

336148

Case 4.2332 A

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE ACIDOS CARBOXILICOS ALIFATICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza)

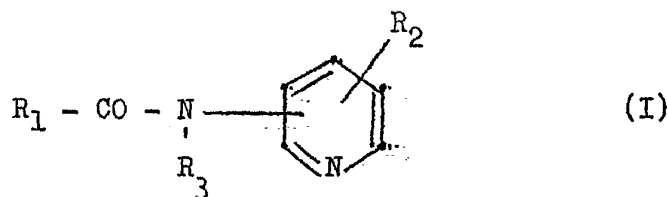
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos carboxílicos alifáticos.

Las amidas de la fórmula general I,

5.





336148

en la que

- R_1 -CO- significa el radical acilico de un ácido alcánico, alquénico o alcapoliénico con 6-14 átomos de carbono,
5. R_2 significa un grupo alcanoilamino y
- R_3 significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

no eran conocidas hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, de modo sorprendente,
10. tales compuestos y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente, eficacia anti-virus y contra el desarrollo de tumores, con lo cual, la proporción favorable del significante eficaz es notable, para la máxima dosis tolerada. La eficacia anti-viral, por ejemplo, puede ser
15. establecida en el ratón por aplicación subcutánea y oral frente a Virus simplex de herpes, virus de influencia A, en especial virus de influencia A-PR 8, virus de influencia B-Lee, virus Columbia SK, y virus ill Louping (virus
20. de encefalitis de oveja) y la acción inhibidora de tumores en experiencias sobre animales, por aplicación subcutánea y oral en el carcinoma transplantado de Ehrlich, en el sarcoma inducido del metilcolantreno, carcinoma de piel del dimetilbenzoantraceno y en tumores espontáneos
25. del ratón, así como en el sarcoma transplantado de Yoshida y en el carcinoma de mama inducido de dimetilbenzoantraceno en la rata. Las pruebas sobre animales caracterizan



336148

a los compuestos de la fórmula general I, como apropiados para el tratamiento de las enfermedades de virus, por ejemplo, herpes simple, herpes zoster, influenza, encefalitis y otras, así como para el tratamiento de neoplasias.

5. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 -CO-
es, por ejemplo, el radical acílico de un ácido alcánico de cadena rectilínea, como el ácido hexánico, el ácido heptánico, el ácido octánico, el ácido nonánico, el ácido decánico, el ácido undecánico, el ácido dodecánico, el
10. ácido tridecánico o el ácido tetradecánico; un ácido alquénico o alcapoliénico de cadena rectilínea, como el ácido sórbico, el ácido 2-octénico, el ácido 2-nonénico, el ácido 2-decénico, el ácido 2-undecénico, el ácido 10-undecénico, el ácido 2-dodecénico, el ácido 2-tridecénico, el ácido
15. 2-tetradecénico o el ácido 2,4,6,8-decatetraénico; un ácido alcánico ramificado, como el ácido 2-etilbutírico, el ácido 3,3-dimetil-butiríco, el ácido 2-etil-pentánico, el ácido 2-etil-4-metil-pentánico, el ácido 2-etil-hexánico, el ácido 2,2-di-etil-butiríco, el ácido 3,3,5-trimetilhexá-
20. nico, el ácido 3,5,5-trimetil-hexánico, el ácido 2-n-butil-hexánico, el ácido 2-etil-decánico o el ácido 2-etil-dodecánico, o un ácido alquénico o alcapoliénico ramificado, como el ácido 2-alil-4-penténico, el ácido 3-etil-2-hexénico, el ácido 2-(1-metil-alil)-penténico, el ácido
25. 3-metil-2-nonénico, el ácido 3-metil-2-undecénico o el ácido 3-metil-2-tridecénico.

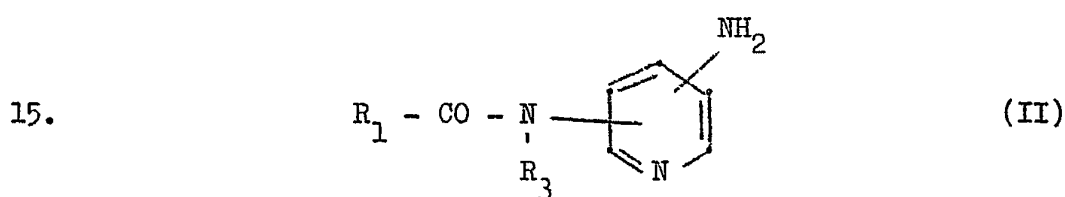


336148

El sustituyente R_2 es por ejemplo el grupo formamido o acetamido.

5. Como radicales alquílicos inferiores R_3 pueden entrar en consideración por ejemplo los radicales, metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o tercibutílico. Bajo la fórmula general I son de comprender asimismo aductos de urea de compuestos de la fórmula general I.

10. Los compuestos de la fórmula general I, en los cuales R_2 está materializado por un grupo alcanoilamino inferior, pueden prepararse al hacer reaccionar una amida de la fórmula general II



en la que

20. $R_1\text{-CO-}$ y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con un compuesto introductor de un radical alcancilo inferior. La alcancilación como por ejemplo acetilación, se



336148

- efectúa según métodos de por sí conocidos, por ejemplo mediante reacción con un haluro o anhídrido de ácido alcánico inferior, a temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas. En caso necesario, la reacción se realiza en presencia de un agente ligador de ácido, como por ejemplo de piridina como medio reaccional simultáneo, de un carbonato alcalino en un disolvente orgánico inerte o de lejía de sosa en un sistema de dos fases, acuoso orgánico.
- 5.
10. Las materias de partida de la fórmula general II son obtenibles por ejemplo mediante reducción de las nitrpiridilamidas correspondientes. Por último son preparables por su parte, por ejemplo mediante acilación del amino-nitro-piridinas, análogamente al procedimiento de preparación primeramente citado para los compuestos de la fórmula general I. Primero se introduce en las amino-nitro-piridinas citadas un grupo de bloqueo usual en la síntesis de peptidos, luego se reduce el grupo nitro, se introduce el radical acílico R_1-PO- análogamente al primer procedimiento de preparación citado para los compuestos de la fórmula general III y se desdobla a continuación el grupo bloqueado, y así se obtiene de la misma amino-nitro-piridina, los materiales de partida de la fórmula general II con composición confundida del grupo amido y del grupo amino.
- 15.
- 20.
- 25.



336148

La transformación de compuestos de la fórmula general I en los ya citados aductos de urea, se realiza, por ejemplo, por mezcla de un compuesto de la fórmula general I con una solución de urea en metanol y separación del aducto precipitado.

5.

La transformación de compuestos de la fórmula general I en las sales de adición ácidas, ya citadas más arriba puede efectuarse del modo usual. Los ácidos apropiados para la formación de sales pueden ser, por ejemplo,

10.

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxietandisulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico,

15.

ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico.

Las dosis diarias de amidas correspondientes a la fórmula general I o de susbsales adecuadas para el tratamiento de enfermedades víricas y de neoplasia, oscilan (para los adultos de peso normal), entre 100 y 300 mg y, dentro de esta zona, en general más reducidas para aplicación parenteral que para aplicación oral. Las citadas dosis diarias se administran de preferencia, en formas de

20.



336148

dosificación unitaria con 50 a 500 mg de sustancia activa, aunque también pueden emplearse formas de aplicación de dosificación no individual como jarabes, pulverizados, aerosoles, polvos y pomadas.

5. Las formas de dosificación unitarias para la administración oral contiene, como sustancias activas, de preferencia, entre 10 y 90% de una amida de la fórmula general I o de una sal de la misma, apta para su aplicación farmacéutica. Para su preparación se mezcla de sustancia
10. activa, por ejemplo, con substratos sólidos en polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones como fécula de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvos de maninaria o polvo de pulpa cítrica; derivados celulósicos o gelatina, eventualmente bajo adición de agentes lubricantes como estearatos de magnesio o de calcio o bien
15. polietilenglicoles de peso molecular apropiados y se prensa la mezcla en tabletas o en núcleos para grageas. Estas se recubren, por ejemplo, con solución concentrada de azúcar que puede contener aún, por ejemplo, goma arábica, talco y/o bióxido de titanio o bien, con una laca disuelta en
20. un disolvente orgánico volátil o en mezclas de disolventes. A estos recubrimientos se pueden agregar colorantes, por ejemplo, para distinguir las distintas dosis de sus-



336148

tancia activa.

Como formas unitarias de dosificación para la aplicación rectal, entran en consideración, por ejemplo, supositorios que consisten en la combinación de una amida de

5. la fórmula general I o de una sal de la misma, adecuada para su utilización farmacéutica, con un substrato de grasa neutra o bien, también, cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de sustancia activa o una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles de adecuado peso molecular.
- 10.

- Las ampollas para la administración parenteral, especialmente intravenosa, intramuscular o subcutánea, contienen una sal farmacológica acuosoluble de una amida de la fórmula general I a una concentración preferente de 0,5
15. a 10%, eventualmente, junto con agentes estabilizantes apropiados y sustancias "tampón" en solución acuosa.

- Como otras formas de aplicación, sobre todo para el tratamiento de infecciones por virus de las vías respiratorias, se consideran los jarabes, así como aerosoles y
20. para el tratamiento local de enfermedades por virus, pomadas y polvos. Todas estas formas de aplicación se preparan utilizando los acostumbrados substratos, diluyentes y productos aditivos.



336148

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, aunque no deben limitar en modo alguno, el ámbito de la presente invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.)=

5. EJEMPLO 1

3,71 g (0,01 moles) de N-(6-amino-3-piridil)-10-undecenamida se dejan en reposo durante 12 horas a temperatura ambiente en 20 cc de piridina y 10 cc de anhídrido acético. La mezcla reaccional se vierte en 150 g de hielo y los cristales precipitados de N-(6-acetilamino-3-piridil)-10-undecenamida se separan por succión y recristalizan en metanol, punto de fusión 152°.

EJEMPLO 2

a) 2,75 g (0,01 moles) de N-(5-amino-2-piridil)-10-undecenamida se dejan reposar durante 12 horas a temperatura ambiente en 5 cc de piridina y 5 cc de anhídrido acético. El producto reaccional se vierte sobre 100 g de hielo y los cristales precipitados de la N-(5-acetilamino-2-piridil)-10-undecenamida se separan por succión y recristalización en metanol. Punto de fusión 149°.



336148

b) La N-(5-amino-2-piridil)-10-undecenamida puede prepararse como sigue:

5,56 g (0,04 moles) de 2-amino-5-nitro-piridina se disuelven en 30 cc de piridina. Bajo agitación y enfriamiento (agua helada) se adiciona a gotas 8,12 g (0,04 moles) de cloruro 10-undecenoílico y la mezcla se agita a temperatura ambiente mediante 6 horas. La mezcla reaccional se vierte sobre 150 g de hielo y los cristales precipitados de la N-(5-nitro-2-piridil)-10-indecenamida re-

10. cristalizan en metanol. Punto de fusión 74°.

c) 3,05 g (0,01 moles) de N-(5-nitro-2-piridil)-10-undecenamida se disuelven en una mezcla de 30 cc de agua, 5 cc de dioxano y 6 cc de metanol. Se adicionan 10 g de polvo de hierro y la mezcla, se agita bajo atmósfera de

15. nitrógeno, a 90-97° durante 30 minutos. La mezcla reaccional se filtra caliente y lo filtrado se concentra hasta sequedad. La N-(5-amino-2-piridil)-10-undecenamida re-

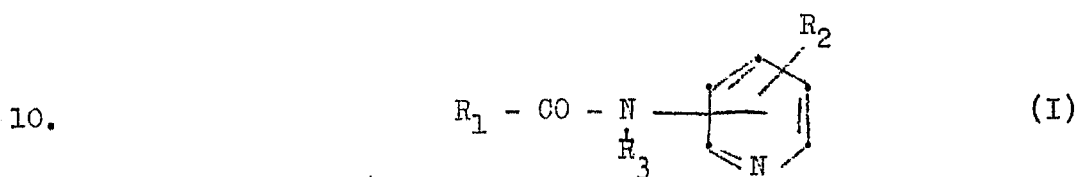
cristaliza en metanol. Punto de fusión 82°.-



NOTA 336148

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 1234/66 del 28 de Enero de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos carboxílicos alifáticos, que corresponden a la fórmula general I



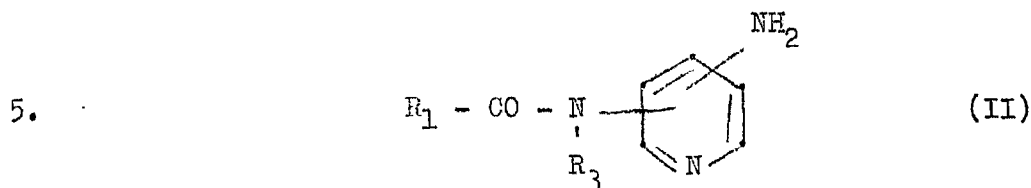
en la que

15. $R_1 - CO -$ significa el radical acílico de un ácido alcánico, de un ácido alquénico o de un ácido alcapoliénico con 6-14 átomos de carbono,
- R_2 significa un grupo alcanoilamino, y
20. R_3 significa hidrógeno o un radical alquílico inferior



336148

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque una amida de la fórmula general II,



en la que

10. $R_1 - CO -$ y R_3 tienen la significación arriba indicada, se hace reaccionar con un compuesto que introduce un radical alcanoilo inferior, y en caso deseado un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15. 2. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos carboxílicos alifáticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 de Enero de 1967

JAIMÉ ISERN

Firmado por JOSÉ RODRIGUEZ