





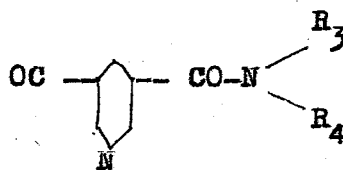
Sustancias de constitución análoga se han dado ya en parte  
15 a conocer. Así por ejemplo R. Graf (Jpr. (138) 259 (1933) ) des-  
cribió la obtención de bis-dialquilamidas del ácido piridina-3,5-  
dicarboxílico, que todavía pueden metilarse en posición 2,6. Pero  
estas combinaciones no presentan ninguna mayor actividad en com-  
paración con la conocida coramina y conocidas ya desde 1933 no  
20 se han introducido en la práctica.

Por la patente francesa Nº 798.639 se han dado a conocer  
diversas bis-dialquil-amidas del ácido piridina-2,3 y 3-4-dicar-  
boxílico y por la Chemisches Centralblatt 1934 II, página 3.255  
las bis-dialquilamidas del ácido piridina-2,5-dicarboxílico. Tam-  
25 poco estas combinaciones, como hemos comprobado por propias expe-  
riencias, presentan ningunas ventajas frente a la sencilla dietil-  
amida del ácido nicotínico. Sperber y otros (An Soc. 72, página  
2.012 ss. (1950) ) han intentado aumentar la actividad y solubi-  
lidad de la dibutilhexilamida del ácido nicotínico por introduc-  
30 ción de un grupo carboxilo o carbometoxi. Pero comprobé que por  
esta medida la actividad decrece fuertemente e incluso desaparece.

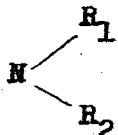
Tanto más sorprendente ha sido el descubrimiento de que com-  
binaciones de la fórmula al principio indicada presenten propie-  
dades farmacológicas muy valiosas. Así por ejemplo las 3-amidas-  
35 5-dialquil- o cicloalquilenamidas del ácido piridina-3,5-dicarbo-  
xílico son analépticos activos sin presentar los conocidos y de-  
sagradabilísimos efectos secundarios de la dietilamida del ácido  
nicotínico. Su toxicidad es considerablemente inferior a la de la  
combinación últimamente indicada, por lo cual a las sustancias  
40 según el invento puede asignárseles un mayor campo de aplicación  
terapéutica.

Es sabido que diversas aralquil y alquilamidas del ácido  
nicotínico, por ejemplo las que llevan un átomo de carbono ter-

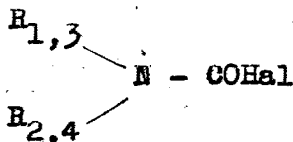




con una combinación que contenga el radical de la fórmula



70 Como combinaciones que suministren el radical de ácido di-  
 nicotínico, pueden emplearse el mismo ácido, sus dihalogenuros,  
 su anhídrido, sus ésteres o sus diazidas. Puede también utilizar-  
 se para la reacción el dianhídrido del ácido piridina-2,3,-5,6-  
 tetracarboxílico, trabajando entonces preferentemente a tempera-  
 tura elevada, con lo cual los grupos 2,6-carboxílicos se suprimen  
 75 por descarboxilización. Es también posible hacer reaccionar una  
 disal, por ejemplo una sal alcalina o terreoalcalina del ácido  
 dicotínico, preferentemente a temperatura elevada, con un haloge-  
 nuro del ácido carbamínico de la fórmula



80 originándose las amidas de la fórmula al principio mencionada con  
 desprendimiento de anhídrido carbónico.

En la reacción por ejemplo de un halogenuro del ácido dini-  
 cotínico con una amina se trabaja preferentemente en presencia de  
 un condensador básico, por ejemplo de una amina terciaria. Puede  
 85 también emplearse la amina utilizada para la transformación, en  
 exceso como medio condensador.

Para las reacciones de las 3-(5)-carboxipiridina-5-(3)-car-  
 bonamidas o de sus derivados reaccionables con las correspondien-  
 tes aminas pueden aplicarse oportunamente los procedimientos arri-



90 ba mencionados. Los siguientes ejemplos ilustrarán el invento sin que por eso lo limiten:

Ejemplo 1

70 g de la 3-metil-éster-5-dietil-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico se introducen en 500 cm<sup>3</sup> de amoníaco acuoso concentrado y a 22° se dejan reposar durante 36 horas. Luego a 20° se evapora y expulsa una parte del amoníaco en exceso y el cristalizado se separa por aspiración. El filtrado se evapora a sequedad, el residuo se recristaliza en éster acético y se reúne con el primer cristalizado, recristalizando nuevamente en dioxano.

100 Así se obtienen 43 a 45 g de la 3-amida-5-dietilamida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico como cristales incoloros que funden a 139-141°. Son fácilmente solubles en agua fría, etanol, ácido acético cristalizable, poco solubles en éter, bencol y éter de petróleo. Puede recristalizarse en dioxano y éster acético.

105 Ejemplo 2

Del éster 5-morfolida-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico y de amoníaco se obtiene la 5-morfolida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, que funde a 169-171°, y se disuelve fácilmente en cloroformo, etanol, agua, acetona y moderadamente en éster acético.

110

Ejemplo 3

Del éster 5-piperidida-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico en disolución etanol-acuosa de amoníaco se obtiene por saturación con amoníaco a 0° la 5-piperidida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, que funde a 112-113°, se disuelve fácilmente en cloroformo, etanol, agua, acetona y moderadamente en éster acético.

115

Ejemplo 4

El cloruro estérico obtenido de 60 g de éster monoetilico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico y 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de tio-

120



nilo por ebullición durante media hora, se disuelve, después de  
purificado, en 250 cm<sup>3</sup> de benzol y se trata con 34 g de 2-metil-  
piperidina y 24 g de piridina en 250 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de 2  
125 vuelve a lavar con benzol y se evapora el filtrado a sequedad.  
El residuo constituido por éster 5(2'-metilpiperidida)-3-etílico  
del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, se recubre con 500 cm<sup>3</sup> de  
disolución acuosa de amoníaco, se agita durante 24 horas a 20°,  
se evapora y se hierve el residuo con éster acético. El eluado  
130 se filtra por una columna de carbón, se evapora hasta la mitad,  
se trata en caliente con éter hasta enturbiamiento y se enfría  
a 0°. Se obtienen 35-37 g de 3-amida-5-(2'-metilpiperidida) del  
ácido piridina-3,5-dicarboxílico. Punto de ebullición 126,5-128°,  
fácilmente soluble en agua caliente, metanol, etanol y ácido  
135 clorhídrico 2n, poco soluble en acetona, benzol, toluol y éter.

#### Ejemplo 5.

Del éster 5-(N'-isopropilpiperazida)-3-etílico del ácido  
piridina-3,5-dicarboxílico y de amoníaco se obtiene la 5-(N'-iso-  
propilpiperazida)-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico,  
140 como cristales incoloros, fácilmente solubles en cloroformo y  
agua. El monoclóridato se obtiene en agujitas incoloras de áci-  
do clorhídrico etanólico y es fácilmente soluble en agua.

#### Ejemplo 6.

Del éster 5-(2'-diethylamino-etil)-amida-3-etílico del ácido  
145 piridina-3,5-dicarboxílico y de amoníaco se obtiene la 5-(2'-die-  
tilaminoetil)amida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico,  
extraordinariamente soluble en agua y poco en éter. Punto de ebu-  
llición del clorhidrato, 179-180°.

#### Ejemplo 7.

150 29 g de la 3-etil-éster-5-(2',2',2'-tributiletíl)amida del  
ácido piridina-3,5-dicarboxílico se disuelven en 300 cm<sup>3</sup> de eta-



nel absoluto y a 0° se saturan con gas amoniacó. Se agregan luego 50 cm<sup>3</sup> de disolución acuosa concentrada de amoniacó y se satura nuevamente con amoniacó. Se deja reposar durante dos días a 0° y luego se separa por evaporación una parte del disolvente a 30°. Después de enfriar los cristales se separan por aspiración y se recrystaliza en acetona, obteniéndose 21 g de la 3-amida-5-(2',2',2'-tributiletíl)amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, la cual funde a 173 - 174°. Hojitas brillantes incoloras, bien solubles en cloroformo, poco en agua fría, éter éster acético y benzol. Pueden recrystalizarse en acetona.

Ejemplo 8.

15 g de la 3-etiléster-5-(1',2'-difenetíl)amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico se disuelven en 500 cm<sup>3</sup> de etanol al 95 % y esta disolución se satura a 0° con amoniacó. Se deja reposar a 0° durante dos días, luego se evapora a 20° hasta sequedad y se recrystaliza el residuo en dioxano/agua. Así se obtienen 12 g de la 3-amida-5-(1',2'-difenetíl)amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, que funde a 204-205°. Cristales finos incoloros, poco solubles en agua y en disolventes orgánicos ordinarios, fuera del dioxano y ácido acético cristalizable.

Ejemplo 9.

12 g de la mono-(1',2'-difenetíl)amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico se hierven suavemente con 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo hasta disolución (unos 40 minutos). Inmediatamente se separa por destilación al vacío el cloruro de tionilo y el residuo cristalino se agita con 150 cm<sup>3</sup> de benzol absoluto, se elimina este por destilación y luego se agregan 4 g de dietilaminoetilamina en 50 cm<sup>3</sup> de benzol. Calentando se disuelve todo. Se deja reposar durante dos días, a la masa de reacción se agregan 300 cm<sup>3</sup> de éter y 300 cm<sup>3</sup> de ácido acético y se agita. La capa ácida se filtra por carbón, se alcaliniza y se extrae dos veces con clo-



185 roformo. Después de separar por destilación el cloroformo, se destila a vacío elevado, a  $10^{-4}$  mm. Se obtienen 12,5 g de la 3-(2'-dietilaminoetil)amida-5-(1',2'-difenetil)amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, como aceite muy viscoso, poco soluble en agua, fácilmente soluble en los disolventes orgánicos usuales. El semisulfato recristalizable en 6 veces su cantidad de agua, funde a  $100^{\circ}$ .

190 Ejemplo 10.

22 g de diazida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico en 250 cm<sup>3</sup> de éster acético. Después de 20 horas se evaporan los disolventes y se recristalizan en dioxano/agua. Así se obtienen 51 g de la bis(1',2'-difenetil)amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico en cristales incoloros que funden a  $219-220^{\circ}$ . Poco soluble en los disolventes orgánicos ordinarios, fuera del dioxano ácido acético cristalizable y piridina,

Pueden también prepararse:

- la 3-etilamida-5-(2'-dietilaminoetilamida),
- 200 la 3-(2',2',2'-tributiletilamida-5-(2'-N-isopropilpiperaziniletil)amida,
- la 3-amida-5-(2'-piperidiletil)amida,
- la 3-amida-5-(2'-morfolinil-etil)amida,
- la 3-amida-5-(2'-N-isopropilpiperaziniletil)amida,
- 205 la 3-dietilamida-5-(2'-dietilaminoetil)amida,
- La 3-amida-5-di-n-propilamida,
- la 3-amida-5-N-metil-piperazida,
- la 3-amida-5-tiomorfolida,

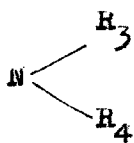
todas del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.

210 Todas estas combinaciones así obtenidas pueden también aislarse en forma de sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos.

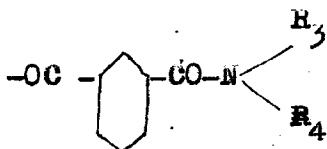


198539

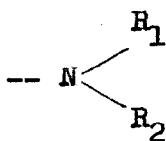
27 JUN



o una combinación que proporcione el radical de la fórmula



con una combinación que contenga el radical de la fórmula



240 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar el éster 5-dietilamida-3-metílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico con amoniaco, con lo que se forma la 5-dietilamida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.

245 3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco el éster 5-morfolida-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con lo que se forma la 5-morfolida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.

250 4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco el éster 5-piperidida-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con lo que se origina la 5-piperidida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.

255 5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco el éster 5-(2-metil-piperidida)-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con lo que se origina la 5-(2'-metil-piperidida)-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.



- 260 6.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco el éster 5-(N'-isopropilpiperazida)-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con lo que se origina la 5-(N'-isopropilpiperazida)-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.
- 265 7.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco el éster 5-(2'-dietil-aminoetil)-amida-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con lo que se obtiene la 5-(2'-dietilaminoetil)amida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.
- 270 8.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco el éster 5-(2',2',2'-tributiletíl)amida-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con lo que se obtiene la 5-(2',2',2'-tributiletíl) amida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.
- 275 9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco el éster 5-(1',2'-difeniletíl)amida-3-etílico del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con lo que se obtiene la 5-(1',2'-difeniletíl)amida-3-amida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico.
- 280 10.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar el 5-(1',2'-difeniletíl) amida-3-cloruro del ácido piridina-3,5-dicarboxílico, con 2-dietil-aminoetilamina, con lo que se obtiene la 5-(1',2'-difeniletíl) amida-3-(2'-dietilaminoetil)amida del ácido piridina-3,5-dicar-
- 285 boxílico.
- 290 11.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar di-azida del ácido piridina-3,5-dicarboxílico con 1,2-difeniletíl-amina, con lo que se obtiene la bis-(1',2'-difeniletílamida) del ácido piridina-3,5-dicar-
- boxílico.

19853927 J



Esta patente recae sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMIDAS DE UN ACIDO PIRIDINA-DICARBOXILICO", como queda descrito en la presente memoria y caracterizado en la anterior Nota.

Madrid, 27 de Junio de 1.951.

*Caro*