

336149 (Bis)

ATENE



Case 4.2334 +

336149 - Bis

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)

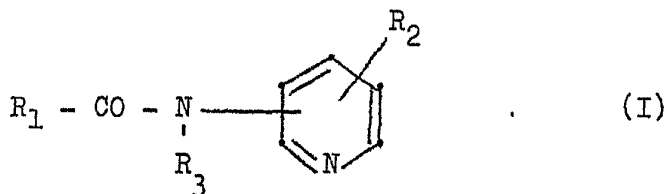
= . =

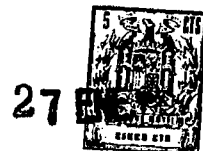
MEMORIA DESCRIPTIVA

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.





336149

en las que

$R_1$ -CO- significa el radical acílico de un ácido alcánico o alquénico con 15-22 átomos de carbono

5.  $R_2$  significa un átomo de halógeno, un grupo inferior alquílico, alcoxi, alqueniloxi, alquiltio, alqueniltio, alcanoilamino, o alcoxicarboxílico y

$R_3$  significa hidrógeno o un radical alquílico inferior, no eran conocidas hasta el presente.

10. Como ahora se ha encontrado, de modo sorprendente, 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 signi-

15. ficante eficaz es notable, para la máxima dosis tolerada. La eficacia anti-viral, por ejemplo, puede ser establecida en el ratón por aplicación subcutánea y oral frente a Virus simplex de herpes, virus de influenza A,

20. virus Columbia SK, y virus ill Louping (virus de encefalitis de oveja) y la acción inhibidora de tumores en experiencias sobre animales, por aplicación subcutánea y oral en el carcinoma trasplantada de Ehrlich, en el sarcoma inducido del metilcolantreno, carcinoma de piel del dimetil-



336149

benzoantraceno y en tumores espontáneos 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 a los compuestos de fórmula

5. la 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.

- En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1-CO-$  es,
10. por ejemplo, el radical acílico de los ácidos pentadecánico, palmítico, heptadecánico, esteárico, nonadecánico, eicosánico (ácido araquidínico), heneicosánico, docosánico (ácido behénico), 2-metil-tetradecánico, 2-otil-tetradecánico, 2-metil-hexadecánico, 2-(n-butyl)-tetradecánico, 2-(n-pentil)-tetradecánico, 2-etil-octadecánico, 2-metil-eicosánico, ácidos hexadecánicos como el ácido cis-9-hexadecánico, 2-metil-eipalmítico-oleínico), ácidos heptadecánicos como el ácido cis-9-heptadecánico, ácido octadecánico como el ácido oléico, oleídico, cis-6-octadecánicos, cis-8-octadecánico, cis-10-octadecánico, cis-11-octadecánico, 9-nonadecánico, eicosénicoácidos heneicosénicos. Ácidos docosénicos como el ácido cis-13-docosénico (ácido erúcico) y el ácido trans-13-docosénico (ácido brassidínico), ácido 2-alil-dodecánico, ácido 2-alil-tridecánico, ácido-2-alil-tridecánico, ácido 2-alil-tetradecánico y ácido 2-(n-heptil)-12-tridecánico.

27 DE



336149

- El sustituyente  $R_2$  es, por ejemplo, cloro, fluor, bromo, yodo, un grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, tercibutílico, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, n-hexoxi, aliloxi, (1-metil-aliloxi), (2-metil-aliloxi), metiltio, etiltio, isopropiltio, n-butiltio, aliltio, formamido, acetamido, metoxicarbonílico, etoxicarbonílico, n-propoxicarbonílico, isopropoxicarbonílico, n-butoxicarbonílico, isobutoxicarbonílico o tercibutoxicarbonílico.
- 10.

- Como radicales alquílicos inferiores  $R_3$  pueden entrar en consideración, los enumerados como ejemplo para  $R_2$ .
15. Bajo la fórmula general I se comprenden también, aductos de urea de compuestos de la fórmula general I.

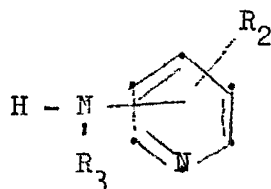
Para obtener las nuevas amidas de la fórmula general II,

20.  $R_1 - CO - OH$  (II)

- en la que  $R_1 - CO -$  tiene la significación indicada anteriormente, o bien un derivado funcional de uno de tales ácidos, apto para la reacción, con una aminopiridina sustituida en el núcleo, o una alquilaminopiridina sustituida en el núcleo, de la fórmula general III,
- 25.



336 149



(III)

5. en la que  $R_2$  y  $R_1$  tienen el significado indicado antes o con un derivado funcional de los mismos con capacidad reactiva.

Para realizar este proceso se hacen reaccionar, por ejemplo, un ácido de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III en presencia de una carbodiimida, como por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida en un disolvente inerte, como por ejemplo, tetrahidrofurano. Un éster alquílico inferior como por ejemplo el éster metílico o el éster etílico de los ácidos de la fórmula general II y además, también, la amida, al calentarlos con compuestos de la fórmula general III, dan lugar a la formación de las amidas sustituidas correspondientes de la fórmula general I.

Como derivados funcionales reaccionables, de ácidos de la fórmula general II, son también apropiados los halógenos y anhídridos, especialmente los anhídridos mezclados con semi-ésteres carboxílicos. Estos derivados funcionales se hacen reaccionar con un compuesto de la fórmula general III, preferentemente en presencia de un agente fijador de ácido, por ejemplo, una base orgánica fuerte, terciaria,



336149

como trietilamina, piridina o s-solidina, que en exceso, puede servir también como medio de reacción o en presencia de un exceso del componente en reacción de la fórmula III, en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo, benceno, tetrahidrofurano o

5. dimetilformamida.

Como modificación de la reacción de halogenuros de ácido con compuestos de la fórmula general III en presencia de agente fijador de ácido, se cita la reacción del halogenuro de ácido con bases orgánicas terciarias apropiadas, especialmente, trietilamina, en un disolvente orgánico inerte, la filtración del hidrohalogenuro formado y la reacción de la cetona o bien la dímero-cetena que ha quedado en solución con el compuesto deseado de la fórmula general III.

15. Los ésteres activados de ácidos de la fórmula general II son, por ejemplo, el p-nitrofeniléster y el cianometiléster, que se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general III en disolvente orgánico inerte, o eventualmente, calentado. Bajo análogas condiciones se hacen reaccionar la l-imidazolida de los citados ácidos con compuestos de la fórmula general III.

Como derivados funcionales de compuestos de la fórmula general III que pueden entrar en reacción directa con ácido de la fórmula general II, hay que citar los isocianatos, derivados de compuestos de la fórmula general III

25.

336149



con un átomo de hidrógeno en  $R_3$ . Estos se calientan con los ácidos de la fórmula general II hasta que sea puesto en libertad una cantidad equimolar de anhídrido carbónico o de oxisulfuro de carbono.

5. Las reacciones con isocianatos e isotiocianatos pueden tener lugar en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico inerte con punto o límites de ebullición suficientemente elevados. En lugar de isocianatos pueden sustituirse también, por fases previas de los mismos,
10. esto es, haciendo reaccionar las azidas de los ácidos piridinocarboxílicos sustituidos correspondientes a la definición para  $R_2$ , con ácidos de la fórmula general II, calentando en disolventes orgánicos inertes adecuados. Además se hacen reaccionar, por ejemplo, derivados N-clorocarbonílicos de compuestos de la fórmula general III, especialmente de aquellos con un radical alquílico inferior
15. en  $R_3$ , con sales por ejemplo, sales alcalinas, de ácidos de la fórmula general II, en presencia o en ausencia de disolventes orgánico inerte y se calienta la mezcla en
20. reacción hasta que la cantidad equimolar de anhídrido carbónico quede liberada de los anhídridos carbónico-carbámico primeramente formados. Asimismo, de compuestos de la fórmula general III, con un radical alquílico inferior en  $R_3$ , se pueden derivar la amida del éste monoalquí-
25. lico del ácido sulfuroso y la amida del fosfito de o-fenilendíéster, que por reacción con ácidos de la fórmula ge-



336149

neral II, en disolventes orgánicos, por ejemplo, piridina, dioxano o dimetilformamida o bien benceno, llevan a la obtención de la amida deseada de la fórmula general II.

- Otros derivados funcionales reaccionables de compuestos de la fórmula general III, son por ejemplo, los
5. N-trimetilsilil-derivados obtenidos por reacción de esta amina con cloruro de trimetilsililo, en disolventes orgánicos, anhidros inertes; entre otros, por ejemplo, éster etílico del ácido trimetilsililamino-piridincarboxílico
10. ( $R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ ), el cual, con los derivados funcionales reaccionables de los ácidos de la fórmula general II en disolventes orgánicos inerte, se transforma en derivados N-trimetilsilílicos de amidas de la fórmula general I, de los cuales se forman las amidas buscadas por descomposición con agua o alcoholes inferiores.
- 15.

- Otro tipo de derivados reaccionables de compuestos de la fórmula general III son las N,N'-dipiridil-carbodiimidias sustituidas según la definición de  $R_2$  en los dos anillos piridínicos, que a su vez pueden obtenerse, por ejemplo,
20. calentando la correspondiente N,N'-dipiridil-tiourea sustituida, con óxido de plomo (II) en toluol anhidro, bajo destilación gradual del disolvente. Al calentar la citada carbodiimida con ácidos de la fórmula general II en corriente de anhídrido carbónico, a temperatura de unos 200°,
25. se forman las amidas buscadas de la fórmula general I

En lugar de los ácidos alquénicos



336149

comprendidos en la fórmula general II con 6-14 átomos de carbono o de los derivados funcionales reaccionables de los mismos, es posible, si se desea, hacer reaccionar los

5. productos de adición de bromo saturados de dichos ácidos o bien derivados funcionales reaccionables de los mismos, con aminopiridinas sustituidas en el núcleo o alquilaminopiridinas sustituidas en el núcleo de la fórmula general III o con derivados reaccionables de los mismos y en la

10. amida inmediatamente obtenida, de ácido graso polibromado con 6-14 átomos de carbono y un número par de átomos de carbono, se procede a la eliminación del bromo, del modo ya conocido.

Como derivados funcionales reaccionables de ambos com-

15. ponentes de la reacción así como las condiciones de la reacción para la formación de amida, entran en consideración, en esencia, los citados anteriormente para la preparación directa de compuestos de la fórmula general I. La eliminación del bromo se realiza, por ejemplo, hirviendo los

20. productos intermedios con zinc y alcohol. Este proceso en dos fases para la obtención de compuestos de la fórmula general I, parece más complicada que la primera en una sola fase, Sin embargo, ello puede ser ventajoso cuando se preparan amidas de ácidos alquénicos o alcapolienicos que son difíciles de purificar, por ejemplo, si se han de separar de

25.



# 336149

beta-hidroxietan--sulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, y ácido mánde-

5. lico.

Las dosis diarias de amidas correspondientes a la fórmula general I o de sus sales adecuadas para el tratamiento de enfermedades víricas y de neoplasia, oscilan (para los adultos de peso normal), entre 100 y 3000mg y,

10. 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 dosificación unitaria con 50 a 500 mg de sustancia activa, aunque también pueden emplearse formas de aplicación de dosi-

15. ficación no individual como jarabes, pulverizadores, aerosoles, polvos y pomadas.

Las formas de dosificación unitarias para la administración oral contienen, como sustancias activas, de preferencia, entre 10 y 90% de una amida de la fórmula general

20. I o de una sal de la misma, apta para su aplicación farmacéutica. Para su preparación se mezcla la sustancia activa, por ejemplo, con substratos sólidos en polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones como fecula de patata, almidón de maíz o amilopectina, además, polvo

25. de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados celu-



336149

- lósicos o gelatina, eventualmente bajo adición de agentes lubricantes como estearatos de magnesio o de calcio o bien 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 arabiga, talco y/o bióxido de titanio o bien, con una laca disuelta en un disolvente orgánico volátil o en mezclas de disolventes. A estos recubrimientos se pueden agregar colorantes, por ejemplo, para distinguir las distintas dosis de sustancia activa.
- 5.
- 10.

- Como formas unitarias de dosificación para la aplicación rectal, entran en consideración, por ejemplo, supositorios que consisten en la combinación de una amida de 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.
- 15.
- 20.

- 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 a 10%, eventualmente, junto con agentes estabili-
- 25.



336 149

zantes 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 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.

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 centígrados.



336 149

EJEMPLO 1

- 2,27 g (0,02 moles) de 2-amino-5-cloropiridina y 2,22 g (0,022 moles) de trietilamina, se disuelven en 100 cc de benceno. Bajo agitación y refrigeración con agua helada,
5. se añaden gota a gota 6 g (0,02 moles) de cloruro de oleilo, disueltos en 30 cc de benceno, en el espacio de 10 minutos y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El clorhidrato de trietilamina precipitado se filtra a la trompa y se lava con benceno caliente. Lo
10. filtrado se concentra después de añadir un estabilizador [0,5 % de galato dodecílico, 0,5 % de [D,L]-alfa-tocoferol] y el producto bruto (7,8 g) se disuelve en éter de petróleo de bajo punto de ebullición (40 - 60°) y se cromatografía en 300g de óxido de aluminio (grado
15. III según Brockmann). Las fracciones eluidas con éter de petróleo (40-60°), éter de petróleo-benceno y benceno se analizan por cromatografía en capa delgada. (Según Stahl, silicagel G, medio de circulación: acetona - hexano 1:4, revelado: ácido fosfomolibdico al 20% en alcohol, valor
20. Rf de la N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida: 0,7).

Las fracciones que contienen N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida pura se reúnen y concentran, punto de fusión 43°.

Se reúnen las fracciones que contienen el producto impurificado, se concentran y se cromatografían de nuevo



336149

(en 150 g de óxido de aluminio). Como ha sido descrito ya, las fracciones que contienen la N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida, <sup>pura</sup> se identifican, se reúnen y se concentran.

La purificación cromatográfica puede ser sustituida, también, por repetidas recristalizaciones en metanol.

De un modo análogo pueden prepararse, por ejemplo;

- a) la N-(5-metil-2-piridil)-oleamida, punto de fusión 18°;
- b) la N-(4-metil-2-piridil)-oleamida,  $n_D^{25} = 1,5155$ ;
- c) la N-(5-bromo-2-piridil)-oleamida, punto de fusión 48°;
- 10. d) la N-(5-yodo-2-piridil)-oleamida, punto de fusión 57°.

Para la transformación en clorhidrato se disuelven 0,48 g (0,001 moles del compuesto citado últimamente, N-(5-yodo-2-piridil)-oleamida en 10 cc de metanol y se mezclan con 12 cc de solución clorhídrica etérea 1n. La mezcla reaccionante se evapora a sequedad y el clorhidrato de N-(5-yodo-2-piridil)-oleamida recristaliza en metanol. Punto de fusión 145°.

- e) la N-(5-cloro-2-piridil)-N-metil-oleamida,  $n_D^{25} : 1,5099$ ;
- f) la N-(5-metoxicarbonil-2-piridil)-oleamida, punto de fusión 67°;
- 20. g) la N-(6-aliloxi-3-piridil)-oleamida, punto de fusión 51°;

27 ENE.



336 149

- h) la N-(6-acetilamino-3-piridil)-oleamida, punto de fusión 132°;
- i) la N-(6-propoxi-2-piridil)-oleamida, punto de fusión 44°;
- j) la N-(5-aliltio-3-piridil)-oleamida, punto de fusión 37°;
- k) la N-(6-butiltio-3-piridil)-oleamida, punto de fusión 32°;

5. EJEMPLO 2

- 7,7 g (0,05 moles ) de 6-acetamido-3- aminopiridina se disuelven en 20 cc de piridina. Agitando y enfriando con agua y hielo se añaden gota a gota , en 10 minutos, 13,7 g (0,05 moles) de cloruro de exadecanoilo, disueltos en
- 10. 40 cc de acetato de etilo, agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla reaccionante se vierte sobre 200 cc de agua helada y se extrae tres veces con 100 cc cada vez, de acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo reunidas se lavan con agua hasta neutralidad, se secan con sulfato sódico y se evaporan a sequedad. El residuo recristaliza en metanol, con lo cual se
  - 15. obtiene la N-(6-acetamido-3-piridil)-exadecanamida, de punto de fusión 162°.

En forma análoga se obtienen, por ejemplo:

- 20. a) la N-(6-acetamido-3-piridil)-octadecanamida, punto de fusión 161°.



336 149

- b) la N-(6-acetamido-3-piridil)-docosanamida, punto de fusión 153°.
- c) la N-(5-metil-2-piridil)-octadenamida, punto de fusión 74°;
5. d) la N-(5-metil-2-piridil)-eicosanamida, punto de fusión 84°;
- e) la N-(5-cloro-2-piridil)-exadecanamida, punto de fusión 94°;
- f) la N-(5-cloro-2-piridil)-octadecanamida, punto de fusión 94°;
10. Clorhidrato, punto de fusión 158° (preparado análogamente al ejemplo 1 d)
- g) la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-octadecanamida, punto de fusión 85°;
15. h) la N-(5-metil-2-piridil)-2-butil-tetradecanamida, (clorhidrato de punto de fusión 76°).
- i) la N-(6-propoxi-2-piridil)-octadecanamida, punto de fusión 87°;
- j) la N-(metil-N-(5-metil-2-piridil)-octadecanamida, punto de fusión 57°;
- 20.

27 ENE.



336149

- k) la N-(4-metil-2-piridil)-estearamida, punto de fusión 62°;
- l) la N-(5-metil-2-piridil)-exadecanoilamida, punto de fusión 78°.

EJEMPLO 3

- 5. 10,8 g (0,01 moles) de 6-amino-3-picolina se disuelven en 50 cc de acetato de etilo. Agitando y enfriando con agua helada, se agregan gota a gota, en 10 minutos, 15,1 g (0,05 moles) de cloruro de octadecanoilo disueltos en 20 cc de acetato de etilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla en reacción se acaba en el ejemplo 2 el producto de la reacción se purifica la N-(5-metil-2-piridil)-octadecanamida funde a 74°.
- 10.

EJEMPLO 4

- 15. 8,4 g (0,03 moles) de ácido oléico y 3,03 g (0,03 moles) de trietilamina se disuelven en 100 cc de tetrahydrofurano y se enfría la solución a -15°. Bajo agitación, se añaden gota a gota, 3,25 g (0,03 moles) del éster etílico del ácido cloroformico disueltos en 20 cc de tetrahydrofurano, procurando que la temperatura no sobrepasa los
- 20. -10°. Después de agitar durante 15 minutos a -10°, a la solución obtenida del anhídrido del ácido oléico mezclado con el éster monoetilcarboxílico, se le añade una solución



336 149 - 27 ENE. 1961

- de 3,24 g (0,03 moles) de 6-amino-3-picolina en 20 cc de tetrahydrofurano de  $-8^{\circ}$  hasta  $-12^{\circ}$ . La mezcla se agita durante 1 hora a  $-10^{\circ}$ , y eliminando la refrigeración, 12 horas más a temperatura ambiente. El clorhidrato de trietilamina precipitado se filtra a la trompa y se lava con benceno caliente. Análogamente al ejemplo 1, el producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna. La N-(5-metil-2-piridil)-oleamida funde a  $18^{\circ}$ .
- 5.

EJEMPLO 5

10. 11,2 g (0,04 moles) de ácido oléico y 4,2 g (0,04 moles) de 2-amino-4-picolina se disuelven en 100 cc de tetrahydrofurano. A  $-10^{\circ}$  y agitando, se agrega gota a gota una solución de 8,24 g (0,04 moles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 50 cc de tetrahydrofurano. Después de
15. agitar durante 1 hora a  $-10^{\circ}$  y durante 4 horas a temperatura ambiente, la N,N'-diciclohexilurea precipitada se filtra a la trompa, se lava con tetrahydrofurano y el filtrado se concentra. Como en el ejemplo 1, el producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna, con lo cual
20. se obtiene la N-(4-metil-2-piridil)-oleamida oleosa,  $n_D^{25}$  1,5155.



336149

EJEMPLO.6

3,08 g (0,01 moles) de éster etílico del ácido oléico se calientan a 200° con 1,28 g (0,01 moles) de 2-amino-5-cloro-piridina en corriente de nitrógeno y fuerte agitación durante 2 horas. Una vez enfriado, el producto bruto, como en el ejemplo 1, se purifica por cromatografía en columna. El producto es idéntico a la N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida preparada según el ejemplo 1. Punto de fusión 43°.

EJEMPLO 7

10. a) A una solución de 11,2 g (0,04 moles) de ácido oléico y 5,6 g (0,04 moles) de p-nitrofenol en 100 cc de tetrahidrofurano se añade gota a gota a -10°, agitando, una solución de 8,24 g (0,04 moles) de N,N'-díciclohexil-carbodiimida en 50 cc de tetrahidrofurano. Después de agitar 15. hora a -10° y 4 horas a temperatura ambiente, se filtra a la trompa la N,N'-díciclohexilurea, se lava con tetrahidrofurano y se evapora. El éter p-nitrofenílico del ácido oléico obtenido funde a 37°.
20. b) 4,01 g (0,01 moles) de éster p-nitrofenílico del ácido oléico se dejan en contacto durante 3 días con 10,8 g (0,1 moles) de 6-amino-2-picolina en 50 cc de cloroformo. Después de evaporar el disolvente, el producto

27 ENE 1954



336149

bruto se purifica como en el ejemplo 1, por cromatografía en columna. El producto es idéntico a la N-(5-metil-2-piridil)-oleamida preparada según el ejemplo 1).

EJEMPLO 8

5. 5,4 g (0,05 moles) de o-amino-3-picolina se disuelven en 100 cc de dimetilformamida y 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina. Se añaden gota a gota en 10 minutos, agitando y enfriando con agua y hielo, 5,45 g (0,05 moles) de cloruro de trimetilsililo disueltos en 30 cc
10. de dimetilformamida y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 2 horas. A la solución así obtenida de la 6-dimetilsililamino-3-picolina se añaden gota a gota, agitando y enfriando con agua y hielo, 5,55 g (0,055 moles) de trietilamina y, a continuación 15,0 g (0,05 moles)
15. de cloruro de oleilo, disueltos en 30 cc de dimetilformamida y la mezcla se agita durante 2 horas más. La mezcla reaccionante se vierte sobre 800 cc de agua helada, se separa el aceite formado y se seca al alto vacío (4 horas a 40°). Luego se disuelve el aceite en 100 cc de éter de
20. petróleo y se cromatografía en 300 g de óxido de aluminio (fase activa III según Brockmann). Las fracciones eluidas con éter de petróleo-benceno y benceno, son analizadas mediante cromatografía en capa delgada (según Sthal, Silicagel G, agente de circulación; cloroformo - metanol 20:1,



# 336149

revelado: ácido fosfomolibdico al 20% en etanol). Las fracciones conteniendo la N-(5-metil-2-piridil)-oleamida, se reunen y concentran (véase ejemplo 1).

## EJEMPLO 9

5. 2,82 g (0,01 moles) de ácido oléico disueltos en 25 cc de tetrahidrofurano anhidro se tratan, a temperatura ambiente, con 162 g (0,01 moles) de 1,1'-carbonildiimidazol.

Terminada el desprendimiento de anhídrido carbónico a la solución resultante del 1-oleil-imidazol se le añaden 1,29 g (0,01 moles) de 2-amino-5-cloropiridina disuelta en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla reaccionante se calienta aún 10 minutos con refrigerante de reflujo. El residuo obtenido, después de evaporar el tetrahidrofurano, se fija con 50 cc de éter y se extrae tres veces con 50 cc de agua, cada vez, La solución etérea se concentra y la N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida se purifica, como en el ejemplo 1, por cromatografía sobre columna, Punto de fusión 40°.

27 ENE.



336149

EJEMPLO 10.

2,81 g (0,01 moles) de ácido oléico disueltos en 25 cc de tetrahidrofurano anhidro se tratan, a temperatura ambiente, con 1,62 g (0,01 moles) de 1,1'-carbonildiimidazol.

5.

Terminando el desprendimiento de anhídrido carbónico, a la solución resultante del 1-oleil-imidazol se le añaden 1,29 g (0,01 moles) de 2-amino-5-cloropiridina disueltos en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla reaccionante se calienta aún 10 minutos con refrigerante de

10.

reflujo. El residuo obtenido, después de evaporar el tetrahidrofurano, se fija con 50 cc de éter y se extrae tres veces con 50 cc de agua, cada vez. La solución etérea se concentra y la N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida se purifica, como en el ejemplo 1, por cromatografía sobre columna. Punto de fusión 40°.

15.

EJEMPLO 10

2,81 g (0,01 moles) de oleamida se calientan a 220° durante 2 horas, agitando y en corriente de nitrógeno, con 1,75 g (0,01 moles) de 2-amino-5-bromopiridina. Después de enfriar, la N-(5-bromo-2-piridil)-oleamida se purifica, como en el ejemplo 1, por cromatografía, sobre columna. Punto de fusión 48°.

20.

27 ENE 19



# 336 149

EJEMPLO 11.

- a) En 50 cc de cloroformo se disuelve 1,28 g (0,01 moles) de 2-amino-5-cloropiridina y 1,1 g (0,011 moles) de trietilamina. Bajo agitación y enfriamiento con agua helada se añaden gota a gota, en 10 minutos, 6,18 g (0,01 moles) de cloruro de 9,10-dibromo-octadecanoilo disueltos en 35 cc de cloroformo y la mezcla se agita durante 2 horas más a temperatura ambiente: La solución clorofórmica se lava tres veces con agua, se evapora hasta sequedad y la N-(5-cloro-2-piridil)-9,10-dibromo-octadecanamida recristaliza en metanol. Punto de fusión 72°.
- b) 0,690 g (0,001 moles) de N-(5-cloro-2-piridil)-9,10-dibromo-octadecanamida, se disuelven en 5 cc de etanol absoluto. En atmósfera de nitrógeno se agregan 0,9 g de polvo de zinc activado y la mezcla se calienta a ebullición bajo refrigerante de reflujo durante 1 hora. Después de enfriar se separa el zinc por filtración, se lava con 100 cc de éter exento de peróxido, se agita lo filtrado 4 veces con 100 cc de agua, cada vez, se seca la capa orgánica sobre sulfato sódico, se concentra y la N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida recristaliza en metanol. Punto de fusión 44°.



336 149

EJEMPLO 12

3,93 g (0,01 moles) de N-(5-cloro-piridil)-oleamida se disuelven en 30 cc de cloroformo. Agitando y enfriando con solución de sal común -hielo, se adicionan 1,6 g (0,01 moles) de bromo, gota a gota durante 1 hora y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas más. La solución clorofórmica se evapora a sequedad (a 30°) y la N-(5-cloro-2-piridil)-9,10-dibromo-octadecamida recristaliza en metanol. Punto de fusión 72°.

10. La eliminación del bromo para obtener la N-(5-cloro-2-piridil)-oleamida se efectúa conforme al ejemplo 11b.

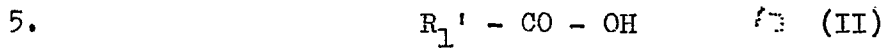




336 149

$R_3$  significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

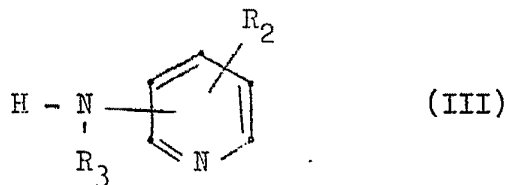
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un ácido de la fórmula general II,



en la que

$R_1' - CO -$  tiene la significación de  $R_1 - CO -$ , un derivado funcional, apto para reacción, de uno de tales ácidos o un producto saturado de bromo-adición o un derivado funcional apto para reacción, se hace reaccionar con una aminopiridina sustituida en el núcleo o alquilaminopiridina sustituida en el núcleo, de la fórmula general III,

15.



en la que

20.  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación arriba indicada, o con un derivado funcional de las mismas, apto para reacción, y en caso deseado se adiciona bromo en una alquenamida obte-

27 EN



336 149

nida de la fórmula general I, se purifica el producto de adición mediante cristalización u otro procedimiento usual y a continuación se desbroma, y/o en caso deseado un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico .

5.

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

Según se describen y reivindican en la presente memoria descriptiva que consta de 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 27 Enero 1967

p.a.

SAIME ISERN

D. D.

Firmado: LUIS REY PADILLA