

384656



| |
|-----------------------------|
| SECCION TECNICA |
| C. A. REGION I. P. C. |
| CLASE <u>Co7</u> <u>AG1</u> |
| SUBCLASE <u>d</u> <u>R</u> |

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LUCIEN CHAUSSE, de nacionalidad francesa.

RESIDENCIA: Avenida Pasteur-12 SAINT MAUR-94

(Francia).

Inventor: El solicitante.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUE-
VOS COMPUESTOS DE LA SERIE DE LAS
ANILINO-2 (TETRANITRIL-5)-3 PIRIDI-
NAS".

Prioridad: Patente francesa n.º 6935826 del 20 octubre 1.969.



1

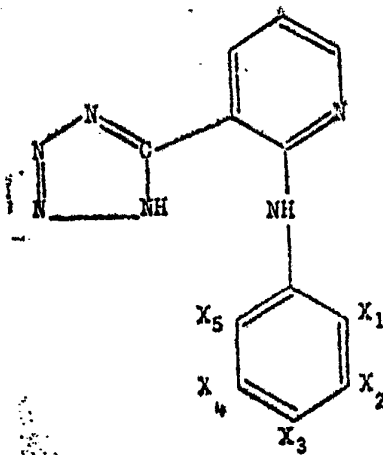
La presente memoria descriptiva tiene como fin la declaración del objeto sobre el que ha de recaer el privilegio de explotación industrial y comercial exclusivo en el territorio nacional de una Patente de Invención, de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad Industrial, que como el enunciado indica se trata de "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE LA SERIE DE LAS ANILINO-2 (TETRANITRIL-5)-3 PIRIDINAS".

5

10

La presente invención se refiere a los nuevos compuestos de la serie de las anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridinas de fórmula general:

15



20

25

en la cual X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, son, aislada o simultáneamente hidrógeno, un halógeno, un radical alcohilo inferior, sustituido o no por halógenos, un alcoxy inferior, etc.

30

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de estos nuevos compuestos obtenidos por reacción de una anilino-2 ciano-3 piridina con el ácido nítrico o una de sus sales.



1 Los nuevos compuestos pueden dar origen a formas
farmacéuticas conteniendo los citados compuestos antes descri-
ta, sus sales de ácidos o de bases, orgánicos o inorgánicos,
con objeto de su administración por vía oral, rectal o paren-
5 tal, conteniendo al estado puro o en mezcla uno o varios de
sus nuevos compuestos de la serie de las anilino-2 (tetranitril
-5)-3 piridinas descrita anteriormente, o sus sales de ácidos
o de bases minerales y orgánicos.

10 La invención se comprenderá mejor con la lectura
de la descripción y de los ejemplos no limitativos siguientes.

 La preparación de sus nuevos compuestos según la
invención se obtiene por reacción de una anilino-2 ciano-3 pi-
ridina con el ácido nítrhídrico o una de sus sales.

15 Se puede operar en un vasto dominio de temperaturas
de 0° a 250°C, de preferencia del orden de 100°C aproximadamen-
te, el tiempo de reacción aumentando cuando la temperatura de-
crece, generalmente en presencia de un disolvente inerte y en
presencia o no de sales alcalinas teniendo el papel de tampón.

20 Las sales de ácidos o de bases, orgánicos o mine-
rales, se obtienen a partir de los nuevos compuestos citados,
según los métodos clásicos de la química orgánica.

EJEMPLO 1

25 En un recipiente provisto de un agitador, de una
fuente de calor y de un refrigerante de reflujo, se introduce
la anilino-2 ciano-3 piridina la cantidad estequiométrica de
nitruro de sodio, o de preferencia una cantidad muy ligeramen-
te superior, un peso igual de cloruro amónico, diez veces el
peso de n-butanol.

30 Se filtran los insolubles, se lava el éter y se
neutraliza a pH=4 con ácido fórmico. Se deja reposar durante



1 veinticuatro horas y después se filtra los cristales obtenidos
que se recristalizan en alcohol diluido. Se obtiene la anilino-
2 (tetranitril-5)-3 piridina en forma de cristales cuyo punto
de fusión es de 180°C.

5 EJEMPLO 2

Se opera como antes utilizando al principio la cloro-
4'anilino-2 ciano-3 piridina (punto de fusión 137-138°C) re-
cristalizada en la mezcla metanolcloroformo y utilizando como
disolvente la dimetrilformamida. El calentamiento se mantiene
durante dos horas a 140°C.

10 Se obtiene la cloro-4'anilino-2 (tetranitril-5)-3
piridina en forma de microcristales blancos descomponiéndose
entre 130 y 150°C pero cuya estructura se ha comprobado por
resonancia magnética nuclear y la pureza verificada por cro-
matografía en capa delgada.

15 EJEMPLO 3

Operando como en el ejemplo precedente, utilizan-
do al principio la cloro-3'anilino-2 ciano-3 piridina (produc-
to blanco de punto de fusión 137°C y recristalizado en la mez-
20 cla metanol-cloroformo), se obtiene la cloro-3'anilino-2 (te-
tranitril-5)-3 piridina en forma de cristales blancos descom-
poniéndose igualmente a una temperatura indeterminada compren-
dida entre 120 y 140°C pero cuya pureza ha sido comprobada por
cromatografía en capa delgada y la estructura verificada por
25 resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 4

Operando como antes, utilizando al principio la
fluo-4'anilino-2 ciano-3 piridina (producto blanco recrista-
lizado en el metanol y punto de fusión 131°C), se obtiene la
30 fluo-4'anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridina en forma de un

1 polvo cristalino blanco (primera cristalización metanol diluido, segunda recristalización ácido acético diluido) que se descompone por calentamiento entre 130 y 150°C pero cuya pureza se ha comprobado por cromatografía en capa fina y la estructura verificada por resonancia magnética nuclear.

5 EJEMPLO 5

Se opera idénticamente, utilizando al principio la fluor-2'anilino-2 ciano-3 piridina (producto blanco punto de fusión 96-97°C después de recristalización en el metanol) y se obtiene la fluor-2'anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridina en forma de microcristales blancos de punto de fusión 196-197°C, después de recristalización en ácido acético diluido.

10 EJEMPLO 6

Se opera idénticamente, utilizando al principio la trifluor-metil-3'anilino-2 ciano-3 piridina (producto amarillo claro de punto de fusión 128°C después de recristalización en alcohol) y se obtiene la trifluormetil-3'anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridina en forma de microcristales blancos de punto de fusión 183°C después de recristalización en alcohol diluido.

15 EJEMPLO 7

Se opera igualmente, utilizando al principio la dimetil-2'-3'anilino-2 ciano-3 piridina, (producto cristalizado blanco de punto de fusión 156°C después de recristalización en ácido acético diluido) y se obtiene la dimetil-2'-3'anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridina en forma de un producto blanco de punto de fusión 255-256°C después de recristalización en ácido acético.

20 Propiedades farmacológicas.-

El estudio farmacológico de los nuevos compuestos de la invención se ha realizado principalmente en ratones, ratas y gatos.



1 Aparte la acción anelgésica, se ha destacado sobre
todo una actividad antiedemática.

 Esta acción se ha puesto particularmente en evi-
dencia por el test del edema de la levadura de cerveza y admi-
nistración del principio activo con dosis de 250mg/Kg.

5 Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

| Principio activo | DL 50 ratón vía oral | % actividad después de la administración del principio activo | | |
|--|----------------------------|---|----|----|
| | | 1h | 2h | 4h |
| 10 Cloro-4'anilino-2 (tetranit- tril-5)-3 piridina. | >2 g | 34 | 82 | 95 |
| Cloro-3'anilino-2 tetranit- tril-5)-3 piridina. | >2 g | 15 | 49 | 74 |
| 15 Fluor-4'anilino-2 (tetranit- tril-5)-3 piridina. | >2 g | 42 | 84 | 94 |
| Fluor-2'anilino-2 (tetranit- tril-5)-3 piridina. | >2 g | 39 | 71 | 86 |
| 20 Trifluorometil-3'anilino-2 (tetranitрил-5)-3 piridina. | >2 g | 20 | 69 | 84 |
| Dimetil-2'-3'anilino-2 (te- tranitрил-5)-3 piridina | >2 g | 31 | 72 | 79 |
| 25 Acido niflúmico | 900 mg/kg | 22 | 66 | 81 |
| Testigos | | 0 | 0 | 0 |

30 Destacan en estas experiencias que los nuevos com-
puestos de la invención tienen una toxicidad menor que el ácido



1 niflúmico, teniendo en cambio una actividad antiedemática por
lo menos igual y a veces superior a la de dicho ácido niflú-
mico.

5 Los resultados farmacológicos se han proseguido
intensamente para permitir una primera experiencia clínica que
ha confirmado los resultados farmacológicos.

Naturalmente, la invención no se limita a los ejem-
10 plos citados anteriormente, es susceptible de tener numerosas
variantes, accesibles al profesional, según las aplicaciones
proyectadas, sin que se aparte del espíritu de la invención.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del presen-
te invento, así como su realización industrial, sólo cabe aña-
dir que en su conjunto y partes constitutivas es posible intro-
ducir cambios de forma, materia y disposición en cuanto tales
alteraciones no desvirtúen su fundamento.

20 El solicitante al amparo de los Convenios Interna-
cionales sobre Propiedad Industrial, se reserva el derecho de
extender esta demanda a los países extranjeros, si fuera posi-
ble, reivindicando la misma prioridad de la presente solici-
tud.

NOTA

25 Igualmente el solicitante se reserva el derecho de
introducir en la presente invención cuantos perfeccionamientos
se deriven del mismo mediante la solicitud de los correspondien-
tes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

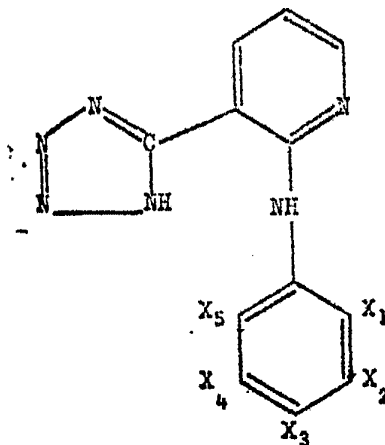
30 La Patente de Invención que se solicita por veinte
años para España, de acuerdo con la vigente Legislación sobre
Propiedad Industrial, deberá recaer sobre "PROCEDIMIENTO DE
OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE LA SERIE DE LAS ANILINO-2
(TETRANITRIL-5)-3 PIRIDINAS", en todo de acuerdo con las si-



1 guientes,

REIVINDICACIONES :

5 1ª.- Procedimiento de obtención de nuevos compuestos de la serie de las anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridinas, cuya fórmula general es



20 y en la que X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 , son aislada o simultáneamente, hidrógeno, un halógeno, un radical alcohilo inferior, sustituido o no por halógenos, y un alcoxy inferior, caracterizado porque se obtienen por reacción de una anilino-2 ciano-3 piridina, sobre el ácido nitrihídrico o una de sus sales, operando en una gama de temperaturas desde cero grados hasta doscientos cincuenta grados centígrados, preferentemente del orden de cien

25 grados centígrados.

2ª.- Procedimiento de obtención de nuevos compuestos de la serie de las anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridinas, en todo de acuerdo con la anterior reivindicación caracterizado porque se opera en presencia de un disolvente inerte.

30 3ª.-Procedimiento de obtención de nuevos compues-



1 de la serie de las anilino-2 (tetranitril-5)-3 piridinas, en
todo de acuerdo con las anteriores reivindicaciones, caracte-
rizado porque se opera en presencia de sales alcalinas que
juegan el papel de tampón.

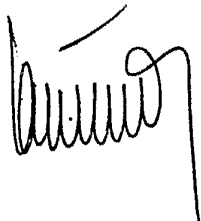
5 4.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS COM-
PUESTOS DE LA SERIE DE LAS ANILINO-2 (TETRANITRIL-5)-3 PIRI-
DINAS".

Según queda sustancialmente descrita en la presen-
te memoria que consta de nueve hojas, mecanografiadas por una
10 sola cara.

Madrid,

El Agente Oficial

MIGUEL FERNANDEZ-LOAYSA PIKZON
P. P.

15 

20

25

30