Ejemplo 4. El producto se cristaliza en 20 ml de acetato  
de etilo para obtener 2,7 g de cristales de ácido 5-(m-tri-  
fluormetilfenoxi)picolínico. Punto de fusión: 151-152°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_8O_3NF_3$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	55,12	2,83	4,95
Encontrado (%) :	53,68	2,72	4,79

30

EJEMPLO 11

1  
5  
10  
Se suspenden 3 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-metilpiridina, 3,83 g de m-bromoclorobenceno y 200 mg de cobre en polvo en 8 ml de dimetilformamida y se deja reaccionar la mezcla en corriente de nitrógeno gaseoso a 130°C durante 13 horas, con agitación. La mezcla de reacción se diluye con 40 ml de etanol y se filtra. El filtrado se concentra inmediatamente y se agregan al residuo 80 ml de cloroformo. La mezcla se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico 0,01N. La capa clorofórmica se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad para obtener 2,96 g de 5-(m-clorofenoxi)-2-metilpiridina.

15  
El producto así obtenido se somete a oxidación con permanganato potásico en la forma descrita en el Ejemplo 5 para obtener 1,43 g de cristales de ácido 5-(m-clorofenoxi)picolínico. Punto de fusión: 138-139°C.

Análisis elemental para  $C_{12}H_8O_3NCl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado (%) :	57,72	3,21	5,61	14,23
Encontrado (%) :	57,58	3,29	5,38	13,82

EJEMPLO 12

25  
30  
Se suspenden 4 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-metilpiridina en 10 ml de dimetilacetamida y se agregan a la suspensión 5,1 g de p-metoxibromobenceno y 450 mg de cobre en polvo, dejando que la mezcla reaccione en corriente de nitrógeno a 140°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de metanol, se filtra y el filtrado se lleva inmediatamente a sequedad. Se agregan al residuo 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se lava con 50 ml de solución acuosa de hidróxido sódico a pH 9. La capa de acetato de etilo

1 lo se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se  
lleva a sequedad inmediatamente para obtener 3,9 g de 5-(p-  
metoxifenoxi)-2-metilpiridina oleosa.

5 El producto así obtenido se somete a oxidación en pi-  
ridina con dióxido de selenio, en la forma descrita en el  
Ejemplo 4, para obtener 1,8 g de cristales de ácido 5-(p-me-  
toxifenoxi)picolínico. Punto de fusión: 170-172°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{11}O_4N$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10 Calculado (%) :	63,67	4,49	5,71
Encontrado (%) :	63,25	4,62	5,76

EJEMPLO 13

15 Se suspenden 4 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-me-  
tilpiridina, 5,2 g de o-bromoclorobenceno y 250 mg de cobre  
en polvo en 10 ml de dimetilformamida y la mezcla se deja  
reaccionar en corriente de nitrógeno gaseoso a 115°C duran-  
te 23 horas, con agitación. La mezcla de reacción se diluye  
con 70 ml de metanol y se filtra. El filtrado se lleva a se-  
20 quedad y se agregan 120 ml de cloroformo al residuo. La mez-  
cla se lava con 70 ml de solución acuosa de hidróxido sódico  
a pH 9. La capa disolvente se lava con agua, se seca con  
sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad inmediatamente  
para obtener 2,8 g de 5-(o-clorofenoxi)-2-metilpiridina oleosa.

25 El producto así obtenido se somete a oxidación en piri-  
dina con dióxido de selenio en la forma descrita en el Ejem-  
plo 4 para obtener 1,82 g de cristales de ácido 5-(o-clorofe-  
noxi)picolínico. Punto de fusión: 178-179°C.

Análisis elemental para  $C_{12}H_8O_3NCl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
30 Calculado (%) :	57,72	3,21	5,61	14,23
Encontrado (%) :	57,67	3,15	5,73	13,82

EJEMPLO 14

1 Se suspenden 4 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-  
metilpiridina en 10 ml de dimetilformamida y se agregan a la  
suspensión 6,15 g de p-bromobenzotrifluoruro y 500 mg de co-  
5 bre en polvo, seguido de agitación en corriente de nitróge-  
no a 125°C durante 18 horas para efectuar la reacción. La  
mezcla de reacción se deja enfriar, se diluye con 50 ml de  
metanol y después se filtra. El filtrado se lleva inmediata-  
mente a sequedad y se agregan al residuo 150 ml de cloroformo  
10 y 100 ml de agua. La mezcla resultante se ajusta a pH 9,5  
con hidróxido sódico 5N y la materia insoluble se separa de  
nuevo por filtración. La capa clorofórmica se seca con sulfato  
sódico anhidro e inmediatamente se concentra a sequedad  
para obtener 5,6 g de 5-(p-trifluormetilfenoxi)-2-metilpiri-  
15 dina oleosa.

El producto así obtenido se somete a oxidación en pi-  
ridina con dióxido de selenio, en la forma descrita en el  
Ejemplo 4, para obtener 3,8 g de cristales de ácido 5-(p-tri-  
20 fluormetilfenoxi)picolínico. Punto de fusión: 150-151°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_8O_3NF_3$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	55,12	2,83	4,95
Encontrado (%) :	54,63	3,02	4,81

EJEMPLO 15

25 Se agregan 0,8 g de hidróxido sódico a una suspensión  
de 4,63 g de ácido 5-(3-cloropropoxi)picolínico en 180 ml de  
agua y se agita para obtener una solución acuosa de la sal  
sódica de ácido 5-(3-cloropropoxi)picolínico. A esta solución  
se agregan 20 ml de una solución acuosa que contiene 1,8 g  
30 de monohidrato de acetato cálcico para formar un precipitado

1 blanco. El precipitado así formado se separa por filtración,  
se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo para  
obtener 4,7 g de la sal cálcica del ácido 5-(3-cloropropoxi)  
picolínico en forma de polvo blanco. Punto de fusión: supe-  
5 rior a 220°C.

Análisis elemental para  $C_9H_{10}O_3NCl \cdot 1/2Ca$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado (%) :	45,86	4,25	5,94	15,07
Encontrado (%) :	44,72	4,31	5,73	14,25

10

EJEMPLO 16

15

Se suspenden 8,15 g de la sal potásica de 5-hidroxi-2-  
hidroximetilpiridina en 120 ml de dimetilformamida, se agre-  
gan a la suspensión 10,5 g de 1,1,1-trifluor-5-bromopentano  
y se agita a 65°C durante 18 horas para efectuar la reacción.  
Inmediatamente la mezcla de reacción se concentra a sequedad  
y se agregan 200 ml de cloroformo y de agua al residuo para  
formar dos capas. La capa clorofórmica se lava con agua, se  
seca con sulfato sódico anhidro e inmediatamente se lleva a  
sequedad para obtener 12,83 g de un jarabe de 5-(5,5,5-tri-  
20 fluorpentiloxi)-2-hidroximetilpiridina.

20

25

Se disuelven 12,73 g del producto así obtenido en  
150 ml de una mezcla disolvente de ter-butanol y agua (3:1 en  
volumen) y se agregan gota a gota 110 ml de una solución acuosa  
que contiene 9,4 g de permanganato potásico, enfriando con  
hielo, a lo largo de un periodo de 1,5 horas. La mezcla de  
reacción se continúa agitando a 10-20°C durante 2 horas más  
y se filtra. La torta del filtro se lava con 150 ml de una  
solución acuosa caliente de metanol al 50 % (ajustada a pH  
10 con hidróxido sódico). Se combinan el filtrado y las aguas  
de lavado, se concentran a un volumen de unos 100 ml, se ajustan  
30

30

1 tan a pH 1,5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 5N y  
se extraen con 200 ml de cloroformo. La capa clorofórmica  
se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra hasta un  
volumen de unos 20 ml, se mezcla con 30 ml de etanol y se  
5 deja en reposo a temperatura baja para formar cristales que  
se separan por filtración para obtener 9,1 g de cristales  
blancos de ácido 5-(5,5,5-trifluorpentiloxi)picolínico. Punt-  
to de fusión: 99-101°C.

Análisis elemental para  $C_{11}H_{12}NO_3F_3$ :

10

	C	H	N	O	F
Calculado (%) :	50,19	4,56	5,32	18,25	21,67
Encontrado (%) :	49,92	4,67	5,19		

EJEMPLO 17

15 Se suspenden 5 g de ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico  
en 30 ml de benceno, se agregan 14 ml de cloruro de tionilo  
a la suspensión y se calienta a reflujo durante 3 horas. Inme-  
diatamente se concentra la mezcla de reacción a sequedad y  
se agregan al residuo 20 ml de benceno. La mezcla se lleva  
20 de nuevo a sequedad para eliminar el cloruro de hidrógeno y  
el ácido sulfuroso gaseoso subproducidos, preparando así el  
cloruro de ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico (hidrocloruro).  
El cloruro de ácido resultante se disuelve en 40 ml de bence-  
no y la solución se agrega gota a gota a 40 ml de una solu-  
ción bencénica que contiene 2,81 g de 5-hidroxiindano y 10,5  
25 ml de trietilamina, enfriando con hielo a lo largo de un pe-  
riodo de 15 minutos mientras se agita. La reacción se pro-  
sigue a 5-10°C durante 2 horas y después a la temperatura  
ambiente durante 2 horas. Se lleva a sequedad la mezcla de  
reacción y el residuo se recoge en 200 ml de cloroformo. La  
30 mezcla se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa

1 de ácido clorhídrico a pH 3, 50 ml de una solución acuosa  
 alcalina a pH 9 y 50 ml de agua destilada. La capa clorofór-  
 mica se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra a se-  
 5 quedad y se recristaliza en una mezcla disolvente de éter  
 etílico y hexano para obtener 5,6 g de cristales del éster  
 5-indanílico del ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico. Punto de  
 fusión: 62-63°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{20}NO_3Cl$ :

	C	H	N	Cl
10 Calculado (%) :	65,99	5,79	4,05	10,27
Encontrado (%) :	65,28	5,83	3,97	10,56

EJEMPLO 18

15 Se disuelven 1,5 g de ácido 5-(p-clorofenoxi)picolíni-  
 co en 40 ml de etanol seco, se agregan a la solución 0,15 ml  
 de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a reflujo duran-  
 te 6 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con hidrógeno-  
 20 carbonato sódico y se concentra a sequedad. El residuo se di-  
 suelve en 50 ml de cloroformo y se lava con 30 ml de agua.  
 La capa clorofórmica se decolora con una pequeña cantidad de  
 25 carbón en polvo, se lleva inmediatamente a sequedad, se di-  
 suelve en éter dietílico y se deja en reposo a temperatura  
 baja para formar cristales. Los cristales así formados se se-  
 paran por filtración para obtener 1,62 g de cristales blancos  
 del éster etílico del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico. Pun-  
 to de fusión: 75-76°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{12}NO_3Cl$ :

	C	H	N	Cl
30 Calculado (%) :	60,54	4,32	5,05	12,79
Encontrado (%) :	60,42	4,51	5,13	13,02

EJEMPLO 19

Se agregan 14 ml de una solución acuosa de amoníaco al 28 % a 30 ml de una solución clorofórmica que contiene 2,37 g del cloruro de ácido 5-(o-trifluormetilfenoxi)picolínico (hidrocloruro) y la mezcla resultante se agita fuertemente durante 2 horas. Se separa la capa acuosa y la capa clorofórmica se lava dos veces con 20 ml de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad para obtener un residuo cristalino. Por recristalización en una mezcla disolvente de etanol/éter dietílico se obtienen 2,1 g de cristales blancos de la amida del ácido 5-(o-trifluormetilfenoxi)picolínico. Punto de fusión: 137-138°C.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{12}NO_3F_3$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>
Calculado (%):	57,88	3,86	4,50	18,33
Encontrado (%):	57,69	3,92	4,61	

EJEMPLO 20

Se disuelven 1 g de ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico en 20 ml de dimetilformamida, se agregan 1,22 g de cloruro de  $\alpha$ -pivaloiloxietilo y 1,12 ml de trietilamina a la solución y se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se añaden a la mezcla de reacción 3 ml de agua de hielo, se deja en reposo durante una hora y se concentra a sequedad. Se agregan al residuo 70 ml de acetato de etilo y la mezcla se lava sucesivamente con 40 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico a pH 3, 40 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y 40 ml de agua. La capa de acetato de etilo se seca con sulfato sódico anhidro, se lleva a sequedad y se disuelve en 5 ml de éter dietílico. Se agregan 10 ml de hexano a la solución y la mezcla se deja en reposo a tem-

1 peratura baja para cristalizar el producto. Los cristales así formados se separan por filtración para obtener 1,2 g de cristales blancos del éster  $\alpha$ -pivaloiloxiético del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico. Punto de fusión: 120-122°C.

5 Análisis elemental para  $C_{18}H_{20}NO_5Cl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado (%) :	59,10	5,47	3,83	9,71
Encontrado (%) :	59,02	5,53	3,78	10,02

10 EJEMPLO 21.

Se agregan gota a gota 10 ml de una solución de cloruro de ácido 5-(o-clorofenoxi)picolínico (hidrocloruro) en diclorometano a 20 ml de una solución de diclorometano que contiene 0,43 g de 5-hidroxiindano y 1,6 ml de trietilamina, enfriando con hielo y agitando a lo largo de un periodo de 15 5 minutos. La reacción se prosigue a 0-5°C durante una hora y después a la temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se lleva a sequedad y se trata de la forma descrita en el Ejemplo 17 para obtener 1,32 g de cristales blancos del éster indanfílico del ácido 5-(o-clorofenoxi) 20 picolínico. Punto de fusión 100-102°C.

Análisis elemental para  $C_{21}H_{16}NO_3Cl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado (%) :	68,95	4,38	3,83	9,71
Encontrado (%) :	68,82	4,41	3,95	9,86

25 EJEMPLO 22

Se disuelven 1,3 g del éster etílico del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico en 6 ml de acetona, se agregan a la solución 15 ml de amoníaco acuoso al 28 % y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 23 horas. Se 30 enfría la mezcla de reacción y los cristales precipitados se

1 separan por filtración y se recristalizan en una mezcla di-  
solvente de etanol/éter dietílico para obtener 1,1 g de cris-  
tales de amida del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico. Punto  
de fusión: 173-174°C.

5 Análisis elemental para  $C_{12}H_9N_2O_2Cl$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado(%):	57,95	3,63	11,27	14,29
Encontrado(%):	58,02	3,71	11,25	14,18

EJEMPLO A

10 Se suspenden 3 g de ácido 5-n-butiloxi-picolínico en  
30 ml de benceno, se agregan a la suspensión 8 ml de cloruro  
de tionilo y la mezcla se agita a 70°C durante 3 horas. Des-  
pués la solución resultante se concentra a sequedad. A con-  
15 tinuación se agregan al residuo 10 ml de benceno y la solu-  
ción resultante se concentra a sequedad. La adición de ben-  
ceno (10 ml) y la concentración a sequedad se repiten dos  
veces más para eliminar el cloruro de hidrógeno y el dióxido  
de azufre subproducidos, obteniéndose así el cloruro del áci-  
do 5-n-butiloxi-picolínico (hidrocloruro). El cloruro de áci-  
do así obtenido se disuelve en 20 ml de benceno y después  
20 la solución resultante se agrega gota a gota a una solución  
de 2,1 g de 5-hidroxiindano, 7,7 ml de trietilamina y 30 ml  
de benceno a lo largo de 10 minutos, enfriando con agua de  
hielo y agitando. La solución se agita durante hora y media  
25 a 5-10°C y de nuevo durante 4 horas a la temperatura ambien-  
te para completar la reacción. Después la solución se concen-  
tra a sequedad. Se agregan al residuo 100 ml de acetato de  
otilo y la solución resultante se lava con 50 ml de una so-  
lución de ácido clorhídrico a pH 2, enfriada a 5°C, 50 ml de  
30 una solución acuosa alcalina de bicarbonato sódico (pH 9) y

1 50 ml de agua, respectivamente. La solución en acetato de  
etilo se seca sobre sulfato sódico anhidro y después se con-  
centra a sequedad para obtener un residuo cristalino. Por re-  
cristalización en éter dietílico-hexano se obtienen 4,5 g de  
5 cristales del éster 5-indanfílico del ácido 5-n-butiloxi-pi-  
colínico. Punto de fusión: 58-59°C.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{21}NO_3$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	73,31	6,75	4,50
10 Encontrado (%) :	73,28	6,86	4,35

En uso clínico, los compuestos de esta invención  
pueden ser administrados por vía oral en forma de tabletas,  
cápsulas o jarabes secos habitualmente empleados como vehícu-  
los. Los compuestos también pueden administrarse en forma de  
15 inyección subcutánea. En este caso, se utilizan adecuadamente  
los derivados de mayor solubilidad en agua, por ejemplo el  
hidrocloruro del éster dimetilaminoetílico del ácido 5-(4-  
clorobutoxi)picolínico.

20 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse  
como único agente activo o pueden utilizarse en combinación  
con uno o más agentes fisiológicamente activos, especialmen-  
te agentes anti-hipertensores diuréticos.

La dosis de los compuestos de esta invención es alre-  
dedor de 200 a 500 mg, una o dos veces al día.

25 EJEMPLO 23

La composición de este ejemplo es una tableta. Se pre-  
para un granulado de:

lactosa	65 partes
almidón de maíz	30 partes
30 polivinilpirrolidona	5 partes

1                    agua    cantidad suficiente

El granulado se seca y tamiza. Después se mezclan bien los siguientes ingredientes y se comprimen en tabletas con un peso de 250 mg y conteniendo 100 mg de la sal cálcica.

5                    5-(4-clorobutoxi)picolinato cálcico                    100 g  
                    granulado de lactosa    97,5 g  
                    estearato magnésico    2,5 g

EJEMPLO 24

10                    La composición de este ejemplo es una cápsula. Se mezclan los siguientes ingredientes y después se introducen en cápsulas de gelatina transparente normales.

                    5-(5,5,5-trifluorpentiloxi)picolinato cálcico                    100 g  
                    lactosa    98 g  
15                    estearato magnésico    2 g

Las cápsulas resultantes contienen 100 mg de la sal cálcica por dosis unitaria.

20                    Todos los compuestos de esta invención representados en la fórmula (I) presentan actividad anti-hipertensora por administración oral o no oral y pueden considerarse como agentes farmacéuticos útiles, como ilustran los Ejemplos 25 y 26 dados a continuación.

EJEMPLO 25

25                    Cada uno de los compuestos de esta invención indicados a continuación se suspenden en una solución acuosa al 5 % de goma arábiga y la suspensión se administra por vía oral (100 mg/kg) a grupos constituidos por 3 ratas espontáneamente hipertensas (de 18-23 semanas de edad; presión sanguínea antes de la administración: 170-190 mm Hg). Las variaciones de presión sanguínea se determinaron por el m e -

30

1 todo de medida directa de la presión sanguínea y los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla I.

5 Cada uno de los compuestos de ensayo se administró por vía intraperitoneal a unos ratones macho (cepa ICR, 5 semanas de edad) y se observó el valor de la DL<sub>50</sub> una semana después de la administración, encontrándose también en la Tabla I los valores de la toxicidad aguda.

TABLA I

10	Compuesto de ensayo	Fórmula química	Toxicidad aguda (DL <sub>50</sub> ), mg/kg	Depresión máxima de la presión sanguínea, %
	ácido fusárico	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	75-100	15,8
	ácido 5-n-butoxi-picolínico	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	100-150	16,6
	ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> Cl	150-200	23,0
15	ácido 5-(3-cloropropoxi)picolínico	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> Cl	150-200	18,2
	ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> Cl	150-200	28,3
	ácido 5-(p-metilfenoxi)picolínico	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	200-300	17,0
20	dihidrocloruro de ácido 5-(p-aminofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·2HCl	450-500	8,3
	ácido 5-(m-trifluorometilfenoxi)picolínico	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	500-600	20,8
	ácido 5-(p-bromofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> Br	150-200	27,5
25	ácido 5-(p-metoxifenoxi)picolínico	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	500-600	14,2
	ácido 5-(m-clorofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> Cl	300-400	16,7
	ácido 5-(o-clorofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> Cl	150-200	30,1
30	ácido 5-(p-acetilfenoxi)picolínico	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	400-500	17,3

TABLA I (continuación)

Compuesto de ensayo	Fórmula química	Toxicidad aguda (DL <sub>50</sub> ), mg/kg	Depresión máxima de la presión sanguínea, %
ácido 5-(p-trifluorometilfenoxi)picolínico	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	200-250	29,3
ácido 5-(2,4-dimetilfenoxi)picolínico	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	250-300	16,9
ácido 5-(o-trifluorometilfenoxi)picolínico	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	150-200	27,6
ácido 5-(2,4-dimetoxifenoxi)picolínico	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	400-450	19,2
ácido 5-(p-nitrofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	500-600	15,1
ácido 5-(2,6-diclorofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	150-200	23,7
ácido 5-(2,4-ditrifluorometilfenoxi)picolínico	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>6</sub>	200-250	25,5
ácido 5-(2,4-diclorofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	150-200	24,6
ácido 5-(5,5,5-trifluoropentiloxi)picolínico	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	150-200	28,7
sal cálcica del ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> Cl.1/2Ca	800-1000	22,8
sal cálcica del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> Cl.1/2Ca	350-400	23,5
sal cálcica del ácido 5-(5,5,5-trifluoropentiloxi)picolínico	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub> .1/2Ca	800-900	26,9

EJEMPLO 26

Cada uno de los compuestos de la invención indicados en la siguiente tabla se suspende en una solución acuosa de goma arábiga al 5 % y la suspensión se administra por vía oral a grupos formados por 3 ratas espontáneamente hipertensas (17-23 semanas de edad; presión sanguínea antes de la administración: 170-190 mm Hg). Las variaciones de presión sanguínea

1 se determinaron por el Método de la Cola y los resultados obtenidos se encuentran en la siguiente Tabla II.

TABLA II

5	Compuesto de ensayo	Dosis, mg/kg	Depresión máxima de la presión sanguínea, %
	éster indanílico del ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico	100	26,3
	amida del ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico	100	21,5
10	éster etílico del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico	100	23,3
	éster indanílico del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico	100	27,5
	éster $\alpha$ -pivaloiloxietílico del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico	100	21,8
15	amida del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico	100	23,7
	éster indanílico del ácido 5-(o-trifluorometilfenoxi)picolínico	100	26,3
	amida del ácido 5-(o-trifluorometilfenoxi)picolínico	100	20,7
	éster indanílico del ácido 5-(o-clorofenoxi)picolínico	100	29,0
20	amida del ácido 5-(o-clorofenoxi)picolínico	100	19,6

La DL<sub>50</sub> por vía oral de los ácidos libres de esta invención es 900 mg/kg para el ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico y 400 a 600 mg/kg para el ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico, el ácido 5-(o-clorofenoxi)picolínico y el ácido 5-(o-trifluorometilfenoxi)picolínico. Por otra parte, aumenta la DL<sub>50</sub> oral de los ésteres indanílicos, de los ésteres aciloxialquílicos y de las amidas de esta invención, por ejemplo: 1600-1800 mg/kg para el éster indanílico del ácido 5-(4-clorobutoxi)picolínico, 700-800 mg/kg para el éster indanílico del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico, 900-1000 mg/kg para el éster

30

1  $\alpha$ -pivaloiloxietílico del ácido 5-(p-clorofenoxi)picolínico,  
1500-1600 mg/kg para la amida del ácido 5-(4-clorobutoxi)pi-  
colínico y 950 mg/kg para la amida del ácido 5-(o-trifluorme-  
tilfenoxi)picolínico.

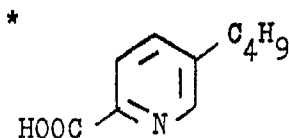
5 Todos los compuestos de esta invención representados  
por la fórmula (A) anterior presentan una actividad anti-  
hipertensora de larga duración por administración oral y pue-  
den considerarse agentes farmacéuticos útiles como se ilus-  
tra en el Ejemplo de Referencia dado a continuación.

10 EJEMPLO B

15 Cada uno de los compuestos indicados a continuación se  
suspende en una solución acuosa de goma arábiga al 5 % que  
contiene 2 % de Tween 80 y la suspensión se administra por  
vía oral a grupos de ratas espontáneamente hipertensas (15-  
20 semanas de edad; 3 ratas por grupo; presión sanguínea antes  
de la administración: 175-190 mm Hg). Se registró la presión  
sanguínea arterial en la arteria caudal de ratas espontánea-  
mente hipertensas conscientes mediante un transductor de pre-  
sión (Nihon Kohden MP-24T) en un polígrafo (Nihon Kohden  
20 RM-85).

Los resultados obtenidos se encuentran en la siguiente  
tabla.

25 <u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Dosis,</u> <u>mg/kg</u>	<u>Depresión máxima</u> <u>de la presión san-</u> <u>guínea, %</u>
éster 5-indanílico del ácido 5-n-bu- tiloxi-picolínico		21,8
ácido fusárico* (control)		10,5



1 La DL<sub>50</sub> oral del ácido fusárico (control) era 180  
mg/kg y la DL<sub>50</sub> oral de los ácidos 5-alcoxi-picolínicos libres,  
como el ácido 5-n-propiloxi-picolínico y el ácido 5-n-buti-  
loxi-picolínico, era 300-500 mg/kg. Por otra parte, la DL<sub>50</sub>  
5 oral de los ésteres de los ácidos 5-alcoxi-picolínicos de  
esta invención es mayor, por ejemplo, 800-1000 mg/kg para el  
éster indanílico.

10 Aunque la invención ha sido descrito con detalle y  
haciendo referencia a realizaciones específicas de la misma,  
resultará evidente al experto en este campo que pueden intro-  
ducirse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del  
espíritu y alcance de la invención.

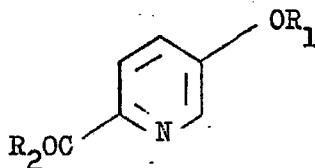
En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

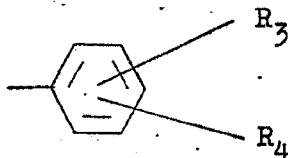
1.- Un procedimiento para la preparación de ácidos  
picolínicos 5-sustituídos y sus sales, ésteres y amidas,  
representados por la fórmula (I):

20



25 donde R<sub>1</sub> es un grupo R<sub>A</sub>, siendo R<sub>A</sub> haloalquilo de cadena li-  
neal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo  
R<sub>B</sub>, siendo R<sub>B</sub> fenilo sustituido de fórmula:

25

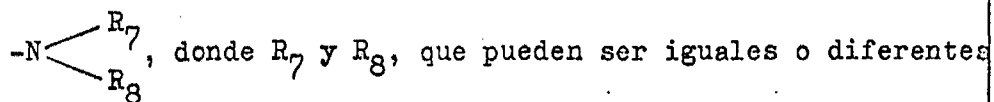


30

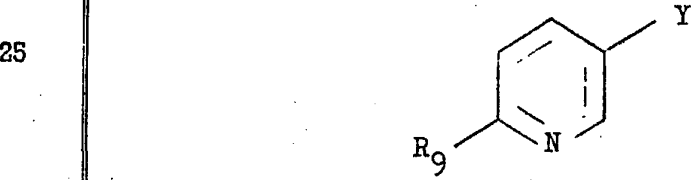
1 donde  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, repre-  
sentan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de  
halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior,  
5 un grupo nitro, un grupo amino, un grupo N-alquilamino, un  
grupo acilamino, un grupo acétilo, un grupo aciloxi, un gru-  
po hidroxilo o un grupo haloalquilo o bien  $R_3$  y  $R_4$ , tomados -  
juntos, representan una cadena polimetilénica; y  $R_2$  repre-  
senta un grupo  $-OM$ , donde M es un átomo de hidrógeno, sodio,  
10 potasio, calcio, aluminio o magnesio, un grupo alcoxi de ca-  
dena lineal o ramificada o cíclico, de 1 a 6 átomos de car-  
bono, un grupo aminoalcoxi, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi  
sustituído, un grupo 5-indaniloxi, un grupo aciloxialquiloxi  
de fórmula  $-O-CHOCOR_6$ , donde  $R_5$  es un átomo de hidrógeno o



15 un grupo metilo y  $R_6$  es un grupo alquilo inferior de 1 a 6  
átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo fenilo susti-  
tuído, o un grupo amino representado por la fórmula



20 representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un gru-  
po alquilo inferior o un grupo fenilo, cuyo procedimiento  
comprende: a) hacer reaccionar un compuesto representado por  
la fórmula:



30 donde  $R_9$  representa un grupo metilo o un grupo hidroximetri-  
llo, e Y es  $-OH$  ó X, siendo un átomo halógeno, con un compues-  
to de fórmula:



1 siendo  $R_1$ :  $R_A$  ó  $R_B$  cuando  $Y'$  es halógeno y  $R_B$  cuando  $Y'$  es -OH;

b) hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con un agente oxidante;

5 c) opcionalmente, someter el producto de la etapa anterior o un derivado reactivo del ácido, a reacción de formación de éster o de amida, para obtener un compuesto de fórmula (I) donde  $R_2$  es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada o cíclico, de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alminóalcoxi un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido, un grupo 5-indaloxi, un grupo aciloxialquiloxi de fórmula  $-O-CHOCOR_6$ , donde  $R_5$

10

es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  $R_6$  es un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, o un grupo amino representado por la fórmula  $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ , donde  $R_7$  y  $R_8$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo.

15

20

2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(4-clorobutoxi) picolínico y sus sales.

3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(3-cloropropoxi) picolínico y sus sales.

25

4.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(5,5,5-trifluor-pentiloxi)picolínico y sus sales.

30

5.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(p-clorofenoxi) picolínico y sus sales.

1           6.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(o-clorofenoxi)pi-  
colínico y sus sales.

5           7.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(p-trifluormetil-  
fenoxi)picolínico y sus sales.

          8.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(o-trifluormetil-  
fenoxi)picolínico y sus sales.

10          9.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido es el ácido 5-(4,4,4-trifluorbu-  
toxi)picolínico y sus sales.

15          10.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS PICOLINICOS  
5- SUSTITUIDOS Y SUS SALES, ESTERES Y AMIDAS.


          Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y una  
páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 23 de marzo 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30