

7

P.- 34.909

D 50092 IVa/12p y
D 50093 IVa/12p



Memoria descriptiva

340336

para solicitar 1er. CERTIFICADO DE ADICION por : años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),
República Federal Alemana

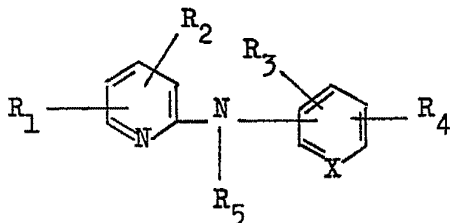
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 316.911, expedida el 10-11-1.965, por: "Un procedimiento para la preparación de compuestos de valor terapéutico"

21 JUN



En la patente principal Nº 316911 se describen compuestos farmacológicamente activos de la fórmula general:

5



I

10

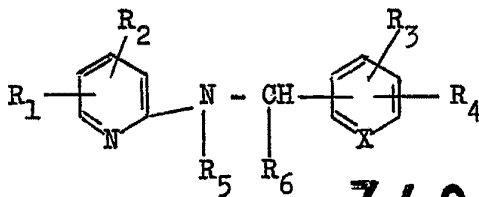
en la que X significa un átomo de nitrógeno o el grupo OH; R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son iguales o distintos y significan hidrógeno, halógeno, un grupo trifluorometilo, ciano, tiociano, alcoholo, mercapto, alcoholtio, hidroxilo, alcoxi, nitro, carboxi, carboetoxi, carbamino, carboxiamino, amino, alcoholamino, aciltio, aciloxi o un grupo acilamino eventualmente sustituido por un radical morfolino, derivándose los grupos acilo de monoésteres de ácido carbónico, de ácidos benzoicos preferiblemente sustituidos, o de ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos con 1 a 6 átomos de carbono, y R_5 es un átomo de hidrógeno o un radical acilo del tipo antes citado.

15

20

En el desarrollo ulterior del invento se encontró que los nuevos compuestos de la fórmula general

25



II

340336

30

31



sus sales, así como sus isómeros ópticamente activos poseen también valiosas propiedades farmacológicas. En la fórmula II, uno o varios de los radicales R_1 a R_4 significan grupos amino, que pueden estar acilados o alcoholados por radicales de bajo peso molecular, y aquellos de los radicales R_1 a R_4 que no representan grupos amino, significan átomos de hidrógeno o halógeno, grupos alcoholo de bajo peso molecular, trifluorometilo, ciano, tiocinao, mercapto, alcoholitio de bajo peso molecular, aciltio, hidroxio, alcoxi de bajo peso molecular, metilenodioxi, aciloxi, nitro, carboxi, carboalcoxi o carbamoilo, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo aralcoholo, y X representa un átomo de nitrógeno o el grupo CH, y los radicales acilo se derivan del ácido carbónico de la semimorfolida del ácido carbónico, de monoésteres de ácido carbónico, de ácidos benzoicos preferiblemente sustituidos y de ácidos piridino-carboxílicos, preferiblemente sustituidos, o de ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos de bajo peso molecular, saturados o insaturados, eventualmente sustituidos por un radical morfolino.

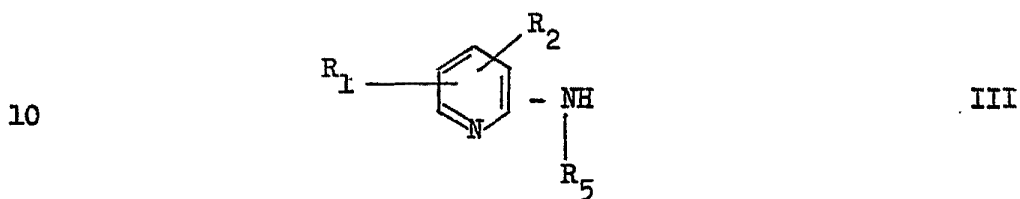
Los ácidos benzoicos y los ácidos piridino-carboxílicos antes citados pueden estar sustituidos una o varias veces. Aquí pueden presentarse los siguientes sustituyentes: átomos de halógeno, grupos hidroxio, trifluorometilo, alcoholo, alcoxi, metilenodioxi, aciloxi, amino, alcoholamino, acilamino, ciano, tiociano, nitro, mercapto, alcoholitio, aciltio, carboxi, carboetoxi y carbamino. También con estos sustituyentes son válidas las limitaciones y preferencias antes indicadas, en lo que se refiere a los grupos



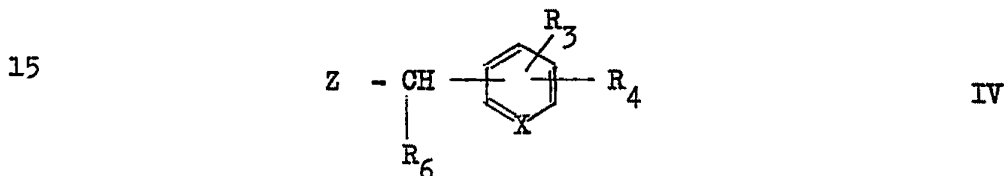
acilo y a los grupos alcoholo.

Los nuevos compuestos constituyen valiosas sustancias terapéuticas, que muestran especialmente buena actividad antiflogística y analgésica.

5 La preparación se verifica, de manera de por sí conocida, según el procedimiento de la patente principal, a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general

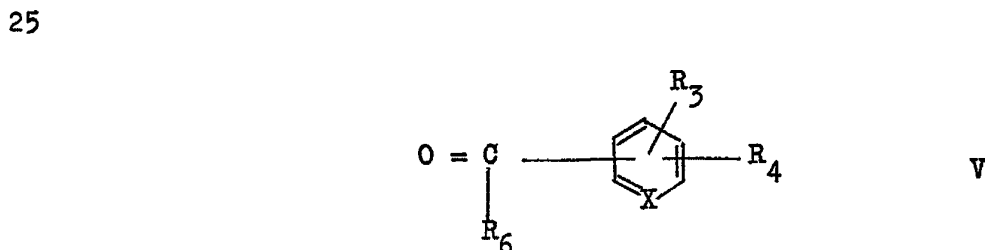


con un compuesto de fórmula general



20 en que Z puede significar un átomo de halógeno o el grupo -NHR₅ ó el grupo -OR₇, y en que R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo fenilo, con o sin disolvente, preferiblemente en presencia de un agente de condensación, a temperatura elevada, o

b) condensando, con reducción simultánea, un compuesto de fórmula general III con un compuesto de fórmula general



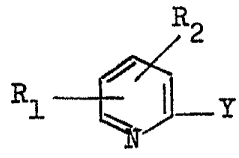
30

340336



o c) haciendo reaccionar, igual que en el apartado a), un compuesto de fórmula general

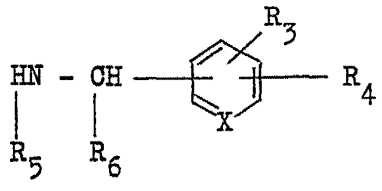
5



VI

en que Y significa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi de bajo peso molecular o fenoxi, o el grupo
 10 -SO₂-CH₃ o -SO₃W, y W representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino, con un compuesto de fórmula general

15



VII

con o sin disolvente, y acilando subsiguientemente, eventualmente de manera simultánea o uno detrás de otro, los grupos amino presentes, y/o haciendo reaccionar adicionalmente eventualmente uno o más de los sustituyentes funcionales según métodos conocidos, por alcoholación, acilación, saponificación o por reacción con amoníaco o una amina.
 Las bases así obtenidas pueden ser transformadas de manera de por sí conocida en sus sales. Las bases, que contienen átomos de carbono ópticamente activos, y que aparecen generalmente en forma de racematos, pueden ser hechos reaccionar de manera de por sí conocida con un ácido ópticamente activo y pueden ser desdoblados en los isómeros ópticamente activos por precipitación o por cristalización fraccionada.
 Sin embargo, también se pueden emplear, en calidad de materiales de partida, los isómeros ópticamente activos.

30



Se aconseja realizar tanto el procedimiento a) como el procedimiento c) a temperaturas entre 80 y 250°C, siendo necesarias, en el caso del procedimiento a), cuando Z significa un grupo hidroxilo, eventualmente también temperaturas más altas hasta de 400°C. El procedimiento d) se realiza convenientemente a temperaturas de 20 a 150°C.

Como disolventes para los procedimientos indicados se consideran por ejemplo: agua, alcoholes, benceno, tolueno, dioxano, dimetil-formamida, N-metil pirrolidona, dimetil sulfona, sulfolano, tetrametil-urea, etc.

Entre los agentes de condensación, que se consideran para los procedimientos a) y c), caso de que Z e Y signifiquen un átomo de halógeno, hay que indicar en primer lugar, por ejemplo, acetato de sodio, amida de sodio, carbonatos alcalinos y aminas terciarias. Cloruro de zinc, oxiclورو de fósforo, ácido paratolueno sulfónico, yodo y similares pueden encontrar aplicación por ejemplo como agentes de condensación para el procedimiento a), caso de que Z signifique el grupo NHR_5 ; cloruro de zinc, cloruro de calcio y fosfato de trietilo pueden encontrar aplicación, por ejemplo para los procedimientos a) y c), caso de que Z e Y signifiquen un grupo hidroxilo o el grupo R_7O .

Para el procedimiento c), caso de que Y signifique el grupo SO_3W , son apropiados como agentes de condensación, por ejemplo, cloruro de zinc o bronce de cobre.

La subsiguiente acilación de los grupos amino se pueden llevar a cabo, según los métodos conocidos, con los correspondientes cloruros de ácido, anhídridos de ácido o también los correspondientes ésteres.

Si en este caso el grupo amino que lleva el radical



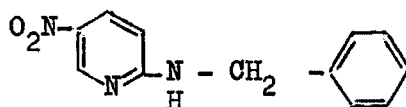
R_5 no debe ser acilado, se utilizan halogenuros de ácido o anhídridos de ácido a temperaturas por debajo de 60°C , preferiblemente de 0 a 30°C .

5 En presencia de varios grupos amino de la clase antes indicada - aquí está excluido el grupo amino que lleva el radical R_5 -, es posible una acilación parcial, utilizando sólo la cantidad de halogenuro de acilo suficiente para un grupo amino, transformándose en el clorhidrato el grupo amino no acilado.

10 La acilación del nitrógeno amino, que puede estar sustituido por el radical R_5 , se puede realizar también con halogenuros de ácido o anhídridos de ácido, manteniéndose aquí, sin embargo, temperaturas por encima de 60°C , preferiblemente entre 70 y 120°C . También se necesitan tiempos
15 de reacción más largos.

Ya que la amina libre es la mayor parte de las veces sensible al oxígeno, se trabaja convenientemente en una atmósfera de nitrógeno.

20 Ejemplo 1.- 2-bencilamino-5-nitro-piridina.



25 En 110 g de bencilamina se introducen, en porciones, bajo agitación y a 160°C , 80 g de 2-cloro-5-nitro piridina. Después de acabada la reacción exotérmica, se vierte sobre agua, se separa por succión del producto precipitado, y se
re cristaliza a partir de etanol. Punto de fusión $133-134^{\circ}\text{C}$.

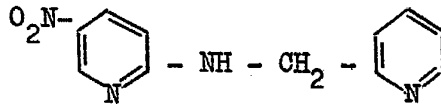
30 Rendimiento 100 g (82% de la teoría).

340336



Ejemplo 2.- 2-(2-picolil amino) 5-nitro piridina.

5

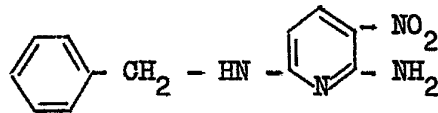


10

Una mezcla de 108 g (1 mol) de 2-picolil amina, 1,5 l de isopropanol, 158 g (1 mol) de 2-cloro-5-nitropiridina y 138 g de carbonato de potasio pulverizado, es calentada bajo reflujo durante 7 horas con agitación. Después de enfriar, se separa por succión del material sólido, y se libera por lavado reiterado con agua de las sales inorgánicas, y se seca. P. de f. = 156-157°C. Rendimiento 210 g (86,7% de la teoría).

15

Ejemplo 3.- 2-amino-3-nitro-6-bencilamino piridina.



20

A 90°C, se introducen, gradualmente bajo agitación, 69,6 g (0,4 moles) de 2-amino-3-nitro-6-cloro-piridina en 172 g (1,6 moles) de bencilamina, teniendo lugar una reacción exotérmica. Después de la introducción se sigue agitando durante 30 minutos adicionales a 100°C, se disuelve la mezcla de reacción en 1 l de acetona y se mezcla con agua hasta la formación de turbiedad. El compuesto que cristaliza es de pureza analítica: p. de f. 132°C, rendimiento 87 g (94% de la teoría).

25

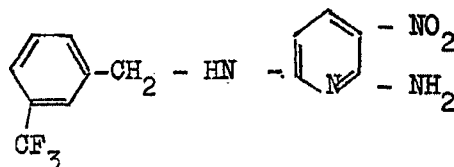
340336



24

Ejemplo 4.- 2-amino-3-nitro-6-(m-trifluorometil-bencilami-
no) piridina.

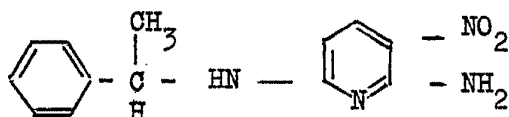
5



A una mezcla de 80 g (0,46 moles) de m-trifluorometilben-
 10 cilamina, 200 ml de n-propanol y 36,5 g de potasa pulveri-
 zada, se añaden a 90°C, bajo agitación y en porciones,
 80 g (0,46 moles) de 2-amino-3-nitro-6-cloropiridina. Des-
 pués de terminada la reacción exotérmica, se sigue agitan-
 do durante 30 minutos adicionales a 90°C. La mezcla es ver-
 15 tida en agua y después de algún reposo es separada por de-
 cantación de la sustancia precipitada. Esta es disuelta
 en benceno, la solución es secada, es filtrada, y el fil-
 trado es mezclado con bencina hasta la formación de turbie-
 dad. La sustancia amarilla que se separa por cristalización
 20 es filtrada con succión. P. de f. = 105-108°C. Rendimien-
 to 74 g (52% de la teoría).

Ejemplo 5.- d,l-2-amino-3-nitro-6-(1-fenil-etil-(1)-ami-
no)piridina.

25



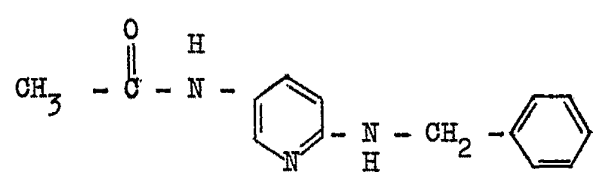
19.6.67.

340336
- 9 -



En 48 g (0,4 moles) de d,l-1-fenil-etilamina se introducen en porciones, a 90°C y bajo agitación, 17,3 g (0,1 moles) de 2-amino-3-nitro-6-cloro-piridina. Después de extinguirse la reacción exotérmica, se sigue calentando durante 10 minutos adicionales hasta 100°C, se añaden entonces 75 ml de ácido acético glacial y 200 ml de agua. El jarabe que se separa es recogido en éter, la solución etérea es lavada bien con agua y es secada. Por adición de ácido clorhídrico isopropanólico a la solución etérea se separa el clorhidrato cristalino. Este es filtrado con succión, es lavado en metanol-agua 1:1, y es mezclado con amoníaco acuoso. El aceite que precipita cristaliza al rascar. P. de f. 104-106°C. Rendimiento 21 g (81% de la teoría).

15 Ejemplo 6.- (x) 2-bencilamino-5-acetamino piridina.



20 (x) Los materiales de partida de los ejemplos 6 a 13 fueron preparados según uno de los procedimientos a) - c) indicados.

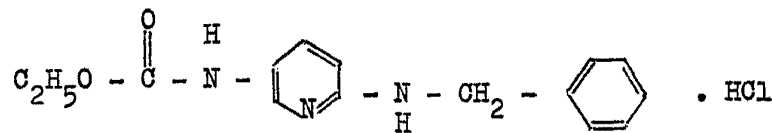
A una solución de 20 g de 2-bencil-amino-5-amino-piridina se añaden, gota a gota, 10 g de anhídrido de ácido acético y se mantiene la temperatura por debajo de 40°C. La solución, de la que se ha separado una parte del producto, es concentrada, el residuo es mezclado con éter, el producto sólido es filtrado con succión, es triturado con algo de solución de carbonato de sodio y es recristalizado a



partir de metanol. P. de f. 140-141°C. Rendimiento 13 g.

Ejemplo 7.- Clorhidrato de 2-bencilamino-5-carboetoxiamino-piridina.

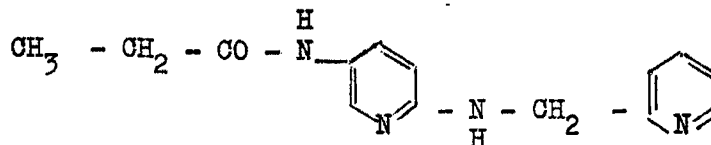
5



10 A una mezcla de 20 g de 2-bencilamino-5-amino-piridina,
8,5 ml de piridina y 100 ml de acetona, se añaden gota a
gota, 9,6 ml de éster etílico del ácido clorofórmico, y se
sigue agitando durante 30 minutos a la temperatura ambien-
te. La solución es concentrada, el residuo es disuelto en
15 benceno, la solución es agitada con agua, y la fase bencé-
nica es secada y concentrada. El residuo es disuelto en
metanol, es acidificado con ácido clorhídrico en isopropa-
nol y es clarificado sobre carbón mineral. El clorhidrato
que se separa por cristalización es filtrado con succión
20 y es recristalizado varias veces a partir de metanol y
éter. P. de f. 145-146°C, rendimiento 11 g.

Ejemplo 8.- 2-(2-picolil amino)-5-propionilamino-piridina.

25



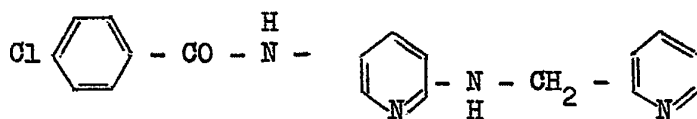
La preparación se verifica análogamente al ejemplo 7, uti-
30 lizando cloruro de propionilo y con la diferencia de que la



mezcla de reacción es tratada sólo después de un reposo de 6 horas. El producto es recristalizado, en forma de base, a partir de isopropanol. P. de f. 126-127°C, rendimiento 37% de la teoría.

5

Ejemplo 9.- 2-(2-picolilamino)5-p-clorobenzamino-piridina.

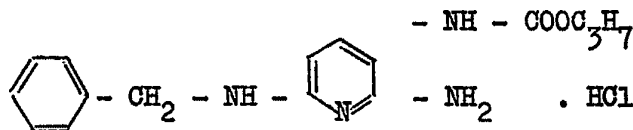


10

En una mezcla de 20 g (0,1 moles) de 2-(2-picolilamino)-5-amino piridina en 100 ml de acetona y 8 ml de piridina, se introducen gota a gota, a 30°C y bajo agitación, 17,5 g de cloruro de p-clorobenzoilo. Después de un reposo de 6 horas, se vierte en agua y se alcaliniza con hidróxido de sodio, precipitando el producto de reacción. Se filtra con succión y se recristaliza dos veces a partir de metanol. P. de f. 187°C; rendimiento 14,9 g (44% de la teoría).

15

20 Ejemplo 10.- Clorhidrato de 2-amino-3-carbopropoxiamino-6-bencilamino-piridina.



25

Se mezclan 25 g de 2,3 diamino-6-bencilamino-piridina (base) bruta en 200 ml de dioxano, con 25 ml de éster propílico del ácido clorofórmico, y se agita hasta la extinción de la reacción. El producto se separa por cristalización, se filtra con succión y se recristaliza a partir de etanol.

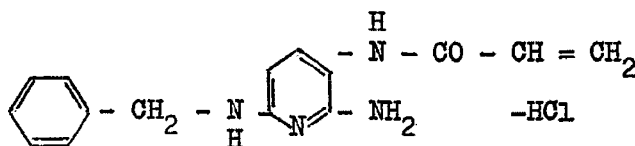
30



P. de f. 225-230°C, rendimiento 40 g.

Ejemplo 11.- Clorhidrato de 2-amino-3-acriloilamino-6-bencil amino-piridina.

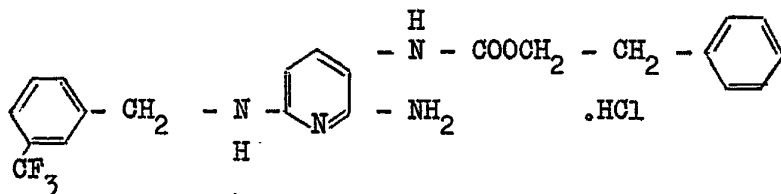
5



10 El compuesto es preparado y tratado de manera totalmente análoga al Ejemplo 10, utilizando 15 ml de cloruro de ácido acrílico. P. de f. 230-235°C, rendimiento 30 g.

Ejemplo 12.- Clorhidrato de 2-amino-3-carbofenetoxi amino-6-(m-trifluorometil-bencilamino)-piridina.

15



20

A 2,3-diamino-6-(m-trifluorometil-bencil)-piridina se añaden gota a gota, bajo agitación, 12 g de éster beta-fenético del ácido clorofórmico. Después de la extinción de la reacción, se añade gradualmente, bajo agitación, un poco de éter, y después bencina hasta la formación de turbiedad. El producto cristaliza despacio. Se filtra con succión y se recristaliza a partir de metanol/agua. P. de f. 150-160°C, rendimiento 30 g.

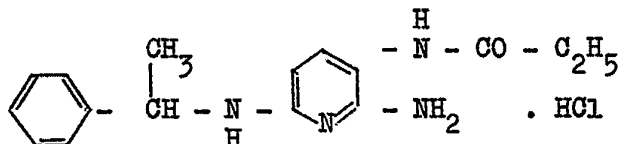
30

340336



Ejemplo 13.- Clorhidrato de d,l-2-amino-3-propionilamino-6- $\sqrt{1}$ -fenil-etil(1)-amino $\sqrt{7}$ -piridina.

5



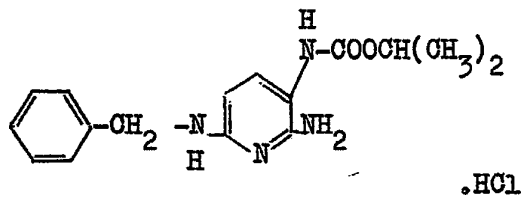
10

Se mezclan, con agitación, 20 g de d,l-2,3-diamino-6- $\sqrt{1}$ -fenil-etil-(1)-amino $\sqrt{7}$ piridina con 10 ml de cloruro de propionilo. El producto de reacción se separa por cristalización después de 10 minutos. Se filtra con succión después de reposar durante una hora y se recrystaliza a partir de poca agua. P. de f. 205-210°C, rendimiento 12 g (42% de la teoría).

15

Ejemplo 14.- Clorhidrato de N- $\sqrt{2}$ -amino-6-bencilamino piridil-(3) $\sqrt{7}$ -isopropil éster del ácido carbámico.

20



25

El compuesto es preparado y purificado análogamente al Ejemplo 10, utilizando 25 ml de éster isopropílico del ácido clorofórmico. Rendimiento 35 g, p. de f. 225-230°C (Descomposición).

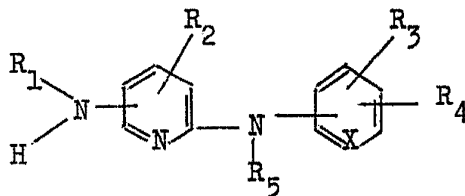
También se describen en la patente principal, compuestos farmacológicos de fórmula general

30

340336



5



I

en la que X significa un átomo de nitrógeno o el grupo
CH-, R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, eventual-
10 mente sustituido por un radical morfolino, que se deriva
de monoésteres de ácido carbónico, de ácidos benzoicos pre-
feriblemente sustituidos, o de ácidos monocarboxílicos o
dicarboxílicos con uno a 6 átomos de carbono, R_2 , R_3 y R_4
son iguales o distintos, y tienen el mismo significado que
15 R_1 HN- y además pueden ser también halógeno, un grupo tri-
fluorometilo, ciano, tiociano, alcoholo, mercapto, alcoholi-
tio, aciltio, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, carboxi,
carboetoxi o alcohol amino, y R_5 es un átomo de hidrógeno
o un radical acilo del tipo antes indicado.

20 La preparación se verifica, de la misma manera de por
sí conocida, según el procedimiento de la patente princi-
pal, en un compuesto de la fórmula general II antes indi-
cada, en que uno o más de los radicales R_1 a R_4 significan
grupos nitro, reduciendo a grupo amino al menos un grupo
25 nitro según métodos conocidos, preferiblemente en presen-
cia de un catalizador, por ejemplo níquel Raney, y acilan-
do subsiguientemente, de manera simultánea o uno detrás de
otro, eventualmente los grupos amino presentes y/o hacien-
do reaccionar adicionalmente eventualmente uno o más de
30 los substituyentes funcionales, según métodos conocidos,



por alcoholación, acilación, saponificación o por reacción con amoníaco o una amina. Las bases así obtenidas pueden ser transformadas en sus sales, de manera de por sí conocida. Las bases, que contienen átomos de carbono ópticamente activos, y que generalmente aparecen en forma de racematos, pueden ser hechas reaccionar de manera de por sí conocida con un ácido ópticamente activo y pueden ser desdoblados en los isómeros ópticamente activos por precipitación o cristalización fraccionada. Sin embargo, se pueden emplear también, en calidad de materiales de partida, los isómeros ópticamente activos.

Para la reducción se ha mostrado especialmente apropiada la hidrogenación catalítica. Como catalizadores se consideran, por ejemplo: níquel Raney, metales nobles, tales como paladio y platino así como compuestos de los mismos, con o sin soporte, tales como, por ejemplo, sulfato de bario, sulfato de calcio, etc. Se aconseja realizar la hidrogenación de los grupos nitro a temperaturas entre 20 y 80°C y una presión de aproximadamente 5 a 50 atmósferas manométricas en un disolvente, por ejemplo alcoholes, dioxano, tetrahidrofurano, etc. Para el subsiguiente aislamiento de los compuestos reducidos puede ser ventajoso en algunos casos, añadir inicialmente a la mezcla que ha de ser hidrogenada un agente secante, tal como sulfato de sodio o de magnesio anhidro.

La reducción se puede realizar también con hidrógeno nascente, por ejemplo Zink/ácido clorhídrico, estaño/ácido clorhídrico, hierro/ácido clorhídrico o con sales del sulfuro de hidrógeno en alcohol/agua entre aproximadamente 70 y aproximadamente 120°C, o con aluminio activado en éter

340336



acuoso a 20-40°C, o con cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico.

La subsiguiente acilación de los grupos amino se puede realizar, según los métodos conocidos, con los correspondientes cloruros de ácido, anhídridos de ácido o también los correspondientes ésteres.

Si aquí el grupo amino que lleva el radical R_5 no debe ser acilado, se utilizan halogenuros de ácido o anhídridos de ácido a temperaturas por debajo de 60°C preferiblemente a 0-30°C.

En presencia de varios grupos amino del tipo antes indicado, es posible una acilación parcial, utilizando sólo la cantidad de halogenuro de acilo suficiente para uno de los grupos amino, transformándose en el clorhidrato los grupos amino no acilados.

La acilación del nitrógeno amínico, que puede estar sustituido por el radical R_5 , que también debe tener lugar preferiblemente después de la hidrogenación, se puede realizar también con halogenuros de ácido o anhídridos de ácido, manteniéndose aquí, sin embargo, temperaturas por encima de 60°C, preferiblemente entre 70 y 120°C. También se necesitan tiempos de reacción más largos.

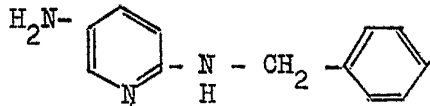
Frecuentemente, se puede emplear para la acilación directamente la solución de hidrogenación liberada de catalizador. Ya que la amina libre es la mayor parte de las veces sensible al oxígeno, se trabaja convenientemente en una atmósfera de nitrógeno.

340336



Ejemplo 15.- 2-bencilamino-5-amino piridina.

5

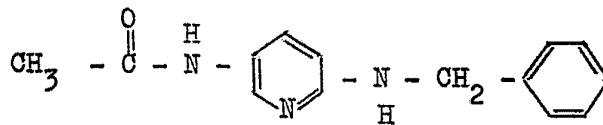


10

100 g de 2-bencilamino-5-nitropiridina son hidrogenados a 50°C y 20 atmósferas manométricas después de añadir 30 g de níquel Raney en 500 ml de metanol. La solución filtrada es concentrada y el residuo es destilado: P. de eb. a 0,2 mm de Hg = 180-185°C. Rendimiento 56 g (67% de la teoría). La sustancia es sensible al oxígeno.

Ejemplo 16.- 2-bencilamino-5-acetamino-piridina.

15



20

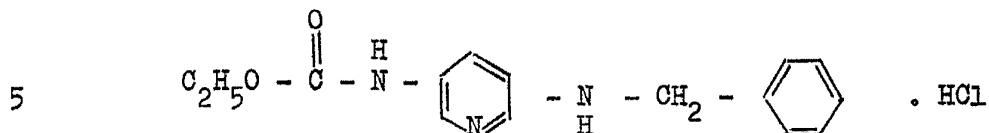
A una solución de 20 g de 2-bencilamino-5-amino-piridina se añaden gota a gota 10 g de anhídrido de ácido acético y se mantiene la temperatura por debajo de 40°C. La solución, de la que se ha separado una parte del producto, es concentrada, el residuo es mezclado con éter, el producto sólido es filtrado con succión, es triturado con un poco de solución de carbonato de sodio, y es recristalizado a partir de metanol. P. de f. 140-141°C, rendimiento 13 g.

25

340336

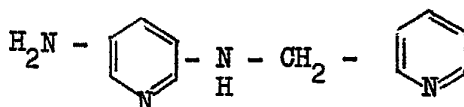


Ejemplo 17.- Clorhidrato de 2-bencilamino-5-carboetoxiamino-
piridina.



A una mezcla de 20 g de 2-bencilamino-5-amino-piridina,
8,5 ml de piridina y 100 ml de acetona, se añaden gota a
gota 9,6 ml de éster etílico del ácido clorofórmico y se
10 sigue agitando durante 30 minutos a la temperatura ambien-
te. La solución es concentrada, el residuo es disuelto en
benceno, la solución es agitada con agua, la fase bencéni-
ca es secada y concentrada. El residuo es disuelto en me-
tanol y es acidificado con ácido clorhídrico isopropanóli-
15 co, y es clarificado sobre carbón mineral. El clorhidrato
que se separa por cristalización, es filtrado con succión
y recristalizado varias veces a partir de metanol y éter.
P. de f. 145-146°C, rendimiento 11 g.

20 Ejemplo 18.- 2-(2-picolilamino)-5-amino piridina.



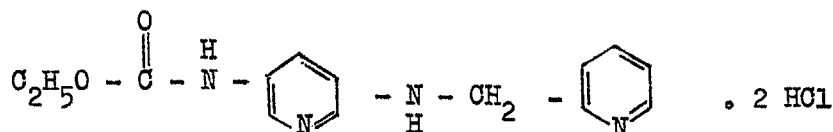
25 190 g (0,78 moles) de 2-(2-picolilamino)-5-nitro-piridina
en 1,5 ml de metanol son hidrogenados a 60°C y 60 atmósfe-
ras manométricas, después de añadir 30 g de níquel Raney.
La solución es filtrada y concentrada, y el residuo es des-
tilado en vacío: P. de eb. a 0,7 mm de Hg = 210-220°. Se
30 recristaliza el destilado sólido a partir de isopropanol.



P. de f. 100°C, rendimiento 152 g (97% de la teoría). La sustancia es sensible al aire.

Ejemplo 19.- Clorhidrato de 2-(2-picolilamino)-5-carboetoxiamino-piridina.

5



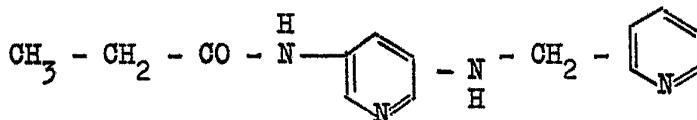
10

En una solución de 20 g (0,1 moles) de 2-(2-picolilamino)-5-amino-piridina en 100 ml de acetona, y 8 ml de piridina, se introducen gota a gota, bajo agitación y a 30°C, 10,8 g de éster etílico del ácido clorofórmico. Después de 6 horas de reposo, se vierte en 300 ml de agua, se alcaliniza hasta pH 8-9 y se extrae con benceno. La solución bencénica es secada y concentrada. El residuo es mezclado con ácido clorhídrico isopropanólico y es recristalizado dos veces a partir de etanol-metanol 1:1. P. de f. 230°C, rendimiento 7,2 g (21,4% de la teoría).

15

20

Ejemplo 20.- 2-(2-picolilamino)-5-propionilamino-piridina.



25

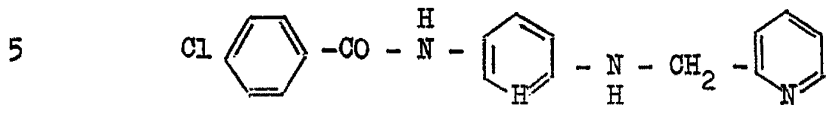
La preparación se verifica análogamente al Ejemplo 19, utilizando cloruro de propionilo. El producto es recristalizado en forma de base a partir de isopropanol. P. de f. 126-127°C., rendimiento 37% de la teoría.

30

340336

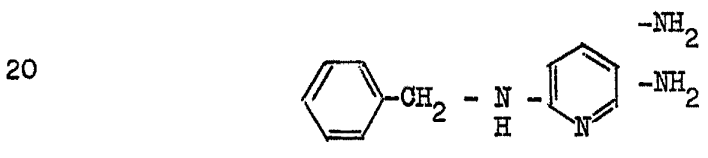


Ejemplo 21.- 2-(2-picolilamino)-5-p-clorobenzamino-piridina.



En una mezcla de 20 g (0,1 moles) de 2-(2-picolilamino)-
 5-amino piridina en 100 ml de acetona y 8 ml de piridina
 10 se introducen gota a gota, a 30°C y bajo agitación 17,5 g
 de cloruro de p-clorobenzoilo. Después de reposar durante
 6 horas, se vierte en agua y se alcaliniza con hidróxido de
 sodio, precipitando el producto de reacción. Se filtra con
 succión y se recristaliza dos veces a partir de metanol.
 15 P. de f. 187°C, rendimiento 14,9 g (44% de la teoría).

Ejemplo 22.- 2,3-diamino-6-bencilamino-piridina.



99 g de 2-amino-3-nitro-6-bencilamino-piridina en 400 ml
 de dioxano son hidrogenados, a 50°C y 20 atmósferas mano-
 25 métricas, con 30 g de níquel Raney anhidro con adición de
 40 g de sulfato de sodio anhidro. La mezcla hidrogenada
 es filtrada bajo nitrógeno. A partir del filtrado se cris-
 taliza la base al añadir un poco de éter y bencina. La ba-
 se es muy sensible al oxígeno, y se colorea de azul oscuro
 30 en el aire. P. de f. 80-90°C.

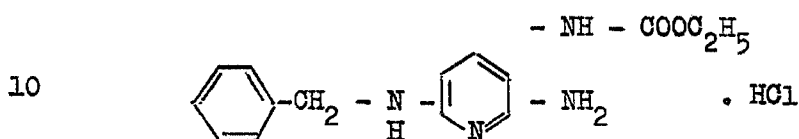
340336



A partir de la solución hidrogenada se pueden obtener también directamente el clorhidrato por adición de ácido clorhídrico isopropanólico. P. de f. 217-218°C, rendimiento 65% de la teoría.

5

Ejemplo 23.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-bencilamino-piridina.

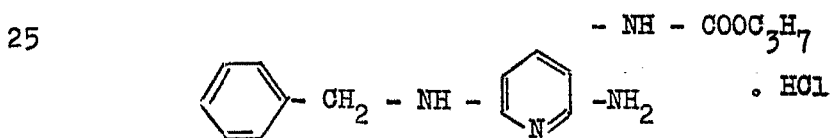


Se mezclan 50 g de 2,3-diamino-6-bencilamino-piridina (base) bruta en 300 ml de dioxano, o la cantidad correspondiente de solución de hidrogenación según el Ejemplo 22, con 40 ml de éster etílico del ácido clorofórmico, y se agita hasta la extinción de la reacción. Se separa por cristalización el producto, se filtra con succión y se re-cristaliza a partir de etanol. P. de f. 208-209°C, rendimiento 62 g.

15

20

Ejemplo 24.- Clorhidrato de 2-amino-3-carbopropoxiamino-6-bencilamino-piridina.



Se mezclan 25 g de 2,3-diamino-6-bencilamino-piridina (base) bruta en 200 ml de dioxano, o la cantidad correspondien

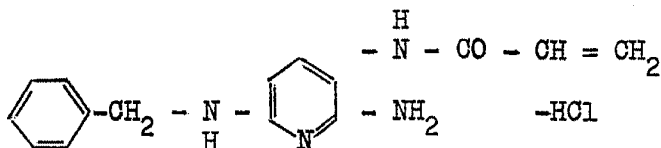
30



te de solución de hidrogenación según el Ejemplo 22 con
 25 ml de éster propílico del ácido clorofórmico, y se agita
 hasta la extinción de la reacción. Se separa por cristali-
 zación el producto, se filtra con succión y se recristali-
 5 za a partir de etanol. P. de f. 225-230°C, rendimiento
 40 g.

Ejemplo 25.- Clorhidrato de 2-amino-3-acriloilamino-6-ben-
cilamino-piridina.

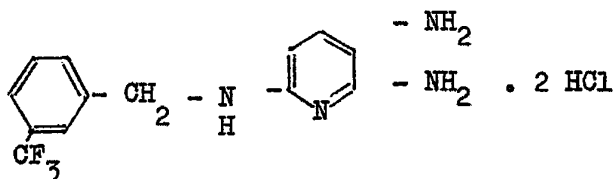
10



El compuesto es preparado y tratado de manera enteramente
 15 análoga al Ejemplo 24, utilizando 15 ml de cloruro de áci-
 do acrílico. P. de f. 230-235°C, rendimiento 30 g.

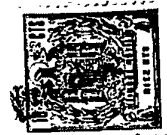
Ejemplo 26.- Diclorhidrato de 2,3-diamino-6-(m-trifluorome-
til-bencil)-piridina.

20



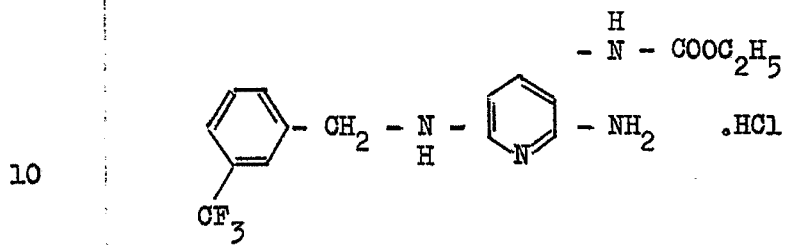
25

34 g de 2-amino-3-nitro-6-(m-trifluorometil-bencil)-piridina
 en 450 ml de dioxano son hidrogenados, a 50°C y 50 atmósfe-
 ras manométricas, por adición de 10 g de níquel Raney y
 10 g de sulfato de sodio anhidro. A partir de la solución
 30 filtrada, se hace precipitar con ácido clorhídrico isopro-



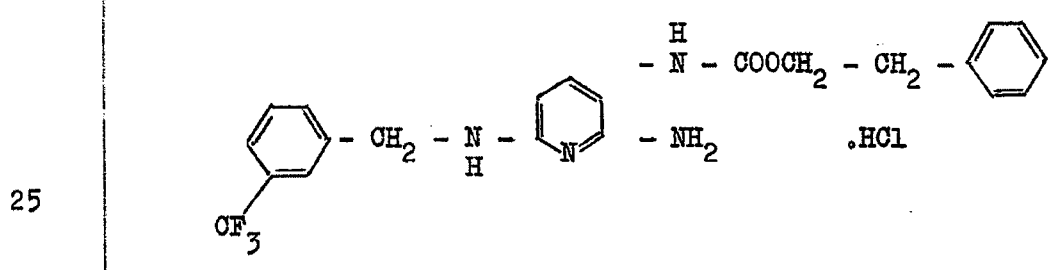
panólico el clorhidrato, que es filtrado con succión y es recristalizado a partir de etanol. P. de f. 205°C. Rendimiento 20 g.

5 Ejemplo 27.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-(m-trifluorometil-bencil)-piridina.

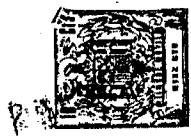


15 A la solución de hidrogenación del Ejemplo 26 se añaden gota a gota bajo agitación 14 ml de éster etílico del ácido clorofórmico. Después de 30 minutos cristaliza el producto de reacción, que es filtrado con succión después de enfriar. Se recristaliza a partir de una mezcla de isopropanol-éter-bencina. P. de f. 213°C, rendimiento 20 g.

20 Ejemplo 28.- Clorhidrato de 2-amino-3-carbofenetoxi amino-6-(m-trifluorometil-bencilamino)-piridina.



30 A la solución de hidrogenación según el Ejemplo 26, se añaden gota a gota, bajo agitación, 12 g de éster beta-fenético del ácido clorofórmico. Después de extinguirse la

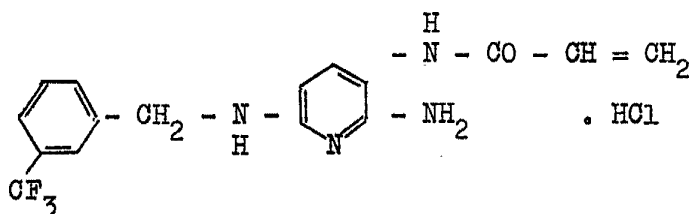


reacción, se añade gradualmente bajo agitación un poco de éter, y después bencina hasta la formación de turbiedad. El producto cristaliza despacio. Se filtra con succión y se recrystaliza a partir de metanol/agua. P. de f. 150-160°C.

5 Rendimiento 30 g.

Ejemplo 29.- Clorhidrato de 2-amino-3-acriloilamino-6-(m-trifluorometil-bencilamino)-piridina.

10

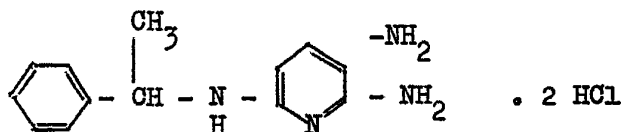


Para la preparación de este compuesto se procede análogamente al Ejemplo 27, utilizando cloruro de ácido acrílico. P. de f. 230-235°C. Rendimiento 42% de la teoría.

15

Ejemplo 30.- Diclorhidrato de d,l-2,3-diamino-6- $\sqrt{1}$ -fenil-etil-(1)-amino $\sqrt{7}$ -piridina.

20



25

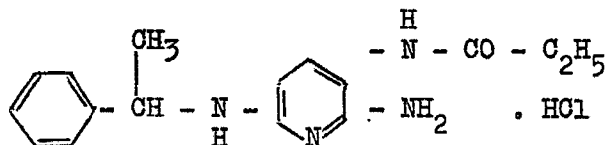
Una mezcla de 103 g (0,4 moles) de d,l-2-amino-3-nitro-6- $\sqrt{1}$ -fenil-etil-(1)-amino $\sqrt{7}$ -piridina, 600 ml de dioxano, 50 g de sulfato de sodio anhidro y 35 g de níquel Raney, es hidrogenada a 50 atmósferas manométricas y 50°C. Después de la filtración, se obtiene el clorhidrato con ácido clorhídrico isopropanólico. Después de recrystalización a par-

30



tir de metanol/éter, la sustancia funde a 160-170°C. Rendimiento 81 g. (68% de la teoría).

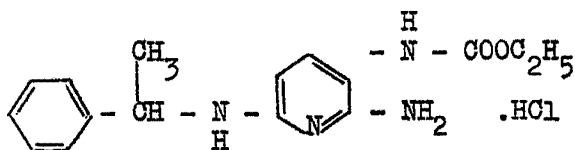
5 Ejemplo 31.- Clorhidrato de d,l-2-amino-3-propionilamino-6-(1-fenil-etil-(1)-amino)-piridina.



10 Una cuarta parte de la solución de hidrogenación del Ejemplo 30 es mezclada bajo agitación con 10 ml de cloruro de propionilo. El producto de reacción se separa por cristalización después de 10 minutos. Se filtra con succión después de reposar durante una hora y se recristaliza a partir

15 de poca agua. P. de f. 205-210°C.; rendimiento 12 g (42% de la teoría).

20 Ejemplo 32.- Clorhidrato de d,l-2-amino-3-carboetoxiamino-6-(1-fenil-etil-(1)-amino)-piridina.

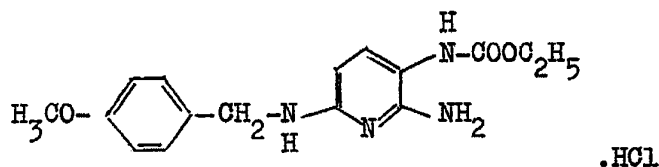


25 Se procede análogamente al Ejemplo 31 utilizando éster etílico del ácido clorofórmico. El compuesto cristaliza lentamente a partir de dioxano/éter. P. de f. 155-157°C, rendimiento 8 g (24% de la teoría).



Ejemplo 33.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-p-metoxibencilamino-piridina.

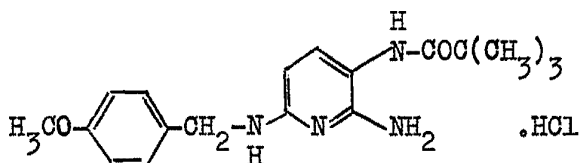
5



Una solución de 110 g de 2-amino-3-nitro-6-p-metoxibencilamino piridina en 1 l de dioxano es hidrogenada con 50 g de níquel Raney, a 50 atmósferas manométricas y 50°C. A la solución de hidrogenación filtrada se añaden gota a gota, bajo agitación, 40 ml de éster etílico del ácido clorofórmico. Después de dos horas, se filtra con succión y se re-cristaliza a partir de metanol. Rendimiento 86 g; p. de f. 202°C (descomposición).

Ejemplo 34.- Clorhidrato de 2-amino-3-pivaloil amino-6-p-metoxibencilamino-piridina.

20



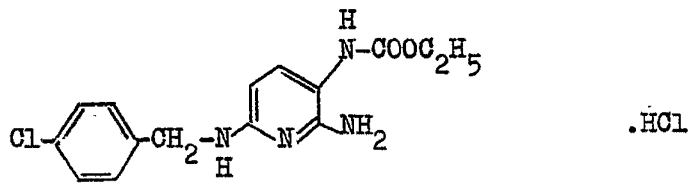
25 Se procede análogamente al Ejemplo 33, empleándose cloruro de ácido pivalico en calidad de cloruro de ácido. Rendimiento 17 g, a partir de 27,5 g de compuesto nitro, p. de f. 225-226°C.

340336



Ejemplo 35.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxi-6-p-cloro-
bencilamino piridina.

5



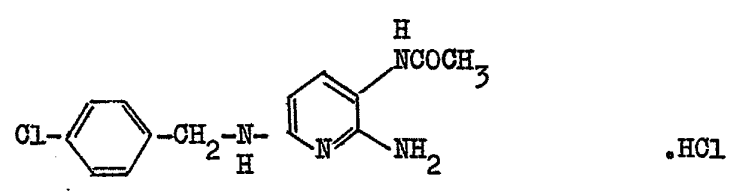
10

105 g de 2-amino-3-nitro-6-p-clorobencilamino-piridina en
500 ml de dioxano son hidrogenados análogamente al Ejemplo
33, y una cuarta parte de la solución de hidrogenación es
hecha reaccionar con 10,8 ml de éster etílico del ácido
clorofórmico. La recrystalización es análoga al Ejemplo
33. Rendimiento 10 g, p. de f. 219-220°C.

15

Ejemplo 36.- Clorhidrato de 2-amino-3-acetamino-6-p-cloro-
bencilamino-piridina.

20



25

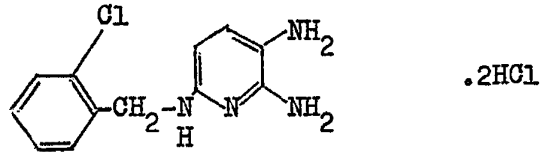
Una cuarta parte de la solución de hidrogenación del Ejem-
plo 35 es hecha reaccionar y tratada análogamente con 7,8
ml de cloruro de acetilo. Rendimiento 7,5 g, p. de f.
260° (descomposición).

340336



Ejemplo 37.- Diclórhidrato de 2,3-diamino-6-o-clorobencilamino-piridina.

5



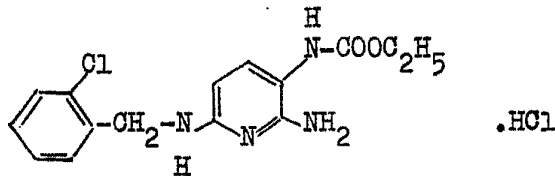
10

78 g de 2-amino-3-nitro-6-o-clorobencilamino-piridina son hidrogenados análogamente al Ejemplo 33. Una cuarta parte de la solución de hidrogenación es hecha reaccionar con 20 ml de ácido clorhídrico -isopropanólico 6 N y es recristalizada a partir de agua/alcohol. Rendimiento 12,5 g, p. de f. 218° (descomposición).

15

Ejemplo 38.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-o-clorobencilamino-piridina.

20



25

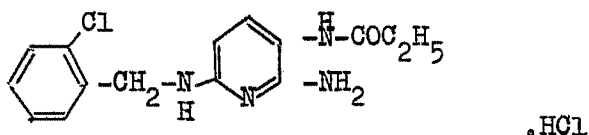
Una cuarta parte de la solución de hidrogenación del Ejemplo 37 es hecha reaccionar con 7,7 ml del éster etílico del ácido clorofórmico y es tratada como en el Ejemplo 33. Rendimiento 14,3 g. P. de f. 171°C.

340336



Ejemplo 39.- Clorhidrato de 2-amino-3-propionilamino-6-o-
clorobencilamino-piridina.

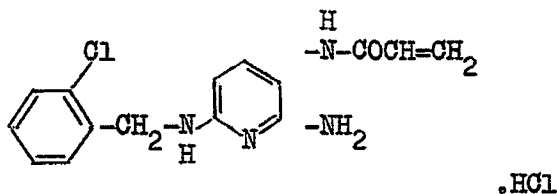
5



Para la preparación de este compuesto se procede como en
10 el Ejemplo 38, utilizando cloruro de propionilo. Recrista-
lización a partir de agua. Rendimiento 14,1 g, p. de f.
242-244°C.

Ejemplo 40.- Clorhidrato de 2-amino-3-acriloilamino-6-o-
15 clorobencilamino-piridina.

20



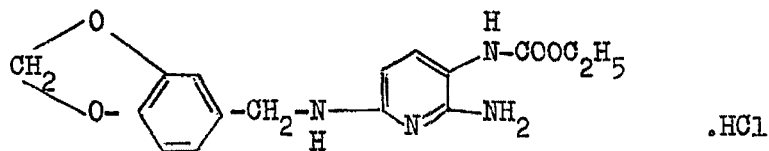
Para la preparación de este compuesto se procede como en
el Ejemplo 38 utilizando cloruro de acrililoilo. Rendimiento
14,1 g, p. de f. 230-232°C (descomposición).

25 Ejemplo 41.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-
(3,4-metileno dioxi-bencil-l-amino)-piridina.

340336



5



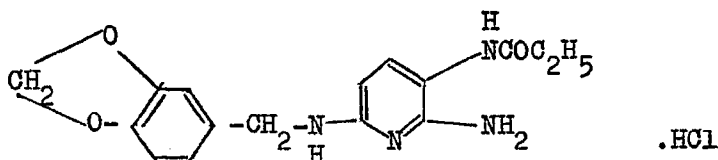
10

102 g de 2-amino-3-nitro-6-(2,4-metilenodioxo bencil-~~l~~-amino)-piridina son hidrogenados en 500 ml de dioxano como en el Ejemplo 33, y una cuarta parte de la solución es hecha reaccionar con 9,5 ml de éster etílico del ácido clorofórmico. El tratamiento como en el Ejemplo 33. Se recristaliza a partir de agua. Rendimiento 20-22 g. P. de f. 213°C.

15

Ejemplo 42.- Clorhidrato de 2-amino-3-propionilamino-6-(3,4-metilenodioxo bencilamino)-piridina.

20



25

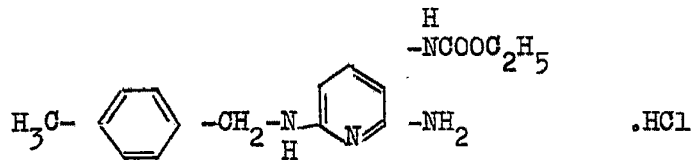
Para la preparación de este compuesto se procede como en el Ejemplo 41 utilizando cloruro de propionilo. Rendimiento 20,5 g, p. de f. 241°C.

340336



Ejemplo 43.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxi amino-6-p-metilbencilamino-piridina.

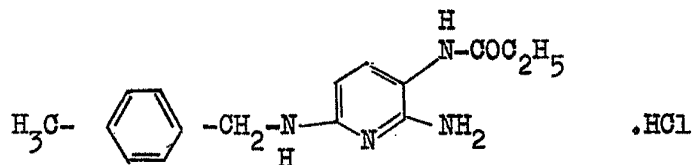
5



- 10 76 g de 2-amino-3-nitro-6-p-metilbencilamino-piridina en 440 ml de dioxano son hidrogenados como en el Ejemplo 33, y una cuarta parte de la solución es hecha reaccionar análogamente con 8,2 ml de éster etílico del ácido clorofórmico. Recristalización a partir de agua. Rendimiento 12,1 g ; p. de f. 208-209°C.
- 15

Ejemplo 44.- Clorhidrato de 2-amino-3-propionilamino-6-p-metilbencilamino-piridina.

20



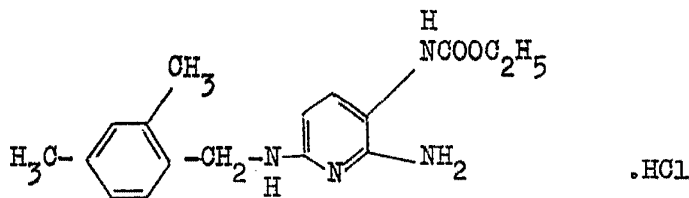
- 25 Para la preparación de este compuesto se procede como en el Ejemplo 43, empleando cloruro de propionilo en calidad de cloruro de ácido. Rendimiento 15,1 g, p. de f. 268-269°C.

340336



Ejemplo 45.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-
(2,4-dimetil-bencilamino)-piridina.

5



10

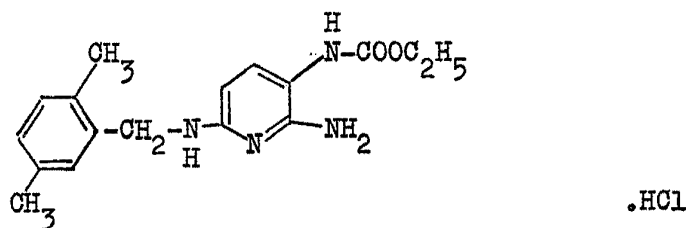
27 g de 2-amino-3-nitro-6-(2,4-dimetilbencilamino)-piridina en 200 ml de dioxano son hidrogenados como en el Ejemplo 33. La solución de hidrogenación es hecha reaccionar con 10 ml de éster etílico del ácido clorofórmico, y es purificada como en el Ejemplo 33. Rendimiento 15,8 g, p.

15

de f. 216-217°C.

Ejemplo 46.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-
(2,5-dimetilbencilamino)piridina.

20



25

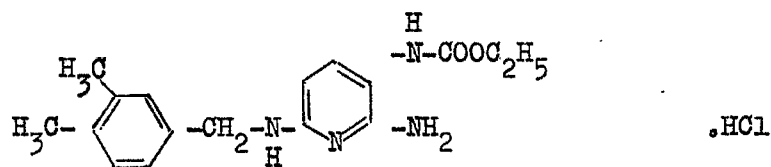
Se procede de manera enteramente análoga al Ejemplo 45, utilizando 15,5 g de 2-amino-3-nitro-6-(2,5-dimetil-bencilamino)-piridina. Rendimiento 12,9 g, p. de f. 217-218°C.

340336



Ejemplo 47.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxi-6-(3,4-dimetilbencilamino)piridina.

5



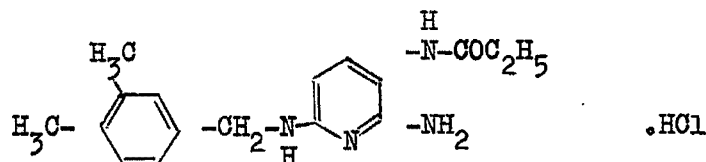
10

37 g de 2-amino-3-nitro-6-(3,4-dimetilbencil-amino)-piridina en 350 ml de dioxano son hidrogenados como en el Ejemplo 33. Se hace reaccionar la mitad de la solución de hidrogenación con 6,9 ml de éster etílico del ácido clorofórmico. Rendimiento 13,1 g., p. de f. 221°C.

15

Ejemplo 48.- Clorhidrato de 2-amino-3-propionil-6-(3,4-dimetil bencilamino)-piridina.

20



25

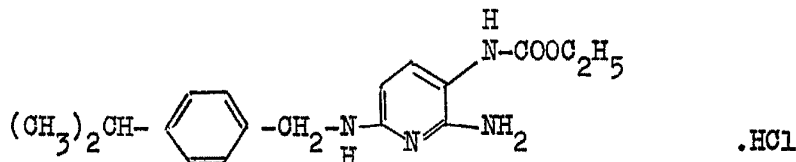
La mitad de la solución de hidrogenación del Ejemplo 37 es hecha reaccionar con 6,1 ml de cloruro de propionilo y es tratada de manera análoga. Rendimiento 13,1 g, p. de f. 250°C (descomposición).

340336



Ejemplo 49.- Clorhidrato de 2-amino-3-carboetoxiamino-6-p-isopropilbencilamino-piridina.

5

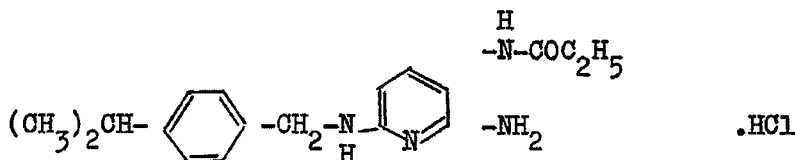


10 60 g de clorhidrato de 2-amino-3-nitro-6-p-isopropilbencilamino-piridina en 500 ml de dioxano son hidrogenados como en el Ejemplo 33, y una tercera parte de la solución es hecha reaccionar con 7,6 ml de éster etílico del ácido clorofórmico. Recristalización a partir de etanol. Rendimiento 12 g, p. de f. 217-218°C.

15

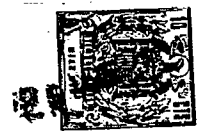
Ejemplo 50.- Clorhidrato de 2-amino-3-propionilamino-6-p-isopropilbencilamino-piridina.

20



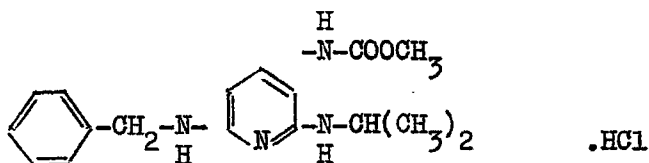
25 Una cuarta parte de la solución de hidrogenación del Ejemplo 49 es hecha reaccionar con 6,5 ml de cloruro de propionilo y es tratada análogamente. Rendimiento 17 g, p. de f. 242-251°C.

340336



Ejemplo 51.- Clorhidrato de 2-isopropilamino-3-carbometo-
xiamino-6-bencilamino-piridina.

5



19 g de 2-isopropilamino-3-nitro-6-bencilamino-piridina en
 200 ml de dioxano son hidrogenados como en el Ejemplo 33,
 10 y la solución de hidrogenación es hecha reaccionar a 15°C
 con 5,8 ml de éster metílico del ácido clorofórmico. Des-
 pués de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente,
 se filtra con succión y se recrystaliza a partir de iso-
 propanol/éter. Rendimiento 15 g, p. de f. 187-188°C.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la
 República Federal Alemana, el día 12 de mayo de 1.966, ba-
 jo el número D 50092 IVd/12p, y el día 12 de mayo de 1.966,
 bajo el número D 50093 IVd/12p, se acoge a los beneficios
 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
 20 trial.

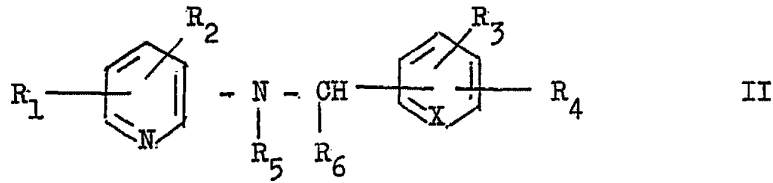
- N O T A -

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presen-
 tan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado
 de Adición en España, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente
 principal N° 316911, expedida el 10 de noviembre de 1.965,
 30 por: Un procedimiento para la preparación de compuestos



de valor terapéutico de la fórmula general



5

y sus sales, en que uno o más de los radicales R_1 a R_4 significan grupos amino, que pueden estar acilados o alcoholados por radicales alcoholo, y en que aquellos de los radicales R_1 a R_4 , que no representan grupos amino, significan átomos de hidrógeno o halógeno, grupos alcoholo de bajo peso molecular, trifluorometilo, ciano, tiociano, mercapto, alcoholo de bajo peso molecular, acilitio, hidroxilo, alcoxi de bajo peso molecular, metileno dióxido, aciloxi, nitro, carboxi, carboalcoxi o carbamoilo, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo aralcoholo y X representa un átomo de nitrógeno o el grupo CH, y los radicales acilo se derivan del ácido carbónico, de la semimorfolida del ácido carbónico, de monoésteres del ácido carbónico, de ácidos benzoicos preferiblemente sustituidos y de ácidos piridino-carboxílicos, preferiblemente sustituidos, o de ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos de bajo peso molecular, saturados o insaturados, eventualmente sustituidos por un radical morfolino, caracterizadas porque a) de manera de por sí conocida, según el procedimiento de la patente principal, en un compuesto de la fórmula general II antes indicada, en que uno o varios de los radicales R_1 a R_4 significan grupos nitro, se reduce a grupo amino al menos un grupo nitro, según métodos cono-

10

15

20

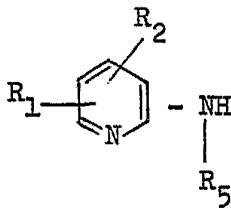
25

30



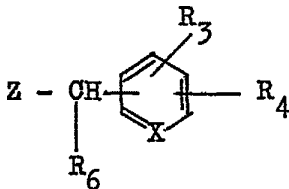
cidos, preferiblemente en presencia de un catalizador, por ejemplo níquel Raney, y subsiguientemente se acilan eventualmente los grupos amino presentes de manera simultánea o uno detrás de otro, y/o se hace reaccionar adicionalmente eventualmente uno o más de los sustituyentes funcionales según métodos conocidos, por alcoholación, acilación, saponificación o por reacción con amoníaco, o una amina o b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

10



III

15 con un compuesto de fórmula general

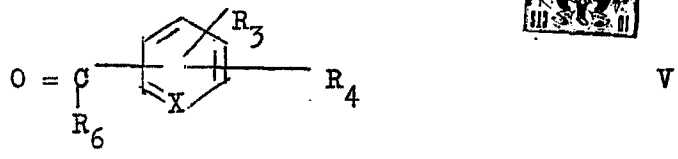


IV

20

en que Z puede significar un átomo de halógeno o el grupo $-NHR_5$ o el grupo $-OR_7$, y en que R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo fenilo, con o sin disolventes, preferiblemente en presencia de un agente de condensación, a temperatura elevada; o c) se condensa, con simultánea reducción, un compuesto de la fórmula general III con un compuesto de la fórmula general

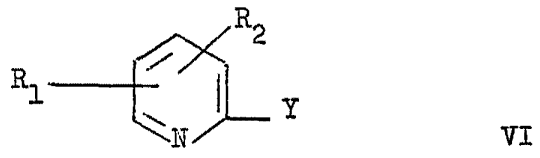
31 AGO 1967



5

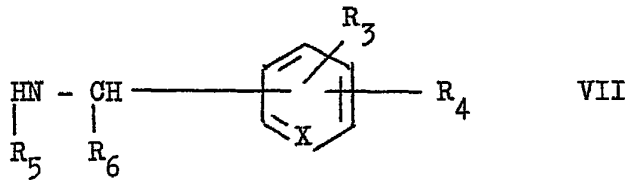
o d) se hace reaccionar, igual que en a), con o sin disolvente, un compuesto de la fórmula general

10



en que Y significa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de bajo peso molecular o un grupo fenoxi, o el grupo $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ o $-\text{SO}_3\text{W}$, y W representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino, con un compuesto de la fórmula general

20



y subsiguientemente, eventualmente de manera simultánea o uno detrás de otro, se acilan los grupos amino presentes y/o se hacen reaccionar adicionalmente eventualmente uno o más de los sustituyentes funcionales, según métodos conocidos, por alcoholación, acilación, saponificación o por reacción con amoníaco o una amina.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se transforman los compuestos obtenidos en sus sa-

les.



3.- Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque se hacen reaccionar los racematos obtenidos con un ácido ópticamente activo, y a partir de dichas sales se obtienen los isómeros ópticamente activos por precipitación o cristalización fraccionada.

4.- Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque se utilizan materiales de partida ópticamente activos.

5.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 316.911, expedida el 10-11-1.965, por: "Un procedimiento para la preparación de compuestos de valor terapéutico".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

24 JUN 1967

P.A.

Alberto de Ezabur
Pat. P.A.

340336

19.6.67.

A.F.A.