

CASE 4-2336⁺



336150

336150

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

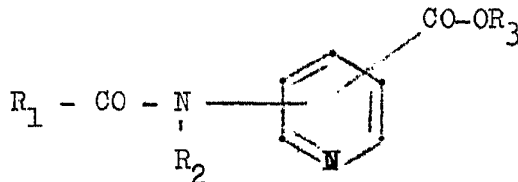
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE
ACIDOS CARBOXILICOS ALIFATICOS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY A.-G., residente en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de nuevas amidas de ácidos carboxílicos
alifáticos, a estas amidas como materias nuevas, así como
a los medicamentos que las contienen y su utilización.

5. Las amidas de la fórmula general I





= 2 =

336150

en la que

R_1 -CO- significa el radical acílico de un ácido alifático, alquénico o alcapoliénico con 6-22 átomos de carbono,

5. R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior 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 significativo eficaz es notable, para la máxima dosis tolerada.
15. 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, virus Columbia SK, y virus ill Louping (virus de encefalitis de oveja) y la
20. acción inhibitoria de tumores en experiencias sobre animales, por aplicación subcutánea y oral en el carcinoma trasplantado de Ehrlich, en el sarcoma inducido del metilcolantreno, carcinoma de piel del dimetilbenzoantraceno y en tumores espontáneos del ratón, así como en el sarcoma trans-



= 3 =

336150

plantado de Yoshida y en el carcinoma de mama inducido de dimetilbenzoantraceno en la rata. Las pruebas sobre animales caracterizan a los compuestos de fórmula general I como apropiados para el tratamiento de las enfermedades de virus, por ejemplo herpes simples, 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, por ejemplo, el radical acílico de un ácido alcánico,
10. como el ácido estánico, el ácido eptánico, el ácido octánico,
el ácido nonánico, el decánico, el ácido undecánico, el
ácido dodecánico, el ácido tridecánico, el ácido tetradecánico,
el ácido pentadecánico, el ácido palmítico, el ácido heptadecánico,
el ácido esteárico, el ácido nonadecánico,
15. el ácido eicosánico(ácido araquidínico), el ácido enecosánico,
el ácido docosánico (ácido behénico), el ácido 2-
etil-butírico, el 3,3-dimetil-butírico, el ácido 2-
etil-pentánico, el ácido 2-
etil-4-metil-pentánico, el ácido 2-
etil-hexánico, el ácido 2,2-di-
etil-butírico, el ácido 3,3-
20. -5-trimetil-butírico, el ácido 3,5,5-trimetil-hexánico,
el ácido 2-n-butyl-hexánico, el ácido 2-
etil-decánico, el ácido 2-
etil-dodecánico, el ácido 2-
metil-tetradecánico, el ácido 2-
etil-tetradecánico, el ácido 2-
metil-hexadecánico, el ácido 2-
etil-octadecánico, el ácido 2-
metil-eicosánico, además por ejemplo el radical acílico de un
25. ácido alquénico, como el ácido 2-octénico, el ácido 2-
nonénico, el ácido 2-decénico, el ácido 2-undecénico, el



= 4 =

336 150

- ácido 10-undecénico, el ácido 2-dodecénico, el ácido 2-triecénico, el ácido 2-tetradecénico, el ácido cis-9-hexadecénico (ácido palmitolítico), el ácido cis-9-heptadecénico, el ácido oleico, el ácido eláirico, el ácido cis-6-
5. -octadecénico, el ácido cis-8-octadecénico, el ácido cis-7-octadecénico, el ácido cis-11-octadecénico, el ácido 2-nonadecénico el ácido cis-13-docosénico (ácido erutico), el ácido trans-13-docosénico (ácido brasídico) el ácido 2-etil-2-hexénico, el ácido 3-metil-2-nonénico, el ácido
10. 3-metil-2-undecénico, el ácido 3-metil-2-tridecénico, el ácido 2-alil-dodecénico, el ácido 2-alil-tridecénico, el ácido 2-alil-tetradecénico, y el ácido 2-(n-heptil)-12-tridecénico, o el radical acílico de un ácido alcapolic-
15. rico, como el ácido sórbico, el ácido 2,4,6,8-decatetraénico, el ácido linólico, el ácido alfa-linolénico, el ácido 7,9-octadecadiénico, el ácido arakidínico, el ácido 2-alil-4-penténico o el ácido 2-(1-metil-alil)-4-penténico.

20. Como radicales alquílicos inferiores R_2 y R_3 son, por ejemplo, el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico o isobutílico.

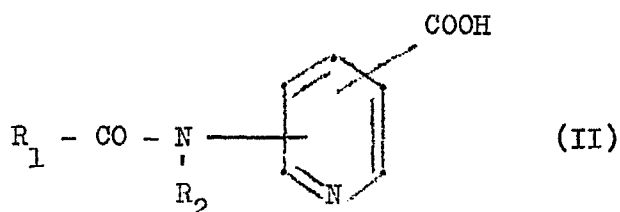
Bajo la fórmula general I son de comprender asimismo aductos de urea de los compuestos de la fórmula general I.



= 5 =

336150

Las nuevas amidas de la fórmula general I se preparan al esterificar en los medios usuales un compuesto de la fórmula general II



en la que

R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

10. Esta esterificación se efectúa, por ejemplo, mediante reacción con diazoalcanos, en especial diazometano, o con alcoholes inferiores en presencia de una carbodiimida, en especial dicitclohexilcarbodiimida. Además, puede hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula general II primero con carbonil-1,1'-didimidazol para formar la N-[(1-imidazolcarbonil)-piridil]-amida correspondiente y por último hacerse reaccionar con alcoholes inferiores. Además se obtiene mediante tratamiento con los compuestos de la fórmula general II con cloruro oxalílico en caliente las N-(clorocarbonil-piridil)-amidas correspondientes, que se
- 15.
- 20.

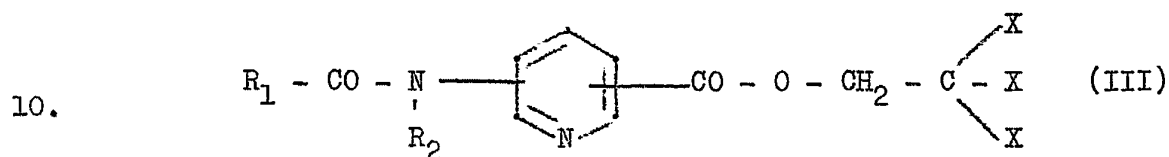


= 6 =

336150

hacen reaccionar eventualmente con alcoholes inferiores para llegar a la N-(alcoxicarbonil-piridil)-amidas correspondientes.

5. Los materiales de partida de la fórmula general II se preparan al hacer actuar eventualmente ácido orgánico conteniendo agua sobre compuestos de la fórmula general III



en la que

X significa un átomo de halógeno, y

15. R_1 -CO- y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

20. Por ejemplo se disuelve el compuesto de la fórmula general III en ácido acético o ácido fórmico con escaso contenido de agua, se adiciona polvo de cinc y la suspensión se agita a temperatura ambiente o temperatura moderadamente elevada y de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno.



= 7 =

336150

- En los materiales de partida de la fórmula general III, X es de preferencia cloro, pero también puede ser por ejemplo, bromo o fluor. Los materiales de partida se preparan partiendo de ácidos amino-piridil-carboxílicos o
5. ácidos alquilamino-piridilcarboxílicos inferiores, como por ejemplo, el ácido conocido 6-amino-nicotínico, el ácido 2-amino-nicotínico, el ácido 4-amino-nicotínico, el ácido 3-amino-picolínico, el ácido 2-amino-isonicotínico, y el ácido 3-amino-isonicotínico. Estos ácidos se
 10. esterifican en forma usual, por ejemplo en presencia de ácido sulfúrico concentrado, con 2,2,2-trihalogenoetanol, en especial con 2,2,2-dicloroetanol. La introducción del radical R_1-CO- en el éster dihalogeno etílico del ácido aminopiridincarboxílico así obtenido o el éster triha-
 15. lógeno etílico del ácido alquilaminopiridincarboxílico puede efectuarse asimismo según métodos usuales. Por ejemplo se deja reaccionar el producto intermedio citado con el cloruro o bromuro del ácido alcánico, ácido alquílico o ácido alcapoliónico correspondiente en piridina y a tempe-
 20. raturas entre unos 0 y 50°.

- 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, ácido
25. clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fos-



336150

- fórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido funárico, ácido malci-
co, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido
5. benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido man-
dólico.

- La transformación de compuestos de la fórmula general I en los ya citados aductos de urea, se realiza, por ejem-
plo, por mezcla de un compuesto de la fórmula general I
10. con una solución de urea en metanol y separación del aduc-
to precipitado.

- Las dosis diarias de amidas correspondientes a la fór-
mula general I o de sus sales adecuadas para el trata-
miento de enfermedades viricas y de neoplasias, oscilan
15. (para los adultos de peso normal), entre 100 y 300 mg y
dentro de esta zona, en general más reducidas para apli-
cación parenteral que para aplicación oral. Las citadas
dosis diarias se administran, de preferencia, en formas
de dosificación unitarias con 50 a 500 mg de sustancia ac-
20. riva, aunque también pueden emplearse formas de aplica-
ción de dosificado no individual como jarabes, pulveri-
zadores, aerosoles, polvos y pomadas.



= 9 =

336 150

- 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 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 fécula de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados celulósicos o gelatina, eventualmente bajo adición de agentes lubricantes como estearatos de magnesio o de calcio o bien polietilenglicoles de peso molecular apropiado 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 arábiga, 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.
 - 15.
 - 20.

- 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 gela-
- 25.



= 10 =

336150

tina que contiene una combinación de sustancia activa o una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles de adecuado peso molecular.

5. 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 estabilizantes apropiados y sustancias "tampón" en solución acuosa.
10. 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.
- 15.

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 invención.

20. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

a) A una solución de 4,0 g (0,01 moles) de N-(5-carboxi-2-piridil)-linolamida (véase b)) en 20 cc de cloroformo se adiciona a gotas 15 cc de solución de diazometano



336150

etérico ln. La mezcla reaccional se deja reposar a 23º durante 2 horas, a continuación se concentra a 43º bajo vacío (12,5 torr), y la N-(5-metoxycarbonil-2-piridil)-linolamida que permanece, recristalizada en metanol, punto de fusión

5. 61º.

Utilizando diazometano, se prepara análogamente, la N-(5-metoxycarbonil-2-piridil)-oleamida, punto de fusión 67º.

Utilizando la dosis equimolar de diazooctano, se preparan, según la forma de trabajar precedente, las N-(etoxi-

10.

-carbonil-piridil)-amidas siguientes:

la N-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-linolamida, punto de fusión 39º

15.

la N-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-10-undecanamida, punto de fusión 74º

la N-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-tetradecanamida, punto de fusión 79º

20.

la N-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-N-metil-linolamida,

la N-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-octadecanamida, punto de fusión 85º,

la N-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-3,5,5-trimetil-hexanamida, punto de fusión 82º,



= 12 =

336150

la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-sorbinamida, punto de fusión 162° y

la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-docosanamida.

5. b) La N-(5-carboxi-2-piridil)-linolamida requerida para a), como materia de partida, se prepara, por ejemplo, como sigue:

10. 5,3 g (0,01 moles) de N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-linolamida bruta (véase c)) se disuelve en 30 cc de ácido acético glacial y 2 cc de agua y se agita a 24° en atmósfera de nitrógeno, durante 12 horas, con 5 g de polvo de zinc. La mezcla reaccional se diluye con 150 cc de cloroformo, el zinc se separa por filtración, el filtrado se lava tres veces con 100 cc de agua, cada vez, luego se seca con 10 g de sulfato sódico exento de agua y se concentra a 45° bajo vacío (11 torr). La N-(5-carboxi-2-piridil)-linolamida que permanece, recristaliza en metanol, punto de fusión 179°, con descomposición por encima de 165°.
- 15.

En forma análoga se preparan por ejemplo, los ácidos siguientes y se utilizan directamente como producto bruto para la reacción según la invención:



336150

- la N-(5-carboxi-2-piridil)-octadecanamida,
la N-(5-carboxi-2-piridil)-oleamida,
la N-(5-carboxi-2-piridil)-10-undecenamida,
la N-(5-carboxi-2-piridil)-tetradecanamida,
5. la N-(5-carboxi-2-piridil)-sorbinamida,
la N-(5-carboxi-2-piridil)-N-metil-linolamida,
la N-(5-carboxi-2-piridil)-3,5,5-trimetil-hexanamida y
la N-(5-carboxi-2-piridil)-docosanamida.
- c) El éster tricloroetílico requerido para b) como
10. materia de partida se prepara, como sigue:
- 1,41 g (0,01 moles) de ácido 6-amino-nicotínico se
disuelven en una mezcla de 15 cc de 2,2,2-tricloroetanol y
3 cc de ácido sulfúrico concentrado y la solución se agita
a 140° durante una hora. Tras el enfriado se filtra el
15. sulfato del éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido 6-
-amino-nicotínico y se introduce en 10 cc de lejía
de sosa concentrada, enfriada a 0°. La solución al-
calina se extrae tres veces con 100 cc de cloroformo ca-
da vez. Las soluciones de cloroformo reunidas se lavan
20. hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico,
y se concentra a 40° bajo vacío (11 torr). El éster
2,2,2-tricloroetílico del ácido 6-amino-nicotínico que
permanece recristaliza en acetona-hexano, punto de fu-
sión 99°.



336150

- d) 2,69 g (0,01 moles) del éster 2,2,2-tricloro-
-etilico del ácido 6-amino-nicotínico se disuelven en
piridina. Agitando y enfriando (agua helada) se adicionan
a gotas 3 g (0,01 moles) de cloruro de linoleilo y la mez-
5. cla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. El
clorhidrato de piridina precipitado se filtra por succión
y la piridina se evapora a 45° bajo vacío (11 torr), con
lo que permanece la N-[5-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-
-2-piridil]-linolamida.
10. Se preparan análogamente, por ejemplo
- la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-oleamida,
la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-10-undo-
cenamida,
la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-tetrade-
15. canamida,
la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-N-metil-
-linolamida,
la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-octadeca-
namida,
20. la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-3,5,5-
-trimetil-hexanamida,
la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-sorbina-
mida, y
la N-[5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-piridil]-docosana-
25. mida.



= 15 =

336 150

EJEMPLO 2.

- 4,0 g (0,01 moles) de N-(5-carboxi-2-piridil)-linolamida (preparación, véase ejemplo 1b) y 0,5 cc (0,01 moles) de etanol se disuelven en 50 cc de cloroformo. A -10° agitando, se adiciona a gotas una solución de 2,06 g (0,01 moles) de N,N'-díciclohexil-carbodíimida en 20 cc de cloroformo. Después de una hora de agitación a -10° y 4 horas a temperatura ambiente, se filtra por succión la N,N'-díciclohexilurea precipitada, se lava con cloroformo y lo filtrado se concentra a 45° y a 11 torr., en el evaporador por rotación. El residuo, la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-linolamida recristaliza en metanol, punto de fusión 39° .

EJEMPLO 3.

- 0,4 g (0,001 moles) de N-(carboxi-2-piridil)-linolamida (preparación, véase ejemplo 1b)) se disuelven en 20 cc de cloroformo. A -5° se adiciona a gotas, agitando, una solución de 0,26 g (0,002 moles) de cloruro oxálico en 5 cc de cloroformo. Después de una hora de agitación a 0° y 8 horas a temperatura ambiente, se concentra la solución a 11 torr. y 20° en el evaporador de rotación. Las últimas trazas de cloruro oxálico excedente se eliminan mediante 3 evaporaciones con 30 cc de cloroformo cada vez.



336150

El residuo se disuelve en 20 cc de cloroformo. Se adiciona a gotas a 0°, una solución de 3 cc de piridina y 2 cc de etanol. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccional con 50 cc de cloroformo y se lava 3 veces con 30 cc de agua, cada vez. La solución clorofórmica se concentra a 11 torr y 40° en el evaporador rotativo y la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-linolamida recristaliza en etanol.

10. EJEMPLO 4.

4,0 g (0,01 moles de N-(5-carboxi-2-piridil)-linolamida (preparación véase ejemplo 1b)), disueltos en 50 cc de cloroformo, se tratan a temperatura ambiente con 1,62 g (0,01 moles) de carbonil-1,1'-imidazol.

15. Tras finalizar el desarrollo de anhídrido carbónico se adicionan 0,5 cc (0,11 moles) de etanol y la mezcla reaccional se calienta todavía durante 10 minutos a reflujo.

20. Tras el enfriado, se diluye la mezcla reaccional con 100 cc de cloroformo y se extrae tres veces con 50 cc de agua, cada vez. La solución clorofórmica se concentra y la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-linolamida recristaliza en metanol, punto de fusión 39°.



= 17 =

336 150

EJEMPLO 5.

Análogamente al procedimiento descrito en los ejemplos 2, 3 y 4, también se pueden preparar los compuestos siguientes:

5. la N-(5-metoxicarbonil-2-piridil)-linolamida, punto de fusión 61º,
la N-(5-metoxicarbonil-2-piridil)-oleamida, punto de fusión 67º,
10. la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-10-undecenamida, punto de fusión 74º,
la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-tetradecanamida, punto de fusión 79º,
la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-N-metil-linolamida,
15. la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-octadecanamida, punto de fusión 85º,
la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-3,5,5-trimetil-hexanamida, punto de fusión 82º,
la N-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-sorbinamida, punto de fusión 162º,
- 20.



= 18 =

336150

la N-(5-ctoxicarbonil-2-piridil)-docosanamida, y

la N-(5-isopropoxicarbonil-2-piridil)-linolamida,

n_D^{23} : 1,5170.

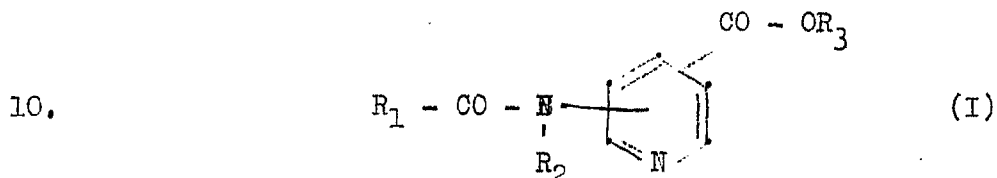


336 150

N O T A

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 1238/66 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

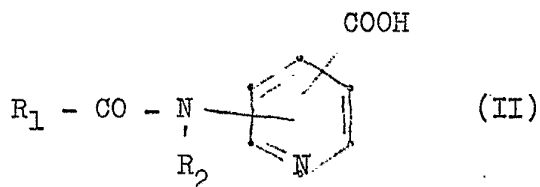
15. R_1 -CO- significa el radical acílico de un ácido alifático, de un ácido alquénico o de un ácido alcapoliénico con 6-22 átomos de carbono,
- R_2 significa hidrógeno o un radical alquílico
20. inferior y



336 150

R_3 significa un radical alquílico inferior,
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y
orgánicos, caracterizado porque se esterifica un
compuesto de la fórmula II,

5.



en la que

10. R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo
la fórmula I.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria

15. descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, a 27 de Enero de 1967.
p.a.

JAIMÉ ISERD
[Handwritten signature]
Firmado: **JOSÉ RODRÍGUEZ**