

AÑO

Expediente núm. **236252**



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por **20** años, en España

a favor de

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, de nacionalidad

..... domiciliado en **Basilea, Suiza**

calle de núm.

por:

« **Procedimiento para la obtención de compuestos amino heterocíclicos** ».

Nº 2208

Agente Sr. **Gómez-Acebo y Modet.**

236252

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 3596/R.?



236252

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos amino heterocíclicos":

=====
Solicitante : CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

=====
El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento para la obtención de compuestos 1-amino-piridona-(2) así como de sus sales. El anillo piridínico de los compuestos obtenidos según el presente procedimiento puede estar aun ulteriormente sustituido, preferentemente por restos alquílicos, por ejemplo metilo.

5.

El procedimiento según la presente invención consiste en que los compuestos de piridona-(2) N-insustituídos, en caso dado en forma de sus sales metálicas, por ejemplo sal alcalina, se reaccionan con N-halogenoamina,

10.

26 JUN.



236252

tal como cloroamina, y si se desea, de las bases obtenidas se obtienen las sales o las sales obtenidas se transforman en bases libres. Así pues se pueden por ejemplo reaccionar piridona-(2) o las C-alquilo bajo-piridonas-(2) con

5. cloroamina a las correspondientes 1-amino-piridonas-(2).

La reacción se efectúa preferentemente en solución acuosa concentrada y en frío. Según el método de trabajo se obtienen las 1-amino-piridonas en forma de sus bases o de sus sales. De las bases se pueden obtener

10. las sales, tales como las de ácidos halogenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido málico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxietanosulfónico, ácido benzoico, ácido salicílico,

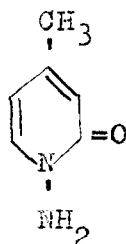
15. ácido p-aminosalicílico o ácido p-toluolsulfónico. De estas sales se obtienen, en forma conocida, las bases libres.

Los compuestos obtenidos según el presente procedimiento se pueden emplear en la técnica en múltiples

20. formas. En parte ya son conocidos.

De especial importancia son la 1-amino-piridona-(2) y las C-alquilo bajo-1-amino-piridonas-(2) y sus sales. Estos compuestos son nuevos y forman un ulterior objeto de la presente invención. Poseen interesantes

25. propiedades farmacológicas. Muestran un efecto hipotensivo y por lo tanto se pueden emplear terapéuticamente como agentes reductores de la presión sanguínea. De especial importancia a este respecto es la 1-amino-4-metilo-piridona-(2) de la fórmula



y sus sales.

5. Las 1-amino-piridona-(2) y sus derivados C-alquilo bajo, así como sus sales se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan a ellos o a sus sales en mezcla con un material portador sólido o líquido,
10. orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado para una aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los mismos entrarán en consideración aquellos materiales que no reaccionen con el nuevo compuesto, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón,
15. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles, polialquilénicos u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, perlas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización/^{destensión} emulsión sales para la variación de la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras materias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen por los
- 20.
25. métodos usuales,



26 JUN 1951
752

El invento se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1.

5. En una solución de cloramina enfriada con hielo obtenida por la mezcla de 65 cm³ de solución de hipoclorito de sodio neutral 1,93-molar a 0° con 203 cm³ de amoníaco 1,84-mol. y ulterior reposo de la mezcla de reacción durante 1 hora en una mezcla de frío de
10. hielo-sal común, se introduce la sal sódica de la piridona-(2) obtenida de 12 g de piridona-(2). La solución de reacción fuertemente alcalina se agita durante la noche en una mezcla de frío y a continuación se extrae durante 24 horas en un aparato Kutscher-Stuedel con éter. El extracto secado con carbonato potásico da,
15. al enfriar a -10°, cristales del punto de fusión 62-63°. La 1-amino-piridona-(2) así obtenida se puede recristalizar de benzol-petroléter. Se forman barritas prismáticas incoloras del F 64-66°.

20. La base libre se puede transformar en el hidrocloreuro saturando su solución etérica con clorohidrógeno gaseoso. El hidrocloreuro del 1-amino-piridona-(2) cristaliza de eter-etanol o isopropanol en agujas incoloras del F. 175-177°.

25. EJEMPLO 2.

30. 130 cm³ de solución de hipoclorito de sodio neutral 1,95-molar (0,25 mol) se mezclan a 0° con 406 cm³ de amoníaco 1,86 molar (0,75 mol) y la mezcla de reacción se deja reposar durante 1 hora en una mezcla de frío de hielo-sal común. A esta solución se agrega en porciones,



3025

la sal sódica obtenida de 24 g de 4-metilo-piridona-(2) (0,25 mol) con 200 cm³ de sosa cáustica al 50%. Se agita durante la noche en una mezcla de frio de hielo-sal común y se extrae a continuación durante 20 horas en un aparato Kutscher-Steudel con éter. El extracto secado con sulfato de sodio da, después de vaporizar, un cristalizado.

La 1-amino-4-metilo-piridona-(2) así obtenida funde, después de recrystalizar de benzol-petroléter, a 74-76°.

5.

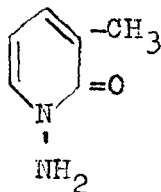
EJEMPLO 3.

10.

En la solución cloroamínica enfriada con hielo, descrita en el ejemplo 1, se vierte la sal sódica obtenida de 8,8 g de 3-metilo-piridona-(2). La solución de reacción se agita en una solución de frio de hielo-sal común durante 12 horas a un valor pH >10. Después se extrae durante 24 horas con éter en un aparato Kutscher-Steudel. El extracto etérico se seca sobre potasio se filtra y se reune con el extracto obtenido por la triple ebullición del potasio, cada vez con 50 cm³ de éter. Al enfriar cristaliza la 1-amino-3-metilo-piridona-(2) de la fórmula

15.

20.



25.

Esta funde, después de recrystalizar de benzol, a 95-96°.

En forma idéntica, partiendo de 5- o 6-metilo-piridona-(2) se obtiene la 1-amino-5-metilo-piridona-(2) del F=100-101,5° o la 1-amino-6-metilo-piridona-(2) del F=70-71,5°.



236252

N O T A

- D escrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 1o de julio de 1956, nº 35254, y 28 de mayo de 1957,
10. nº 46641, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de compuestos aminoheterocíclicos"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1º.- Procedimiento para la obtención de compuestos de 1-amino-piridona-(2)- caracterizado, porque compuestos de N-insustituída piridona-(2) se tratan con N-halogenoamina.
20. 2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque de las bases obtenidas se obtienen sales.
- 3º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque las sales
25. obtenidas se transforman en bases libres.
- 4º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se tratan con una solución acuosa de cloroamina.
- 5º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 y
30. 4, caracterizado porque como materia inicial se emplean



236252

piridona-(2) o las 3-alquilo bajos piridonas-(2) o sus sales con metales.

6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como materias iniciales se emplean
5. 4-metilo-piridona-(2) o sus sales con metales.

7^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-6, caracterizado porque como materia inicial se emplea la sal sódica de la 4-metilo-piridona-(2).

8^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos amino heterocíclicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.
10.

Madrid, 25 de junio de 1957.

CIDA SOCIEDAD ANÓNIMA.

J. GÓMEZ ACEBO Y MORET
S. P.