

358483

25



PATENTE DE INVENCION

Le A 11 023-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de N-(alquilaminoalquil)-
amino piridinas aciladas"

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

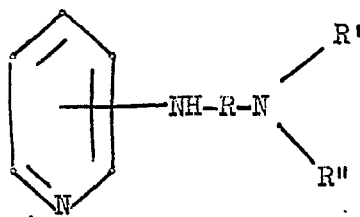
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de piridina de efecto analgésico, que se caracteriza porque N-(alquilaminoalquil)-aminopiridinas de fórmula general

5.



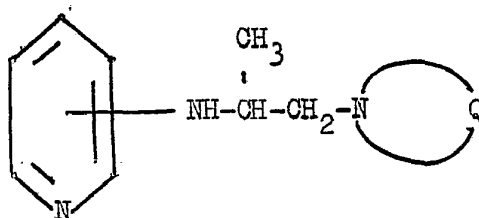
1968

-2-



5. en la que representan: R un radical alquileo lineal o ramificado de 2 a 5 átomos de carbono, R' un radical alquilo saturado o insaturado de 1 a 4 átomos de carbono o un radical aralquilo de bajo peso molecular y R'' hidrógeno o un radical alquilo saturado o insaturado de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo R' conjuntamente con R'' o R y el átomo de nitrógeno formar también un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, se hacen reaccionar con agentes de acilación.

10. Se ha encontrado que se obtienen derivados de piridina de efecto analgésico más fuerte con un índice terapéutico más favorable, si N-(1-alkilaminoisopropil)-aminopiridinas de fórmula general



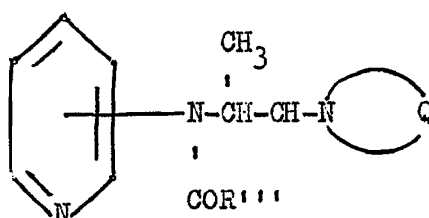
5. en la cual $\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{Q}$ significa un resto azabicicloalquilo que puede estar sustituido por uno o varios grupos alquilo y eventualmente puede contener un enlace doble, se hacen reaccionar con agentes acilantes alifá-




-3-

ticos que contienen 1 a 5 átomos de carbono.

Mediante esta reacción, se obtienen compuestos de fórmula general

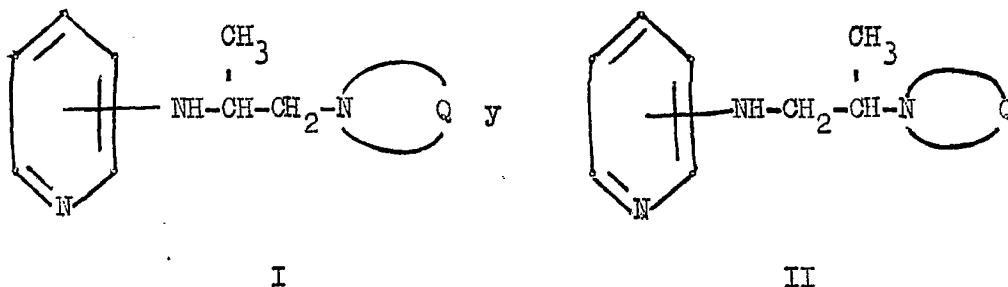
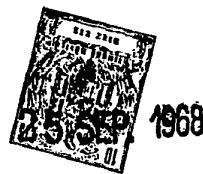


5. en la que N  Q tiene el significado arriba indicado y R''' representa hidrógeno o un grupo alquilo o alqueniilo con 1 a 4 átomos de carbono.

10. La preparación de estas N-acil-N-(1-alquilaminoisopropil)-aminopiridinas se efectúa por tratamientos de correspondientes N-(1-alquilaminoisopropil)-aminopiridinas con agentes acilantes, tales como por ejemplo halogenuros de ácidos carboxílicos alifáticos saturados o insaturados o anhídridos, respectivamente correspondientes anhídridos mixtos.

15. En cuanto las N-(1-alquilaminoisopropil)-aminopiridinas aún no fueron descritas, se las pueden preparar según modos operativos en sí conocidos.

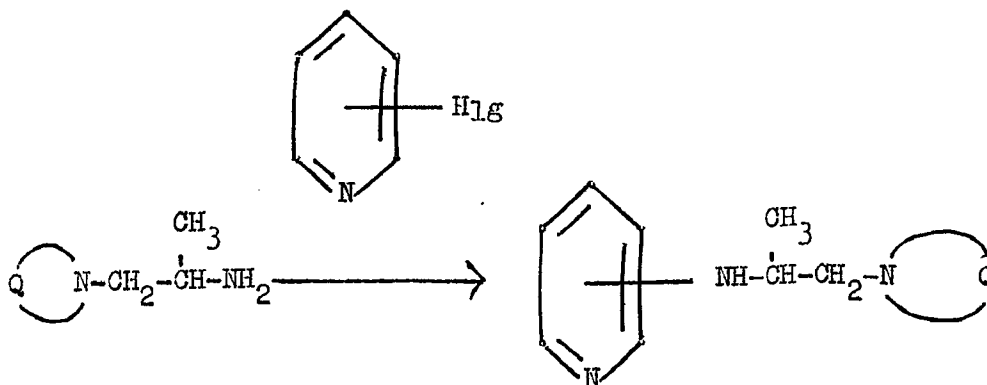
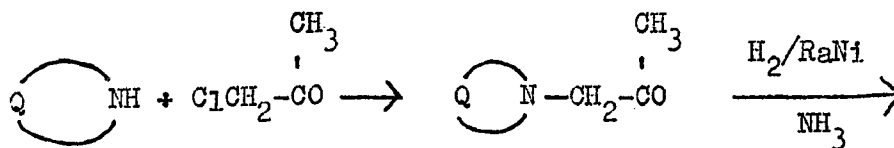
20. Así pueden someterse por ejemplo aminopiridinas a la alquilación con los correspondientes halogenuros de 1-alquilaminoisopropilo en presencia de amida de sodio. De la mezcla así formada de los dos isómeros



5. puede separarse el isómero I deseado según métodos conocidos, por ejemplo, por cristalización de sales apropiadas, pudiendo controlarse la pureza mediante espectros NMR. Los halogenuros de 1-alkilaminoisopropilo arriba mencionados se preparan, por ejemplo, según un modo operativo en sí conocido por reacción de propilenoxi con los correspondientes aminas heterocíclicas y por subsiguiente halogenación de los alkilaminoisopropanoles obtenidos por ejemplo con cloruro de tionilo.
- 10.

15. La síntesis de las referidas N-(1-alkilaminoisopropil)-aminopiridinas, sin embargo, puede hacerse también de tal manera que los correspondientes azabicycloalcanos se hacen reaccionar con cloroacetona; las aminocetonas formadas se someten a una reducción catalítica en presencia de amoníaco y los 1,2-diaminopropanos terciario-primarios se calientan con halogenopiridinas en presencia de bronce de cobre y de carbonato de potasio.

20.



Como ejemplos de azabicicloalcanos sean

mencionados:

- 2-azabiciclo-[2,2,2]-octano, 3-azabiciclo-[3,2,1]-octano,
 2-metil-3-azabiciclo-[3,2,1]-octano, 2-etil-3-azabici-
 5. ciclo-[3,2,1]-octano, 2,4-dimetil-3-azabiciclo-[3,2,1]-
 octano, 1,88-trimetil-3-azabiciclo-[3,2,1]-octano,
 1,6,6-trimetil-3-azabiciclo-[3,2,1]-octano, 2,2,4,4-
 tetrametil-3-azabiciclo-[3,2,1]-octano, 2-azabiciclo-
 [3,2,1]-octano, 6-azabiciclo-[3,2,1]-octano, 8-azabi-
 10. ciclo-[3,2,1]-octano, 3-azabiciclo-[4,1,1]-octano,
 3-azabiciclo-[3,3,0]-octano, 3-azabiciclo-[3,3,1]-octa-
 no, 6-metil-3-azabiciclo-[3,3,1]-nonano, 9-azabiciclo-
 [3,3,1]-nonano, 2-azabiciclo-[3,3,1]-nonano, 2-azabici-
 ciclo-[3,2,2]-nonano, 3-azabiciclo-[3,2,2]-nonano,
 9-azabiciclo-[4,2,1]-nonano, 2-azabiciclo-[4,3,0]-nona-
 15. no, cis y trans-8-azabiciclo-[4,3,0]-nonano, 1,6-dime-
 til-8-azabiciclo-[4,3,0]-nonano, cis y trans-7-azabici-



25 SEP. 1968

5. clo- $\overline{4,3,07}$ -nonano, 3-azabicyclo- $\overline{3,2,07}$ -heptano, 2-metil-3-azabicyclo- $\overline{3,2,07}$ -heptano, 2-azabicyclo- $\overline{2,2,17}$ -heptano, 7-azabicyclo- $\overline{3,2,17}$ -heptano, 3-azabicyclo- $\overline{3,1,17}$ -heptano, 6-azabicyclo- $\overline{3,1,17}$ -heptano, 6-azabicyclo- $\overline{3,3,17}$ -heptano- 3-azabicyclo- $\overline{4,1,07}$ -heptano, 3-azabicyclo- $\overline{3,1,07}$ -hexano, 1-metil-3-azabicyclo- $\overline{3,1,07}$ -hexano, 1,5-dimetil-3-azabicyclo- $\overline{3,1,07}$ -hexano, 3-azabicyclo- $\overline{3,1,07}$ -hexano , 8-azabicyclo- $\overline{4,3,17}$ -decano, cis y trans-2-azabicyclo- $\overline{4,4,07}$ -decano, cis y trans-3-azabicyclo- $\overline{4,4,07}$ -decano.
- 10.

Ejemplos de azabicycloalquenos insaturados son: 3-azabicyclo- $\overline{3,2,27}$ -non-6-eno y 8-azabicyclo- $\overline{4,3,07}$ -non-6-eno.

15. Los compuestos acilicos obtenidos son aceites destilables en el vacío que con ácidos inorgánicos u orgánicos farmacológicamente inofensivos forman sales hidrosolubles. Como ácidos son apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido succínico, ácido glutárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido mandálico y otros.
- 20.

Los nuevos compuestos constituyen racematos y, por consiguiente, en forma en sí conocida pueden ser desdoblados en sus antípodas ópticamente activos.

25. Formas de aplicación farmacéuticas apropiadas son por ejemplo pastillas, grageas, cápsulas, supositorios, soluciones inyectables, etc., que pueden ser administradas por vía bucal, subcutánea, intravenosa, rectal, etc.



Ejemplo 1 -

5. A 19,7 g de cloruro de propionilo en 30 ml de cloruro de metileno se agrega gota a gota una solución de 21 g de N- $\overline{1}$ -(3-azabicyclo- $\overline{3,2,0}$ -hept-3-il)-isopropil $\overline{7}$ -2-aminopiridina (P.e._{0,2} = 134-136°C), se agita durante media hora y se elimina el disolvente en el vacío a una temperatura inferior a 40°C. Se disuelve el residuo en agua, se extrae varias veces con éter y de la solución acuosa se precipita la base con lejía sódica.
10. Se recoge en éter y se seca la solución etérea con carbonato de potasio. Después de la eliminación del disolvente, se purifica el residuo por destilación en el vacío, obteniéndose 14,1 g de N-propionil-N- $\overline{1}$ -(3-azabicyclo- $\overline{3,2,0}$ -hept-3-il)-isopropil $\overline{7}$ -2-aminopiridina del P.e._{0,1} = 160-161°C como aceite amarillento.
- 15.

- Se prepara el material de partida, de tal manera que se hace reaccionar 3-azabicyclo- $\overline{3,2,0}$ -heptano con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.₁₁ = 88 - 90°C), se somete la última a una reducción catalítica en presencia de amoníaco y se calienta la diamina formada (P.e.₁₁ = 80°C) con 2-bromopiridina.
- 20.

Ejemplo 2 -

25. Se calientan 21 g de N- $\overline{1}$ -(3-azabicyclo- $\overline{3,2,0}$ -hept-3-il)-isopropil $\overline{7}$ -2-aminopiridina y 50 ml de anhídrido propiónico durante 8 horas a 120°C. Subsiguientemente se concentra por evaporación en el vacío y se recoge el residuo en agua. De la solución se precipita la base con lejía sódica, se la recoge en
30. éter y se seca la solución etérea con carbonato de po-



5. tasio. Después de la eliminación del disolvente, se destila en el vacío y se obtienen 10,4 g de la N-propionil-N-[1-(3-azabicyclo-[3,2,0]-hept-3-il)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e._{0,1} = 160-161°C, descrita en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3 -

10. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 21 g de N-[1-(3-azabicyclo-[3,2,0]-hept-3-il)-isopropil]-2-aminopiridina y de 50 ml de anhídrido acético, se obtienen 9,1 g de N-acetil-N-[1-(3-azabicyclo-[3,2,0]-hept-3-il)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e._{0,2} = 156 - 157°C.

Ejemplo 4 -

15. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 20 g de N-[1-(3-azabicyclo-[3,3,1]-non-3-il)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e._{0,4} = 152-155°C) y de 50 ml de anhídrido propiónico, se obtienen 7,5 g de N-propionil-N-[1-(3-azabicyclo-[3,3,1]-non-3-il)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e._{0,2} = 168-170°C.

20. Se prepara el material de partida, de tal manera que se hace reaccionar 3-azabicyclo-[3,3,1]-nonano con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.₁₂ = 116°C), se somete la última a una reducción catalítica en presencia de amoníaco y se calienta la diamina formada (P.e.₁₃ = 120-122°C) con 2-bromopiridina.

25.

Ejemplo 5 -

30. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 24 g de N-[1-(3-azabicyclo-[3,2,2]-non-3-il)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e._{0,5} = 143-150°C) y de 50 ml de anhídrido propiónico, se obtienen



12,1 g de N-propionil-N-[1-(3-azabicyclo-[3,2,2]-non-3-il)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e._{0,3} = 175-177°C.

5. Se prepara el material de partida, de tal manera que se hace reaccionar 3-azabicyclo-[3,2,2]-nonano con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.₁₂ = 124°C), se somete la última a una reducción catalítica en presencia de amoníaco y se calienta la diamina formada (P.e.₁₂ = 118-120°C) con 2-bromopiridina.

Ejemplo 6 -

10. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 27 g de N-[1-(2-azabicyclo-[2,2,2]-oct-2-il)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e._{0,2} = 142-144°C) y de 50 ml de anhídrido propiónico, se obtienen 16,4 g de N-propionil-N-[1-(2-azabicyclo-[2,2,2]-oct-2-il)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e._{0,1} = 171-173°C.

15. Se prepara el material de partida, de tal manera que se hace reaccionar isoquinuclidina con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.₁₂ = 108-110°C), se somete la última a una reducción catalítica en presencia de amoníaco y se calienta la diamina obtenida (P.e.₁₂ = 118-120°C) con 2-bromopiridina.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania
25. n° F 53 581 IVd/12p de 25 de septiembre de 1.967 aco-
- 30.



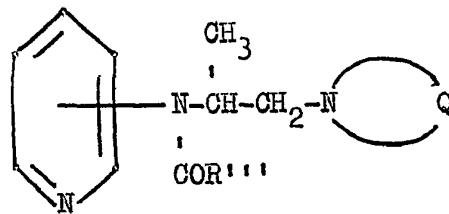
25 SE

giéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en

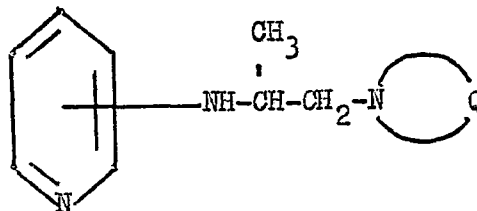
5. España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(ALQUILOAMINOALQUILO)-AMINOPIRIDINAS ACILADAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la preparación de N-(alquilaminoalquil)-aminopiridinas, aciladas, de fórmula general

10.



15. en la cual N-Q significa un resto azabicycloalquilo que puede estar substituido por uno o varios grupos alquilo y que eventualmente puede contener un enlace doble, y R''' representa hidrógeno o un grupo alquilo o alqueno con 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se someten compuestos de fórmula general



25



en la cual N Q tiene el significado anteriormente indicado a acilación con agentes acilantes alifáticos que contienen 1 a 5 átomos de carbono.

5. 2ª - Procedimiento para la preparación de N-(alquilaminoalquil)-aminopiridinas aciladas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

25 SEP. 1968

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ AGUIRRE Y MOAÑA
Bilbao