

350512

P-37.480

42065
K-2 (BP)/MS

C07D 31/44, 31/40, 31/36 A61K 31/455

Memoria descriptiva

21 MAR 1968



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKIO SHIMAMOTO, MASAYUKI ISHIKAWA, HISAKO
ISHIKAWA, MICHIRO INOUE y TATSUO SHIMAMOTO

entidad/ de nacionalidad japonesa

con domicilio en 13, Kitamachi, Shinjuku-ku, Tokyo, el pri-
mero, 17,4-chome, Tokiwadaira, Matsudo-shi, el segundo y
el tercero; 12, Tadacho, Nakano-ku, Tokyo, el cuarto y 13
Kitamachi, Shinjuku-ku, Tokyo, el quinto; todos en Japón
por:

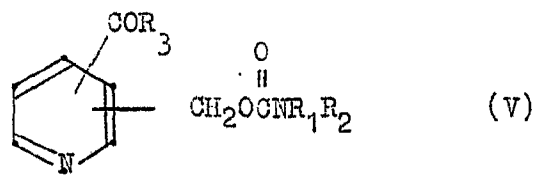
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN CARBAMATO DE UN
DERIVADO DE PIRIDINA-HEPTANOL" (Clase Internacional C07d)

15. 3. 1968

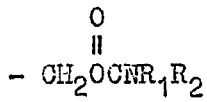
- 1 -



El presente invento se refiere a nuevos carbamatos de derivados de piridina-metanol para utilización farmacéutica y a su preparación. En un aspecto, el invento consiste en carbamatos de derivados de piridina-metanol que están representados por la fórmula general:



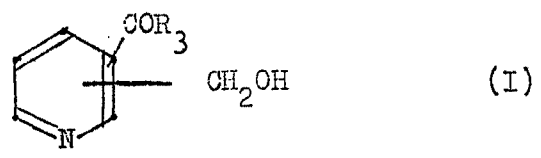
en que R_1 y R_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo alcoholeno divalente, R_3 representa un grupo alcoholo, hidroxilo, alcoxi, amino, alcoholamino o dialcoholamino, y el grupo



están en la posición 2 o 6.

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo desórdenes reumáticos tales como la fiebre reumática y la artritis reumatoide.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



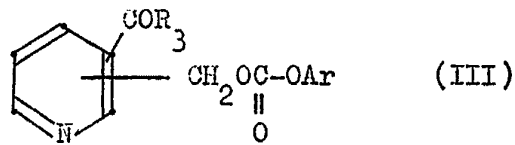
en que R_3 tiene los mismos significados que en la fórmula (V), y el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ está en la posición 2 o 6, con un compuesto de la fórmula general:



21



5 en que R' representa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo, o (b) convirtiendo un compuesto de la fórmula general (I) por un procedimiento conocido en un éster de ariloxiformiato de la fórmula general



10 en que Ar representa un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, el cuál puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi o nitro y haciendo reaccionar después de ésto el ariloxiformiato con amoniaco o una amina de la fórmula general:



en que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados.

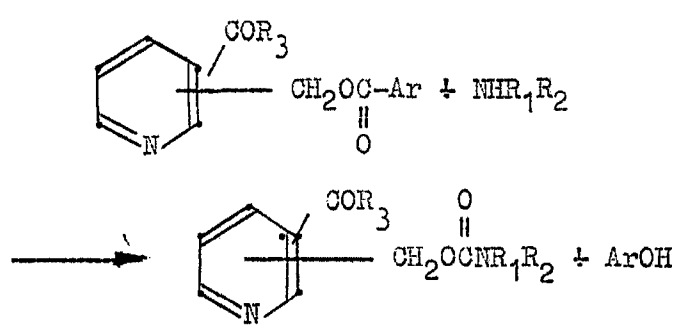
15 En el procedimiento a), el compuesto de fórmula (I) es hecho reaccionar con una cantidad equimolar o con un exceso, especialmente entre 1,5 y 2 moles, del isocianato (II) en un disolvente o diluyente inerte, tal como benceno, tolueno, clorobenceno, acetonitrilo, cloroforno, tetrahidrofurano, o piridina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre la temperatura ambiente y 150°C, especialmente por debajo de 100°C. Si es necesario, se puede utilizar un catalizador tal como una amina terciaria, por ejemplo trimetilamina, trietilamina y N-alcoholpiperidina o piridina. En lugar 25 del isocianato (II), se pueden utilizar compuestos que pueden ser convertidos en dicho isocianato bajo las condiciones de reacción, si es necesario con un catalizador para

21 MAR



activar dicha conversión. Por ejemplo, se pueden utilizar azidas de acilo representadas por la fórmula $R'CON_3$, o S-alcohol-tiolcarbamatos representados por la fórmula $R'NHCO-S-$ alcoholo, junto con calor; también se pueden utilizar S-alcohol-tiol-carbamatos en la presencia de una trialcoholamina y de una sal de metal pesado tal como nitrato de plata. Este procedimiento puede ser utilizado sólo para preparar compuestos en los que R_1 es hidrógeno pero R_2 no lo es, ya que el radical R' en el material de partida se convierte en el radical R_2 en el producto.

En el procedimiento b), el compuesto de fórmula (I) puede ser convertido por ejemplo en un éster de ariloxiformiato por reacción con un cloroformiato, de arilo y el éster de ariloxiformiato (III) puede ser hecho reaccionar con amoniaco o con una amina (IV) a una temperatura entre 0° y $100^\circ C$, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. La reacción puede ser representada por el siguiente esquema:



La reacción puede efectuarse en la presencia o en la ausencia de disolventes o diluyentes, por ejemplo metanol, etanol u otro alcohol de bajo peso molecular. La presencia de agua no obstaculiza la reacción. Cuando R_3 es un grupo alcoxi, es preferible (a) mantener la concentración



de amoniaco o de la amina en la mezcla de reacción por debajo de 10%, especialmente por debajo de 5%, (b) utilizar entre 1 y 3 moles de amoniaco o de la amina, y (c) efectuar la reacción a una temperatura relativamente baja (entre 0 y 50°C), especialmente alrededor de la temperatura ambiente, con el fin de reducir o impedir la formación de amidas indeseables.

El compuesto (IV) puede ser preparado a partir de ácido 6-hidroximetil nicotínico (Cf. J. Chem. Soc. 1841, 1963) por reacción con un cloroformiato de arilo, preferiblemente un cloroformiato de arilfenilo o fenilo sustituido. Por ejemplo, se pueden mencionar los cloroformiatos de fenilo sustituido por cloro y bromo, por ejemplo cloroformiato de para-clorofenilo y cloroformiato de para-bromofenilo y los cloroformiatos de alfa-naftilo y beta-naftilo.

En cualquier método de preparación que se utilice, los productos pueden ser separados y purificados por métodos convencionales, tal como se describen seguidamente.

El invento es ilustrado por los siguientes ejemplos en los cuáles las "partes" son partes en peso excepto que se indique lo contrario, y "partes en peso" guardan con "partes en volumen" una relación igual que el gramo al ml.

Ejemplo 1. - A una solución de 6,7 partes de 2-hidroximetil-5-acetilpiridina en 30 partes en volumen de piridina se añadieron 7,2 partes en volumen de isocianato de metilo. Se dejó reposar a la solución a la temperatura ambiente durante 12 horas, y después fué calen-



tada durante 2 horas a 100°C. El disolvente fué separado por destilación bajo presión reducida y el residuo fué recristalizado a partir de éter y éter de petróleo para obtener 8,2 partes de N-metilcarbamato de 2-hidroximetil-5-acetil-piridina, que funde a 93°C.

5

Análisis:

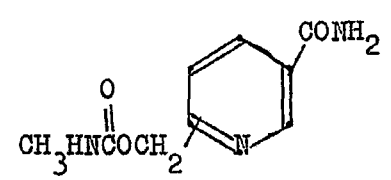
	C	H	N
Calculado (%):	57,68	5,81	13,46
Encontrado (%):	57,59	5,66	13,36

10

Ejemplos 2 a 6.- De una manera similar al Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes productos a partir de los siguientes compuestos de partida e isocianato de metilo, con un rendimiento similar.

15

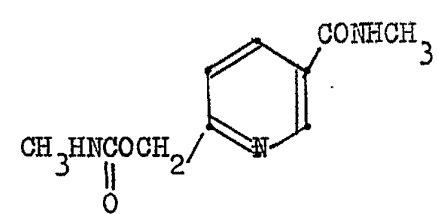
Ejemplo 2.- Compuesto de partida: 6-hidroximetil-nicotinamida; Producto: N-metilcarbamato de 6-hidroximetil-nicotinamida.



20

Punto de fusión 182-183°C (a partir de agua)

Ejemplo 3.- Compuesto de partida: N-metilamida del ácido 6-hidroximetil-nicotínico. Producto:



25

Punto de fusión: 175-177°C. (a partir de acetato de etilo).

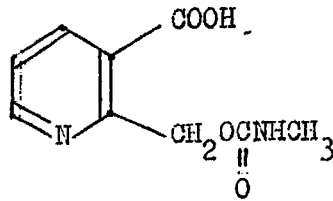
30

Ejemplo 4.- Compuesto de partida: ácido 2-hidroximetil-nicotínico. Producto: N-metilcarbamato de áci-



21.MAR

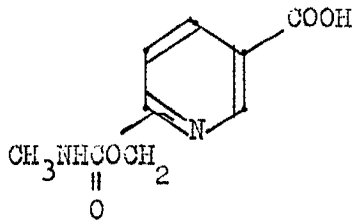
do-2-hidroximetil-nicotínico.



Punto de fusión: 195 - 198°C (a partir de metanol).

Ejemplo 5. Compuesto de partida: Acido 6-hidro-
ximetil-nicotínico. Producto: N-metilcarbamato de ácido
6-hidroximetil nicotínico.

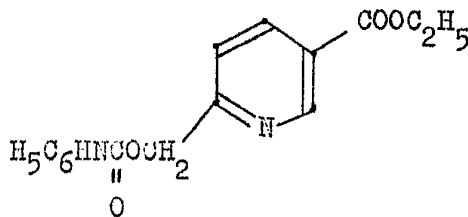
5



Punto de fusión: 193 - 195°C (a partir de metanol).

Ejemplo 6. Una solución de 3 partes de 2-hidro-
ximetil-5-carboetoxipiridina y 1,4 partes de isocianato
de fenilo en 30 partes en volúmen de piridina fué calenta-
da durante 3 horas a 100°C. El disolvente fué separa-
do por destilación bajo presión reducida, y el residuo re-
sultante fué recristalizado a partir de metanol para ob-
tener 4 partes de N-fenilcarbamato de 2-hidroximetil-5-
carboetoxipiridina que fundía a 91-93°C, y que tenía la
siguiente fórmula:

15



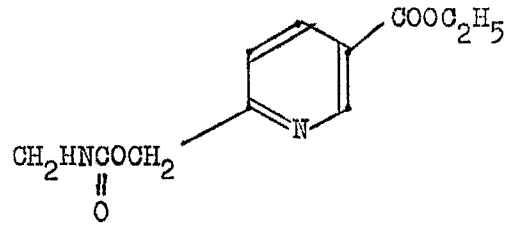


21

Análisis:

	C	H	N
Calculado (%):	63,99	5,37	9,33
Encontrado (%):	64,03	5,32	9,56

5 Ejemplo 7. A 2 partes de fenoxiformiato de
 2-hidroximetil-5-carboetoxi-piridina se añadió una solu-
 ción de monoetilamina en metanol que fué preparada a
 partir de 4 partes en volúmen de solución acuosa al 30%
 de monoetilamina y 100 partes en volumen de metanol. Se
 dejó reposar la mezcla de reacción a la temperatura am-
 10 biente durante la noche. La mezcla fué concentrada bajo
 presión reducida, fué diluida con agua, y extraída con
 éter. El extracto en éter fué recristalizado a partir de
 éter y hexano para obtener 1 parte de cristales que fun-
 den a 74-75°C. El producto tenía la siguiente fórmula:



15

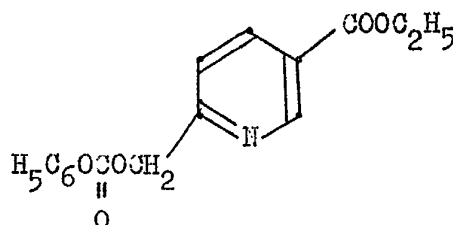
Análisis:

	C	H	N
Calculado (%):	55,16	5,99	11,58
Encontrado (%):	55,45	5,92	11,58

20 El fenoxiformiato de 2-hidroximetil-5-carboeto-
 xipiridina utilizado como compuesto de partida fué pre-
 parado de la siguiente manera: A una solución de 2 par-
 tes de 2-hidroximetil-5-carboetoxipiridina se añadió una
 mezcla de 4,3 partes de cloroformiato de fenilo y 30 par-
 tes en volúmen de dioxano mientras se enfriaba y agitaba.
 25 Se dejó reposar la mezcla de reacción a la temperatura



ambiente durante la noche, y después se añadieron 2 partes en volumen de piridina. Los disolventes orgánicos fueron separados por destilación bajo presión reducida, el residuo fué diluido con agua, y después fué extraído con éter. El extracto en éter fué recristalizado a partir de éter y hexano para obtener 2,8 partes de cristales que funden a 61-63°C. El producto tiene la siguiente fórmula.



Ejemplo 8. A una solución de 1 parte en volumen de amoníaco acuoso al 28% en 10 partes en volumen de metanol se añadió 1 parte de para-bromofenilformiato de 2-hidroximetil-5-carboetoxi-piridina, y se dejó reposar la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla fué concentrada bajo presión reducida, fué diluida con agua, y el precipitado resultante fué separado por filtración. El precipitado fué recristalizado a partir de metanol para obtener 0,4 partes de carbamato de 2-hidroximetil-5-carboetoxipiridina que funde a 165-166°C.

Análisis:

	C	H	N
Calculado (%):	53,43	5,43	12,25
Encontrado (%):	53,57	5,39	12,50

El compuesto de partida, para-bromofenoxiformiato de 2-hidroximetil-5-carboetoxi-piridina fué preparado de una manera similar al Ejemplo 7, excepto que se utilizó una cantidad equimolar de cloroformiato de para-

21 MAR 1968

bromofenoxiformiato fundía a 69-70°C.

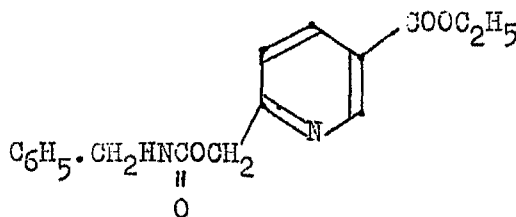
5 Ejemplo 9. A una solución de 6 partes en volumen de dimetilamina acuosa al 40% en 100 partes en volumen de metanol, se añadieron 8 partes de para-bromofenoxiformiato de 2-hidroximetil-5-carboetoxipiridina. Se dejó reposar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante la noche, y después el disolvente fué eliminado por destilación bajo presión reducida. El residuo fué disuelto en éter, la solución fué lavada con solución al 10 5% de hidróxido de sodio y el éter fué separado por destilación. El residuo oleoso fué destilado bajo alto vacío. El destilado fué caracterizado como el N,N-dimetilcarbamato de 2-hidroximetil-5-carboetoxipiridina esperado por espectro de infrarrojos. El espectro de infrarrojos 15 mostró los siguientes máximos de absorción:

λ_{max} 3000, 1720, 1600, 1490, 1450, 1400, 1380, 1350, 1300, 1180, 1120, 1020, 830 cm^{-1} .

Ejemplos 10 y 11. De una manera similar a los ejemplos 7 a 9, se obtuvieron los siguientes productos.

20

Ejemplo 10. Productos:

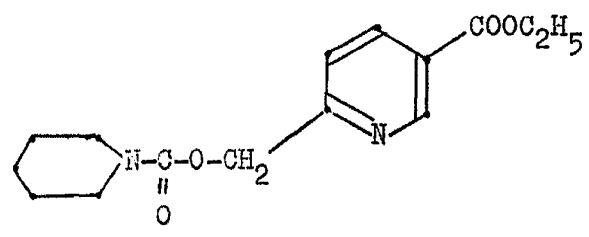


Punto de fusión: 94 - 96°C (a partir de éter).

Ejemplo 11. Productos:

15.3.1968

21



Punto de fusión: 85 - 87°C (a partir de éter).

Ejemplo 12. (ejemplo clínico).

El N-metilcarbamato de 2-hidroximetil-5-carbo-
 5 etoxipiridina fué administrado oralmente en una dosis de
 5 a 30 mg por kg y por día. En adultos, se utilizaron
 normalmente, una o dos veces por día, 0,3 g, 0,5 g o 1 g
 de esta sustancia. La utilización más común en adultos
 es de 1 g de esta sustancia una vez por día y en niños es
 de 30 mg por kg una vez por día. Era posible un trata-
 10 miento a largo plazo con esta sustancia y no se encontró
 ningún efecto secundario apreciable. La acción clínica
 era rápida y casi 12 horas después de la administración
 de esta sustancia, desaparecieron el hinchamiento edemato-
 so, el calor y la rojez de las uniones o petequias en
 15 desordenes inflamatorios o reumáticos no específicos y
 la rigidez mananera observada en artritis reumatoides
 mostró una mejora definitiva. La administración diaria
 dió un efecto favorable sobre el curso de diversos esta-
 dos inflamatorios y estados purpúricos. Diversas angitis
 20 respondieron a este compuesto cuando este compuesto fué
 administrado en forma de un tratamiento de largo plazo
 durante más de 5 semanas.

La presente solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en Japón, con fecha 16 de febrero de 1967, bajo
 25 el nº 9533/67 y con fecha 17 de abril de 1967, bajo el nº
 24028/67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

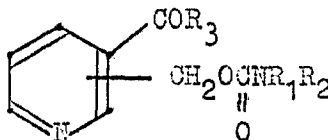


N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

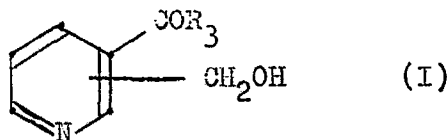
5

1.- Procedimiento para la preparación de un carbamato de un derivado de piridina-metanol de la fórmula general



10

en que R_1 y R_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alcohol, arilo o aralcohol, o R_1 junto con R_2 forma un grupo alcoholeno divalente, R_3 representa un grupo alcohol, hidroxilo, alcoxi, amino, alcohol-amino o dialcoholamino, y el grupo $-CH_2OCONR_1R_2$ está en la posición 2 o 6 en que un compuesto de la fórmula general



15

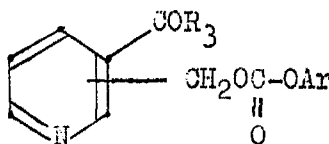
en que R_3 tiene los mismos significados que en la reivindicación 1 y el grupo $-CH_2OH$ está en la posición 2 o 6, es hecho reaccionar con un isocianato de la fórmula general





en que R' representa un grupo alcoholo, arilo, o aralcoholo.

2.- Procedimiento para la preparación de un carbamato de un derivado de piridina-metanol según la reivindicación 1, en que un compuesto de la fórmula general (I) es convertido por un procedimiento conocido en un éster de ariloxiformiato de la fórmula general,



en que R₃ tiene los mismos significados que en la reivindicación 1, y Ar representa un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, o nitro, y después de esto, el ariloxi-formiato es hecho reaccionar con amoniaco o con una amina de la fórmula general NH₂R₁R₂, en que R₁ o R₂ tienen los mismos significados que en la reivindicación 1.

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que se emplean 1,5 a 2 moles del isocianato por cada mol del compuesto de fórmula (I).

4.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en que la reacción se efectúa en la presencia de una amina terciaria como catalizador.

5.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3 o 4 en que el isocianato es formado "in situ".

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en que la conversión del compuesto de fórmula (I)



se efectúa por reacción con un cloroformiato de arilo.

7.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 6, en que la reacción con la amina se efectúa a una temperatura entre la temperatura ambiente y 50°C.

8.- Procedimiento para la preparación de un carbamato de un derivado de piridina-metanol.

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

La presente Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAR 1968

Alfonso de Sotomayor
Por Darse

RM

15.3.1968