



384101

384101

BREVET DE PATENTE	
CLASSE 907 961	
SUBLASSE 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:

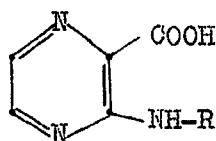
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 3 AMINO 2 PIRAZINOICO CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA, ANALGESICA Y ANTIPIRETTICA".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados del ácido pirazinoico y tiene concretamente por objeto la síntesis de derivados del ácido 3 amino 2 pirazincarboxílico con actividad antiinflamatorio, analgésica y antipirética.

5.

Los compuestos responden a la fórmula general

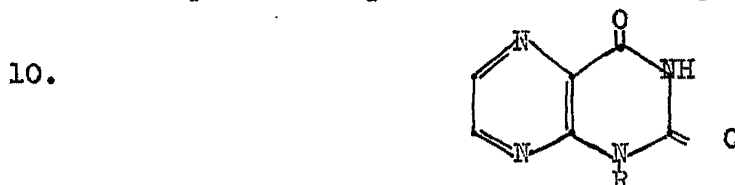


10.



en donde R representa un sustituyente aromático, tal como fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-dicloro 3-metilfenilo, 2-metil-3-clorofenilo, naftilo y otros.

5. Del mismo modo se incluyen en la presente invención algunos derivados ciclados de los compuestos anteriores, que son productos intermedios en su síntesis y que ofrecen análogas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Estos compuestos responden a la fórmula general..



donde el sustituyente R puede representar los mismos sustituyentes aromáticos antes citados.

Los compuestos correspondientes a la fórmula



pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula general



en donde R' representa un grupo carboxilo, carboximetilo, carboxamido o ciano y X representa un halógeno, tal como Cl, Br o I. Este compuesto se hace reaccionar con 1 ó 2 moles de la correspondiente amina aromática en presencia o no de disolventes adecuados, tales como benceno, dioxeno, tetrahidrofurano, tolueno o similares.

25. Los grupos Carboximetilo, Carboxamido o Ciano pueden hidrolizarse a Carboxilo mediante hidrólisis ácida o básica.

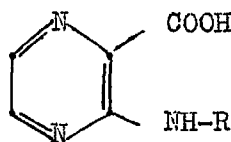
30. Aunque no es indispensable, la presencia de un catalizador y de un aceptor de ácido aumenta, en determinados casos,



- el rendimiento y disminuye el tiempo de reacción. Se han ensayado como catalizadores el polvo de cobre, las sales de cobre, como el acetato, el bronce de cobre y el yoduro potásico; como aceptores de ácido se han empleado las aminas terciarias, tales como trietilamina, dimetilanimilina, piridina, colidina y otras, o carbonatos y bicarbonatos alcalinos, tales como carbonato sódico, potásico y demás.
- 5.

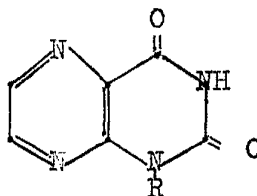
También pueden obtenerse los compuestos de fórmula general

10.



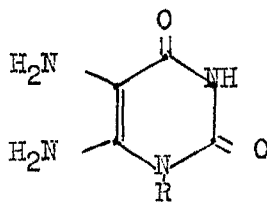
mediante la hidrólisis básica o ácida de los compuestos de fórmula general

15.



que puede obtenerse, a su vez, a partir de los compuestos de fórmula general

20.



- en donde R pueden ser los sustituyentes ya citados, y el compuesto puede estar libre como sal o en forma de sal como clorhidrato, sulfato y otros o en forma de complejo hidrosulfítico. Este compuesto se hace reaccionar con glicoxal, ya sea libre o al estado de complejo bisulfítico, en medio acuoso, ácido o básico.
- 25.

Para la mejor comprensión de la presente memoria descriptiva se reseñan a continuación, tan sólo a título de orientación, unos ejemplos para llevar a la práctica el procedimiento, quedando, sin embargo, entendido que la invención se extiende a



todas las variantes de temperatura, tiempo de reacción, disolventes y demás que no afecten a la esencia del proceso.

- Ejemplo 1.- Se mezclan 10,0 g de 2 carbometoxi 3 bromo pirazina y 11,3 ml de 2,3 dimetilnilina y se añaden 30 ml de tolueno. La disolución se refluxe durante tres horas y media, al cabo de las cuales se añaden 200 ml de NaOH al 10% y 50 ml de etanol, y se refluxe durante otras tres horas. La fase acuosa se lava con éter y se acidula a pH 1,5. El sólido resultante se filtra, seca y recristaliza en benceno. Se obtiene ácido 3 (2', 3' dimetilfenilamino) 2 pirazinóico en buen rendimiento. Pf. 163-3,5° C.

- Ejemplo 2.- Se dispersan 9,0 g de 1 fenil 5,6 diaminoouracilo-hidrosulfito sódico en 70 ml de agua. Se añaden 16,6 g de glioxal-bisulfito sódico. Se calienta al baño maría a ebullición y se añaden 19 ml de clorhídrico disueltos en 35 ml de agua. La disolución roja se lleva a pH 8-9 con amoníaco y se deja enfriar. Los cristales formados se filtran, lavan con agua, se disuelven con metanol y se tratan con carbón activo. Al enfriar aparecen escamas incoloras de 1 fenil lumazina. Pf. 306° C.

- Ejemplo 3.- Se disuelven 10,0 g de 1 fenil lumazina en 100 ml de sosa al 10% y 10 ml de etanol. Se refluxe durante 7 horas. La solución caliente se lleva a pH 1,5. Precipita un sólido amarillo que se lava, seca y recristaliza en benceno. Pf. 162-3° C.

- Ejemplo 4.- Se refluxen 5,0 g de 1(2', 3' dimetilfenil)lumazina con 50 ml de NaOH al 10% y 5 ml de alcohol durante 12 horas. La solución caliente se acidula con HCl a pH 1,5-2 y se extrae con éter. La fase orgánica se seca y evapora. El residuo se recristaliza en benceno-éter de petróleo. Pf. 163-3,5° C.



Serán independientes del objeto de la invención todas aquellas variaciones que no afecten a la esencialidad de la misma.

N O T A

5.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

10. 1ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3 amino 2 pirazinóico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, que se caracteriza esencialmente por llevarse a efecto haciendo reaccionar un derivado clorado, bromado o yodado en posición 3 con una amina aromática, pudiendo ser el citado grupo aromático el 2,3 dimetilfenilo, 3 trifluorometilfenilo, 2,6 dicloro 3 metilfenilo y 2 metil 3 clorofenilo.

20. 2ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3 amino 2 pirazinóico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de que el derivado halogenado tiene en posición 2 un grupo carboxílico u otro grupo hidrolizable a carboxílico, tal como carboalcoxi, carboxamido o cuano.

25. 3ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3 amino 2 pirazinóico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por el hecho de que la reacción puede hacerse con 1 ó 2 moles de amino, sin ningún disolvente, o con un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, dioxano, tetrahidrofurano u otro.

30. 4ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del

1/2



- ácido 3 amino 2 pirazinóico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza por el hecho de poderse utilizar un catalizador o un aceptor de ácido, en cuyo caso la reacción viene favorecida
5. por la de ambos, de los que el primero puede ser cobre en polvo, sales de cobre como el acetato, carbonato o yoduro potásico, en tanto que el segundo que puede ser dimetilnilina, trietilamina, piridina, carbonato sódico o potásico, bicarbonato sódico o potásico u otro adecuado.
10. 5ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3 amino 2 pirazinóico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, según las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza por el hecho de que cuando el sustituyente en 2 es un grupo carboalcoxi, carboxamido o ciano, puede hidrolizarse a carboxi en medio ácido o básico, aislándose el ácido de
15. la mezcla de hidrólisis.
- 6ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3 amino 2 pirazinóico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, según las reivindicaciones 1 a 5,
20. que se caracteriza por el hecho de que los ácidos citados se obtienen también por hidrólisis básica o ácida del compuesto ciclado conocido por lumazina, que debe tener en posición 1 uno de los sustituyentes aromáticos citados en la reivindicación 1.
- 7ª.-Procedimiento para la obtención de derivados del
25. ácido 3 amino 2 pirazinóico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, según las reivindicaciones 1 a 6, que se caracteriza por el hecho de que las 1 aril lumazinas se obtienen por condensación en medio acuoso ácido o básico del 1 aril 5,6 diamino uracilo o sus sales o complejos con glicoxal
30. o su producto de condensación con bisulfito sódico,

[Handwritten signature]



8ª.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
ACIDO 3 AMINO 2 PIRAZINICO CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA,
ANALGESICA Y ANTIPIRETIKA.

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

Consta la presente Memoria descriptiva de siete pá-
ginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 29 Septiembre 1970

P. A.

E. ESCRIG

p. p.

1/24