



27 MAY 1966

079

341079

C09D 11/10

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, North Chicago

ILLINOIS, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMIDAS
DEL ACIDO ISONICOTINICO"

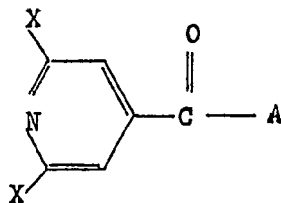
Prioridad: Patentes estadounidenses n.º 553.693 del 31-5-66 y
553.692 31-5-66

341079



1 La presente invención se relaciona con amidas del ácido isonicotínico; más particularmente ella se refiere a las 2,6-dihalo-isonicotinamidas substituídas en el nitrógeno del grupo amido.

5 La presente invención se relaciona particularmente con la preparación de compuestos de la fórmula,



10 donde A es -NHR o -NR'R", cada X es cloro o bromo, R es un alquilo líneal, ramificado o cíclico de 3-4 átomos de carbono o un grupo de la fórmula $-(CY_2)_nR'''$ donde n es 1 ó 2, cada Y es hidrógeno o metilo y R''' es Br, Cl, C=CH, CN, OH o un alcoholi-

15 lo inferior, R' es un alquilo de cadena recta, cicloalquilo, cloroalquilo o cianoalquilo, saturado o no saturado, y R'' es alquilo, cloroetilo, cianoetilo, hidroxietilo o ciclopropilo. En todos los casos, los términos "alquilo" o "cicloalquilo" se limitan a no más de 4 átomos de carbono. Estos compuestos

20 administrados en dosis bajas son muy activos como tranquilizantes en los animales de sangre caliente; en dosis un poco más altas, ellos muestran valiosa actividad sedante; por ejemplo, dosis bucales de 2,5 mgm./kg. en ratones, perros y monos o dosis intraperitoneales de 2,5 mgm./kg. en gatos producen efectos tranquilizantes pronunciados. Cuando se emplean

25 dosis dos a diez veces más grandes, se observa una pronunciada actividad sedante en los animales de sangre caliente.

30 En rasgos generales, los nuevos compuestos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar el cloruro de ácido 2,6-dihalo-isonicotínico con una amina de la fórmula

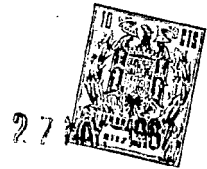


341079

27M

1 RNH₂ o R'NHR'' a una temperatura inferior a 25°C y en presen-
cia de por lo menos un equivalente molar de una sustancia
que se combina con el ácido, por ejemplo, un bicarbonato o
hidróxido alcalinos, una amina terciaria, como trietanolamina,
5 trietilamina, piridina o quinoleina, usando como medio de reac-
ción un disolvente orgánico de bajo punto de ebullición o so-
luble en agua p. ej. cloroformo, éter, tetrahidrofurano, ben-
ceno, dimetilformamida o dimetilacetamida. Las amidas forma-
das pueden separarse fácilmente de la mezcla de reacción: cuan-
do la amida es soluble en el medio de reacción empleado, la
10 mezcla de reacción se filtra y el disolvente se elimina del
filtrado; cuando la amida nueva es insoluble en el medio de
reacción empleado, ella precipita de la mezcla de reacción
junto con el clorhidrato de amina terciaria donde esta amina
15 se usa para combinar el ácido. En ese caso, la mezcla se fil-
tra, y el clorhidrato de amina terciaria se separa después de
tritularlo con agua, obteniéndose así la amina nueva en esta-
do crudo. Es importante que la temperatura se mantenga deba-
jo de 25°C durante la reacción con el fin de evitar la forma-
20 ción de color y de productos secundarios indeseables. Normal-
mente se usan cantidades equimolares del cloruro de ácido y de
la amina, aunque un exceso de 5 a 30% de cualquiera de las
sustancias reaccionantes no cambia de manera substancial el
rendimiento total obtenido. Esta reacción transcurre muy
25 rápidamente incluso a temperaturas bajas empleadas así que
normalmente ella se acaba en 15 minutos aproximadamente.

En una modificación del procedimiento descrito, la
sustancia que se combina con el ácido puede ser reemplazada
por una cantidad equimolar y adicional de la amina con la
30 cual el cloruro del ácido isonicotínico reacciona. Cuando



341079

1 este procedimiento resulta muy costoso, una simple amina ter-
ciaria como trietilamina, trietanolamina, piridina, quinolei-
na o una base inorgánica, por ejemplo hidróxido potásico o car-
bonatosódico se usan para combinar el ácido clorhídrico forma-
do durante la reacción.

5 En una modificación del procedimiento descrito más ar-
riba, la amina puede ser reemplazada con una sal de amina de
la fórmula RNH_2HZ donde Z es el anion de un ácido que forma
con dicha amina una sal estable soluble en agua. En esta mo-
10 dificación, el cloruro de ácido se disuelve en cloroformo y
la sal de amina se añade en solución acuosa. Naturalmente,
la cantidad de la substancia que se combina con el ácido tie-
ne que ser ajustada en esta variante ya que ahí se encuentran
dos equivalentes molares del ácido. En este caso, una base,
15 inorgánica acuosa se usa de manera preferida, como por ejemplo
hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalinos, y después de agi-
tar durante por lo menos 15 minutos una vez terminada la adi-
ción, la amida nuevamente formada se separa de la capa orgáni-
ca en el sistema de dos fases así obtenido. Entre las sales
20 de amina, las más prácticas y adecuadas para la reacción son
clorhidrato, sulfato, fosfato, acetato, oxalato o fumarato.
La naturaleza del ácido que forma la sal de adición ácida no
tiene importancia pues dicho ácido no toma parte en la reac-
ción, ni la perturba.

25 Es importante usar 1 a 2,5 equivalentes molares de
una substancia básica en el procedimiento nuevo: cuando se usa
una cantidad menor de la base, la reacción dá un rendimiento
bajo, y cuando se emplean más de 2,5 equivalentes molares de
dicha substancia, puede ocurrir una hidrólisis que tiende a
30 disminuir el rendimiento final de la amida.



341079

1 A fin de ilustrar los caracteres específicos del procedimiento y de los compuestos mencionados arriba, se hace referencia a los siguientes ejemplos que no deben ser considerados como limitando el procedimiento.

5 EJEMPLO 1

N-Ciclopropilo-N-etilo-2,6-dihalo-isonicotinamida

a) Una solución de 10,9 gms. de cloruro del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico en 150 ml. de éter anhidro se añadió a una solución de 4,43 gms. de N-etilciclopropilamina y 5,268 gms. de trietilamina en 50 ml. de éter anhidro durante una hora enfriando. La agitación se continuó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó después con agua de hielo. La capa etérea se separó, se secó sobre sulfato magnético anhidro y el éter se evaporó en el vacío obteniéndose se 13 gms. (97% del rendimiento teórico) de N-ciclopropilo-N-etilo-2,6-dicloro-isonicotinamida que tiene un punto de fusión de 85-85,5°C. La materia cruda fue recristalizada de n-pentano, obteniéndose una sustancia incolora que funde a 85-86°C.

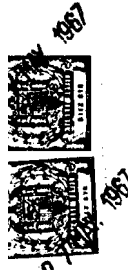
20 b) Cuando en el ejemplo precedente el cloruro de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico fue reemplazado con el cloruro de ácido 2,6-dibromo-isonicotínico, el procedimiento descrito dió N-etilo N-ciclopropilo-2,6-dibromo-isonicotinamida la cual, después de la recristalización a partir de etanol, funde a 105,5-107°C.

25 EJEMPLOS 2-18

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero con el uso de diferentes aminas para que reaccionen con el ácido 2,6-dicloro-isonicotínico, se preparan las siguientes amidas nuevas:

341079

341079



Ejemplo No.	Amida Empleada	Amida obtenida	Datos físicos
2	NH(CH ₃) ₂	N,N-dimetilo-X	p.f. 104-105º
3	n-C ₃ H ₇ NHCH ₃	N-metilo-N-propilo-X	p.eb. 185-8º/0,1mm.
4	NH(C ₂ H ₅) ₂	N,N-dietilo-X	p.f. 78-80º
5	NH(n-C ₃ H ₇) ₂	N,N-dipropilo-X	p.eb. 160º/1.2mm
6	CH ₃ NHCH ₂ C≡N	N-metilo-N-cianometilo-X	p.f. 99-101º
7	C ₂ H ₅ NHCH ₂ C≡N	N-etilo-N-cianometilo-X	p.f. 89-91º
8	NH(CH ₂ CH ₂ C≡N) ₂	N,N-di-(β-cianoetilo)-X	p.f. 164-165º
9	▷ NHCH ₃	N-metilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 94-96º
10	▷ NH-(CH ₂) ₃ H	N-propilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 50-52º
11	▷ NHCH ₂ CH=CH ₂	N-alilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 50º
12	▷ NHCH ₂ C≡CH	N-propargilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 94-95,5º
13	▷ NHCH ₂ ◁	N-ciclopropilometilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 79-80º
14	▷ NH◊	N-ciclopropilo-N-ciclobutilo-X	p.eb. 150/0,2 mm
15	▷ NH-CH ₂ CN	N-ciclopropilo-N-cianometilo-X	p.f. 67-68º
16	▷ NH-CH ₂ CH ₂ OH	N-ciclopropilo-N-β-hidroximetilo-X	p.f. 99-100º
17	NH(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	N,N-di-β-cloroetilo-X	p.f. 97-98º
18	CH ₃ NHCH ₂ C≡CH	N-propargilo-N-metilo-X	p.eb. 136º/0,1 mm

1

5

10

15

20

25

30

341079

3

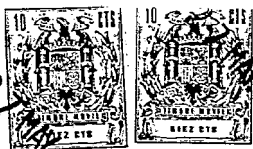
1	<u>Ejemplo No.</u>	<u>Amida Empleada</u>	<u>Amida obtenida</u>
	2	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	N,N-dimetilo-X
	3	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{NHCH}_3$	N-metilo-N-propilo-X
	4	$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	N,N-dietilo-X
5	5	$\text{NH}(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2$	N,N-dipropilo-X
	6	$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	N-metilo-N-cianometilo-X
	7	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	N-etilo-N-cianometilo-X
	8	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N})_2$	N,N-di-(B-cianoetilo)-X
	9	$\triangleright\text{NHCH}_3$	N-metilo-N-ciclopropilo-X
10	10	$\triangleright\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{H}$	N-propilo-N-ciclopropilo-X
	11	$\triangleright\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	N-alilo-N-ciclopropilo-X
	12	$\triangleright\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	N-propargilo-N-ciclopropilo-X
	13	$\triangleright\text{NHCH}_2\text{---}\triangleleft$	N-ciclopropilometilo-N-ciclopropilo-X
	14	$\triangleright\text{NH}\text{---}\diamond$	N-ciclopropilo-N-ciclobutilo-
15	15	$\triangleright\text{NH-CH}_2\text{CN}$	N-ciclopropilo-N-cianometilo-
	16	$\triangleright\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	N-ciclopropilo-N- β -hidroxime
	17	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	N,N-di- β -cloroetilo-X
	18	$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	N-propargilo-N-metilo-X

20

25

30

341079



Datos físicos .

<u>Amida obtenida</u>	<u>Datos físicos</u> .
,N-dimetilo-X	p.f. 104-105°
-metilo-N-propilo-X	p.eb. 185-8°/0,1mm.
,N-dietilo-X	p.f. 78-80°
,N-dipropilo-X	p.eb. 160°/1.2mm
-metilo-N-cianometilo-X	p.f. 99-101°
-etilo-N-cianometilo-X	p.f. 89-91°
,N-di-(B-cianoetilo)-X	p.f. 164-165°
-metilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 94-96°
-propilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 50-52°
-alilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 50°
-propargilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 94-95,5°
-ciclopropilometilo-N-ciclopropilo-X	p.f. 79-80°
-ciclopropilo-N-ciclobutilo-X	p.eb. 150/0,2 mm
-ciclopropilo-N-cianometilo-X	p.f. 67-68°
-ciclopropilo-N-β-hidroximetilo-X	p.f. 99-100°
,N-di-β-cloroetilo-X	p.f. 97-98°
-propargilo-N-metilo-X	p.eb. 136°/0,1 mm

341079

27



1 sólido incoloro que funde a 151-152°C después de recristaliza
ción a partir de etanol-agua.

EJEMPLO 20

N-Ciclopropilo-2,6-dibromo-isonicotinamida

5 Siguiendo el procedimiento del/Ejemplo 19 pero reempla-
zando el cloruro del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico con una
cantidad equimolar del cloruro de ácido 2,6-dibromo-isonicotí-
nico se obtiene N-ciclopropilo-2,6-dibromo-isonicotinamida con
un rendimiento excelente. Después de recristalizar la substan-
10 cia a partir de etanol-agua, el producto puro funde a 162-
163°C.

EJEMPLO 21

N-(3-Metoxipropilo)-2,6-dicloro-isonicotinamida

15 A una solución de 10,9 gms. de cloruro del ácido 2,6-
dicloro-isonicotínico en 150 ml. de éter anhidro enfriado en
el baño de hielo se añade, mientras se agita, una solución de
9,16 gms. de 3-metoxipropilamina en 50 ml. de éter anhidro du-
rante una hora. Se continúa agitando durante 15 minutos más,
y la mezcla se lava a continuación en serie con ácido, agua,
20 bicarbonato sódico acuoso y agua y se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro. Después de evaporar el éter se obtienen 15,3
gms. (98,4% del teórico) de N-(3-metoxipropilo)-2,6-dicloro-
isonicotinamida. El material, cristalizado a partir de eta-
nol-agua 1:2, es una sustancia incolora que funde a 80-81°C.

25

EJEMPLO 22

N-(3-Hidroxiopropilo)-2,6-dicloro-isonicotinamida

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, pero usan-
do el cloroformo como medio de reacción y reemplazando 3-meto-
xipropilamina usada allí con 3-hidroxiopropilamina, se obtiene
N-(3-hidroxiopropilo)-2,6-dicloro-isonicotinamida. El cloro-
formo se evapora, el residuo se lava con agua y el producto

- 9 -
341079

27M



1 crudo así obtenido se recrystaliza a partir de etanol-agua pa
ra aislar un producto puro que funde a 92-93°C.

EJEMPLO 23

N-Isopropilo-2,6-dicloro-isonicotinamida

5 Una solución que contiene 5,7 gms. de ciclopropilami-
na y 10,2 gms. de trietilamina en 50 ml. de dimetilacetamida
se enfría en un baño de hielo y se agita mecánicamente mien-
tras se añade gota a gota una solución de 21 gms. de cloruro
10 del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico cruda en 50 ml. de dimeti-
lacetamida. Se continúa agitando durante 45 minutos antes de
diluir la mezcla con agua hasta cinco veces su volumen inicial.
El precipitado obtenido se filtra y se seca. La N-isopropilo-
2,6-dicloro-isonicotinamida cruda se recrystaliza de una mez-
cla de 150 ml. de etanol y 100 ml. de agua, obteniéndose el
15 producto puro que funde a 172-173°C.

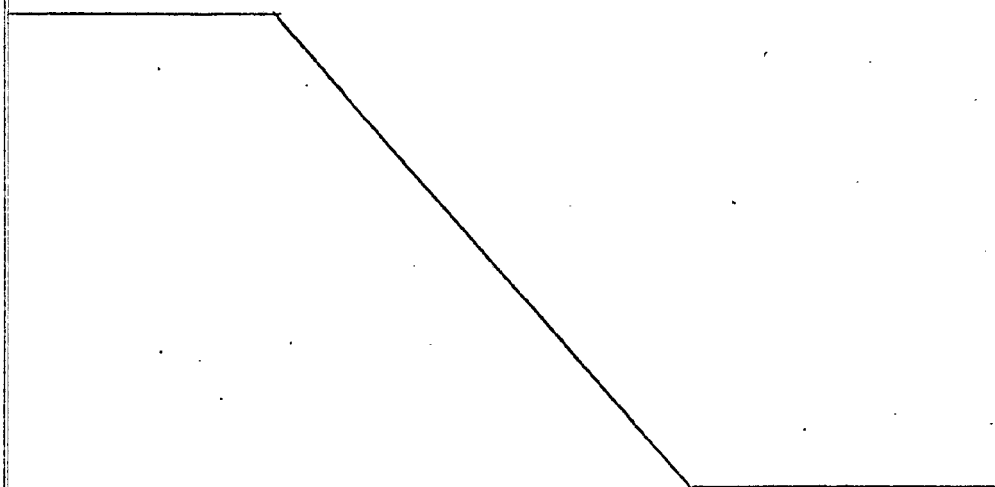
EJEMPLOS 24-35

20 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 19, 21 ó
23, pero con el uso de diferentes aminas, se preparan los si-
guientes compuestos:

20

25

30



341079

- 10 -

341079



Ejemplo No.	Amina Usada	Amida Obtenida	Datos Físicos
24	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{H}$	N-n-propilo-X	p. f. 94-95a (21)
25	$\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{H}$	N-n-butilo-X	p. f. 93-94a (23)
26	NH_2	N-ciclobutilo-X	p. f. 118-120a (21)
27	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	N-cianometilo-X	p. f. 147-148a (21)
28	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{N}$	N-β-cianoetilo-X	p. f. 158-159a (23)
29	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{N}$	N-β-cianopropilo-X	p.f. 162-162,5a (23)
30	$\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{N}$	N-dimetillocianometilo-X	p. f. 178-179a (23)
31	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	N-proporgilo-X	p. f. 143-144a (23)
32	$\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{CH}$	N-α,α-dimetilpropargilo-X	p. f. 140-143a (21)
33	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	N-β-cloroetilo-X	p. f. 164-165a (19)
34	NH_2CH_2	N-ciclopropilometilo-X	p. f. 125-126a (21)
35	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	N-(3-bromopropilo)-X	p. f. 113-114a (21)

1

5

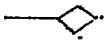

10

15

20

25

30

	<u>Ejemplo No.</u>	<u>Amina Usada</u>	<u>Amida Obtenida</u>
1	24	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3\text{H}$	N-n-propilo-X
	25	$\text{NH}-(\text{CH}_2)_4\text{H}$	N-n-butilo-X
	26	NH_2 — 	N-ciclobutilo-X
5	27	$\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	N-cianometilo-X
	28	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{N}$	N-β-cianoetilo-X
	29	$\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}\equiv\text{N} \end{matrix}$	N-β-cianopropilo-X
	30	$\text{NH}_2-\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{C}\equiv\text{N}$	N-dimetilocianometilo-
10	31	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	N-proporgilo-X
	32	$\text{NH}_2\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{C}\equiv\text{CH}$	N-α,α-dimetilopropargil
	33	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	N-β-cloroetilo-X
15	34	NH_2CH_2 — 	N-ciclopropilometilo-X
	35	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	N-(3-bromopropilo)-X

20

25

30

341079



<u>Amida Obtenida</u>	<u>Datos Fisicos</u>
N-n-propilo-X	p. f. 94-95° (21)
N-n-butilo-X	p. f. 93-94° (23)
N-ciclobutilo-X	p. f. 118-120° (21)
N-cianometilo-X	p. f. 147-148° (21)
N-β-cianoetilo-X	p. f. 158-159° (23)
N-β-cianopropilo-X	p.f. 162-162,5° (23)
N-dimetillocianometilo-X	p. f. 178-179° (23)
N-propongilo-X	p. f. 143-144° (23)
N-α,α-dimetilopropargilo-X	p. f. 140-143° (21)
N-β-cloroetilo-X	p. f. 164-165° (19)
N-ciclopropilometilo-X	p. f. 125-126° (21)
N-(3-bromopropilo)-X	p. f. 113-114° (21)

341079

Nº 341079



1

En la tabla de arriba, X se usa para designar -2,6-dicloroisonicotinamida. Los números en paréntesis al final de cada línea indican el método usado que fue descrito en los ejemplos precedentes. En el Ejemplo 25, fue usado el proceso del Ejemplo 23 con la única diferencia de que dimetilformamida fue empleada como medio de reacción; en los Ejemplos 28 y 29 el disolvente que se usó fue tetrahidrofurano; en el Ejemplo 30 la amina que se empleó para combinar el ácido fue tri-etanolamina.

5

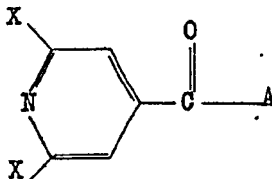
10

En resumen la patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Un procedimiento para preparar amidas del ácido isonicotínico de la fórmula

15



20

donde A es -NHR' o NR''R''', cada X es cloro o bromo, R es un alquilo lineal, ramificado o cíclico de 3-4 átomos de carbono o bien un grupo de la fórmula -(CY₂)_nR''' donde n es 1 ó 2, cada Y es hidrógeno o metilo y R''' es Br, Cl, C≡CH, CN, OH o un alcohexilo inferior, R' es un alquilo lineal, cicloalquilo, cloroalquilo o cianoalquilo, saturado o no saturado, y R'' es alquilo, cloroetilo, cianoetilo, hidroxietilo o ciclopropilo, caracterizado porque un cloruro del ácido 2,6-dihalo-nicotínico correspondiente reacciona con una amina de la fórmula RNH₂ o R'NHR'' a una temperatura comprendida entre 0° y 25°C durante un periodo de por lo menos unos cuantos minutos en presencia de por lo menos un equivalente molar de una sustancia que se combina con el ácido y un disolvente or-

25

30

341079

29 MAR 1968



- 1 gánico de bajo punto de ebullición o soluble en agua.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicha substancia que se combina con el ácido es la misma amina de fórmula RNH_2 o $R'NHR''$.
- 5 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicha substancia que se combina con el ácido es un compuesto de la fórmula MZ donde M es un metal alcalino y Z es OH , $1/2-CO_3$ o CO_3H .
- 10 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicha substancia que se combina con el ácido es un amina terciaria.
- 15 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicho compuesto dihalo es cloruro del ácido 2,6-dicloronicotínico y donde dicha amina es ciclopropilamina.
- 20 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicho compuesto dihalo es cloruro del ácido 2,6-dicloronicotínico y donde dicha amina es N-etilo-N-ciclopropilamina.
- 25 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicho compuesto dihalo es cloruro del ácido 2,6-dicloronicotínico y donde dicha amina es N-metilo-N-ciclopropilamina.
- 30 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMIDAS DEL ACIDO ISONICOTINICO".



341079

29 MAY 1968

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la Pre
sente memoria descriptiva que consta de trece páginas mecano-
grafiadas.

Madrid 27 de Mayo de 1.967

5 BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30