

380331



380331

SECRETARIA DE ECONOMIA	
REGISTRACION	
CLASIFICACION	A.61
SUBCLASIFICACION	D K

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de LABORATORIOS HERMES, S.A.

de nacionalidad española

residente en Barcelona, Plaza Duque de Medinaceli, nº 4

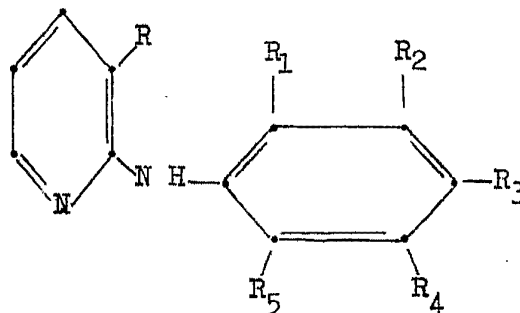
por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 2 FENILAMINOPIRIDINA TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un procedimiento encaminado a la obtención de una serie de derivados de 2 fenilaminopiridina que ofrecen gran interés como agentes anti-glogísticos y analgésicos, cuyos compuestos responden a la fórmula general:

5. la general:



10.



en la que R representa, en general, un resto atrayente de electrones, como los grupos ciano, carboxi, carboalcoxi o carboxamido y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, diferentes grupos sustituyentes, como metilo, halógeno o trifluorometil, que forman diversas combinaciones. Dichos compuestos resultan eficaces, en distinto grado, como analgésicos y para el tratamiento de varios tipos de inflamación.

5. Los aludidos compuestos pueden obtenerse haciendo reaccionar la correspondiente 2 halopiridina, sustituida en 3, con la anilina sustituida adecuada a cada caso. Además, los grupos ciano, carboxamido y carboalcoxi se pueden hidrolizar en medio ácido o básico al grupo carboxi. Este grupo ácido puede presentarse libre o neutralizado en forma de sal de un metal apropiado, tal como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio o similar, o de una amina, como etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o análogo, o bien amonios cuaternarios, como tris, carnitina, betaína y otros. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte, como benceno, tolueno, xileno, piridina y similares, a presión normal o a presión en autoclaves y a temperaturas que oscilan entre 20° y 180° C, según la reactividad nucleofílica de la amina empleada, o sin disolvente alguno, por simple disolución mutua de los reaccionantes, en cuyo caso la amina puede estar en forma de clorhidrato.
- 10
- 15.
- 20.

25. Los productos reaccionantes pueden ponerse en relación molar 1:1 ó 2:1, produciendo, en general, la presencia de un exceso de amina mejores rendimientos respecto del derivado halogenado.

30. La reacción es catalizada por el cobre y sus sales en la forma de cobre en polvo, bronce de cobre o carbonato, acetato, sulfato o análogo de cobre y también con yoduro potásico. Sin embargo, se ha observado que, a menudo, la reacción da exce-

- 3  
380331



lentes rendimientos sin ningún catalizador.

Para la mejor comprensión de la presente memoria descriptiva, a continuación se reseñan unos ejemplos prácticos de ejecución del procedimiento.

5. Ejemplo 1.

Se calientan 15,7 g de ácido 2 cloronicotínico con 32,2 g de m-trifluorometilanilina a 180° C durante 75 minutos. Cuando la masa resultante está fría, se disuelve en 200 ml de benceno y se extrae dos veces con 200 ml de sosa 2N. La fase acuosa se lava con benceno y se neutraliza. El precipitado se filtra y se recristaliza en alcohol. Punto de fusión 203-5° C.

Ejemplo 2.

15. Se disuelven 15,7 g de ácido 2 cloronicotínico y 12,1 g de 2,3 dimetilanilina en 50ml de xileno y 1 g de bronce de cobre activado. La mezcla se refluxe agitando durante 2 horas 30 minutos. Al principio, la masa se espesa y luego cristaliza. Se enfría y los cristales obtenidos se filtran, se lavan con xileno-éter petróleo 1:1 y se recristalizan en etanol-agua. Punto de fusión 241-3° C.

20. Ejemplo 3.

Se mezclan íntimamente 1,39 g de 2 cloro, 3 cianopiridina con 1,5 g de clorhidrato de 2,3 dimetilanilina y se calientan a 150° durante 30 minutos. El producto se disuelve en alcohol y se recristaliza añadiendo agua. Punto de fusión 157-9° C.

25. Ejemplo 4.

30. Se refluxe una mezcla de 5 g de 2 (P-carboxietil fenilamina) 3 ciano piridina con 100 ml de NaOH al 10% y 20 ml de etanol durante 5 horas. El líquido resultante se concentra a vacío y se acidula con ácido clorhídrico hasta pH 4. El sólido resultante se filtra y se recristaliza en alcohol-agua. Punto de fu-

380331



sión 239-240° C.

Ejemplo 5.

Se disuelven 1,43 g de 2 cloronicotinamida en 20 ml de benceno y se añaden 1,28 g de P-cloroanilina y 0,5 g de yoduro potásico. La solución se refluje durante 4 horas y se enfría. Los cristales se filtran y se recristalizan en piridina-agua. Concentrando el filtrado se obtiene una segunda fracción. Punto de fusión 269-70° C.

5.

10.

Serán independientes del objeto de la invención el tipo de disolvente empleado, los tiempos de reacción, la temperatura, cantidades de los componentes y demás, siempre que las variaciones que se introduzcan no afecten a su esencialidad.

N O T A

REIVINDICACIONES

15.

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

20.

1ª.-Procedimiento para la obtención de derivados de 2 fenilaminopiridina terapéuticamente activos, que consiste esencialmente en hacer reaccionar una 2 cloro, 2 bromo ó 2 yodo piridina, sustituida en 3, con una anilina sustituida en el anillo, poseyendo el compuesto piridínico resultante un sustituyente en posición 3 que puede ser un grupo nitrilo, amida, ácido o éster, en tanto que la anilina puede tener, como sustituyentes, 2,3 dimetil, 3 trifluorometil, 4 cloro ó 4 carboxi.

25 .

2ª.-Procedimiento para la obtención de derivados de 2 fenilaminopiridina terapéuticamente activos, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de poderse efectuar la reacción en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, xileno, piridina o similares, o bien sin disolvente alguno, por simple fusión conjunta de las sustancias, cabiendo





emplear como catalizador cobre metálico, sus aleaciones, como bronce de cobre, o sus sales, como carbonato, acetato, nitrato, sulfato o análogo, o sin catalizador alguno o bien yoduro potásico.

5. 3ª.-Procedimiento para la obtención de derivados de 2 fenilaminopiridina terapéuticamente activos, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por el hecho de que como aceptor del ácido liberado puede emplearse la misma amina reaccionante en exceso o bien utilizar un aceptor tal como piridina, trietilamina o carbonatos y bicarbonatos alcalinos, como el sódico o potásico.

10. 4ª.-Procedimiento para la obtención de derivados de 2 fenilaminopiridina terapéuticamente activos, según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza por el hecho de que los grupos amida, nitrilo y ester pueden hidrolizarse a ácido con una base, como sosa o potasa, o un ácido tal como el clorhídrico, sulfúrico, P-toluensulfónico en medio acuoso o alcohólico.

15. 5ª.-Procedimiento para la obtención de derivados de 2 fenilaminopiridina terapéuticamente activos, según las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza por el hecho de que el producto puede separarse extrayéndolo con base y acidulando la disolución de sal obtenida y posterior filtración, o concentrando la mezcla reaccionante y separación de los cristales formados.

20. 6ª.-Procedimiento para la obtención de derivados de 2 fenilaminopiridina terapéuticamente activos, según las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza por el hecho de que el ácido resultante puede neutralizarse con una base adecuada para formar la sal de etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dietilaminoetanol, o sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, o carnitina, betaina, benciltrimetilamonio u otro.
- 30.

- 6 - 380331



7ª.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
2 FENILAMINOPIRIDINA TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren  
con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente memoria descriptiva de seis pági-  
nas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 22 Junio 1970

P. A.

E. ESCRIG

D. P.