



401829

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a.

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BANYU PHARMACEUTICAL CO LTD, y Hiroyoshi
Hidaka de nacionalidad japonesa.

RESIDENCIA: 7-8, 2 chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku;
TOKYO.- (Japón) y Kowaso, 2-26, Kawanahoncho
Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken -JAPON-

ENUNCIADO: METODO DE FABRICACION DE UN COMPUESTO

DERIVADO DEL ACIDO PICOLINICO.

Inventores: Hiroyoshi Hidaka, Ikuo Matsumoto y Junji
Yoshizawa, que ceden sus derechos a los
solicitante.

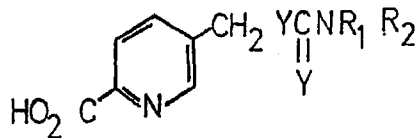
Prioridad, Patente japonesa n.º 23892/71 del 16 de abril 71
japonesa 95282/71 29 de nov. 71

401829



1 La presente memoria descriptiva
 tiene como fin la declaración del objeto sobre el cual ha de
 recaer el privilegio de explotación industrial y comercial
 exclusivo en el territorio nacional de una Patente de Inven-
 5 ción de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad
 Industrial que, como el enunciado indica, se trata de "METODO
 DE FABRICACION DE UN COMPUESTO DERIVADO DEL ACIDO PICOLINICO".

Los compuestos nuevos que tienen
 la fórmula,



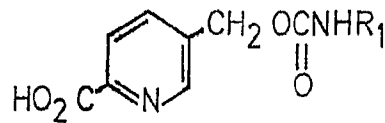
en donde R₁ representa un grupo de alquil bajo, R₂ representa
 átomo de hidrógeno o un grupo de alquil bajo y R₁ y R₂ pueden
 15 formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno, e
 Y representa un átomo de azufre u oxígeno, son efectivos como
 un agente para el sistema circulatorio, un agente para el sis-
 tema nervioso y órganos sensoriales, y un agente antiinflama-
 torio o un agente antialérgico, especialmente para hiperten-
 20 sión, parkinsonismo, alcoholismo, esquizofrenia y males mania-
 co-depresivos.

Los compuestos nuevos pueden ser
 preparados reaccionando ácido 5-(hidroxi-o-halo)-metil-picolí-
 nico, o su éster, con un compuesto seleccionado de alquiliso-
 25 cianatos y, si es en forma de éster, hidrolizando el éster.

Es objeto de este invento el sumi-
 nistrar un proceso para preparar un nuevo derivado del ácido
 picolínico.

30 El compuesto nuevo típico es un
 compuesto que tiene la fórmula:

401829



..... (I)

en donde R_1 representa un grupo de alquil bajo. Este compuesto puede ser preparado reaccionando ácido 5-hidroximetil-picolínico con alquilisocinato.

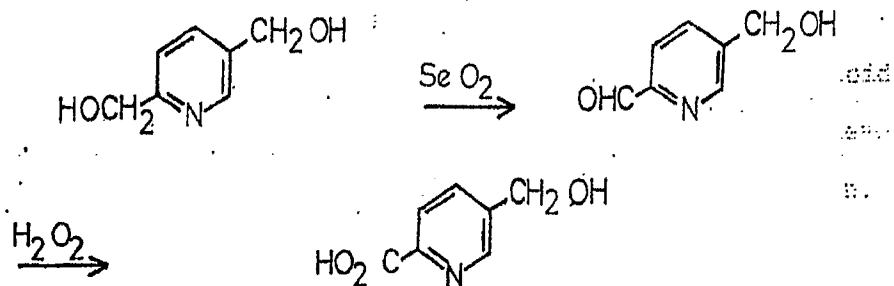
el alquilisocinato usado para dicha reacción es preferiblemente un alquilisocinato bajo tal como el metilisocinato, etilisocinato o propilisocinato.

La reacción de adición del alquilisocinato y ácido 5-hidroximetil-picolínico es preferiblemente conducida como un sistema homogéneo en un disolvente orgánico inerte. Es preferible usar piridina en calidad de disolvente orgánico inerte.

Después de la reacción, el disolvente es destilado de la mezcla de reacción y el residuo es disuelto en una solución alcalina acuosa y extraído con cloroformo para eliminar los subproductos.

Posteriormente, la fase de agua es neutralizada para precipitar el compuesto.

El material de comienzo, ácido 5-hidroximetil-picolínico, es también un compuesto nuevo, y puede ser preparado por medio de la siguiente reacción.

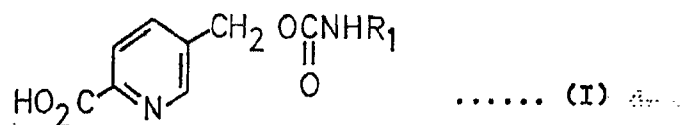


401829

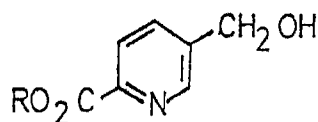


1 En la anterior reacción, el grupo hidroximetil en posición 2, de 2,5-hidroximetil-piridina es selectivamente oxidado usando 0'5 molar equivalente de SeO_2 para resultar 2-formil-5-hidroximetil-piridina. El grupo 2-formil es oxidado pasando a grupo carboxil usando peróxido de hidrógeno en la ausencia de un catalizador a una temperatura fresca y pueda obtenerse ácido 5-hidroximetil-picolínico en una forma fácilmente aislable.

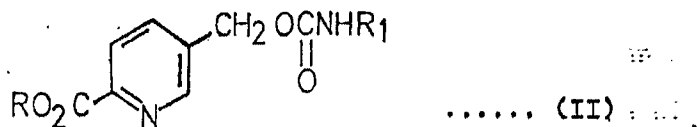
5 Este derivado en cuestión de ácido picolínico que tiene la fórmula



15 puede ser también preparado reaccionando alquilisocianato con éster de ácido 5-hidroximetil-picolínico que tiene la fórmula



25 en donde R representa un grupo de alquil bajo, para dar como resultado un derivado de éster picolínico que tiene la siguiente fórmula



en donde R_1 representa un grupo de alquil bajo y R representa un grupo de alquil bajo, e hidrolizando el producto bajo una

401829



1 condición alcalina.

5 Como el mencionado anteriormente, el compuesto que tiene la fórmula (I) puede ser preparado reaccionando ácido 5-hidroximetil-picolínico con alquilisocinato. Sin embargo, el alquilisocinato es reaccionado no sólo-
mente al grupo hidroxilo de la cadena lateral sino también para librar al grupo carboxílico para dar como resultado grandes cantidades de subproductos.

10 De acuerdo con lo precedente, esto requiere una operación de aislamiento complicada para aislar el compuesto objeto que tiene la fórmula (I) de la mezcla de reacción, y se disminuye la producción del compuesto.

15 Cuando el ácido 5-hidroximetil-picolínico es reemplazado por el éster de alquil correspondiente, y el éster de alquil es reaccionado con alquilisocinato, puede obtenerse fácilmente el derivado de éster picolínico que tiene la fórmula (II) con una alta producción como un compuesto simple que es fácilmente aislable.

20 El compuesto (II) tiene el grupo éster basado en el material de comienzo y el éster carbámico. De acuerdo con esto, sólomente el grupo éster basado en el material de comienzo es selectivamente hidrolizado para obtener el compuesto objeto, que tiene la fórmula (I).

25 Hemos encontrado que el objeto puede ser logrado hidrolizando el compuesto que tiene la fórmula (II) en condición alcalina.

30 El álcali puede ser usado para la hidrólisis convencional de esteres, el cual incluye una solución acuosa o una solución de alcohol acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario.

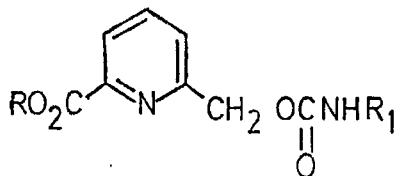
401829



1 Cuando el compuesto que tiene la fórmula (II) es suspendido en la solución alcalina y es agitado o removido a temperatura ambiente, es hidrolizado y disuelto como sal álcali del compuesto que tiene la fórmula (I).

5 Con el fin de evitar la hidrólisis secundaria del compuesto que tiene la fórmula (I), es preferible reaccionarlo a una temperatura relativamente baja en la solución alcalina diluida conteniendo 1'1 a 1'5 equivalentes de álcali, y neutralizar el producto hidrolizado en una etapa temprana. El compuesto que tiene la fórmula (I) obtenido por la neutralización, es fácilmente purificado por medio de un proceso de recristalización y el rendimiento del compuesto es algunas veces superior al 95%.

15 Cuando el éster de ácido 5-hidroximetil-picolínico es reemplazado por el éster álcali de ácido 6-hidroximetil-picolínico, puede obtenerse el compuesto con la siguientes fórmula:



25 El compuesto nuevo obtenido según este invento es efectivo como agente para el sistema circulatorio, para el sistema nervioso y antialérgico, especialmente para hipertensión, parkinsonismo, alcoholismo, esquizofrenia, y males maniaco-depresivos.

30 De acuerdo con nuestras pruebas in vitro, el compuesto nuevo obtenido según este invento, inhibe dopomina-beta-hidroxilasa en una concentración baja, muy notable, tal como sigue:

401829



1	concentración	Indice de inhibición de Dopamina beta-hidroxilasa (%)
	1×10^{-6} M	88
	1×10^{-6} M	82
5	1×10^{-7} M	60
	5×10^{-8} M	48
	1×10^{-8} M	20

10 De acuerdo con los hechos, una cantidad de catecolamina en tejidos puede ser afectada por la administración del compuesto obtenido según este invento.

15 De acuerdo con esto, el compuesto obtenido según este invento es efectivo para aplicar a la enfermedad causada por la catecolamina en un tejido, tales como enfermedades del sistema circulatorio incluyendo hipertensión y enfermedades del sistema nervioso tales como el mal de parkinson y psicosis maniaco-depresivas.

20 El cambio de nivel de catecolaminas en el cerebro, origina cambios de la liberación de la hormona de crecimiento o ACTH (de hipófisis) y de acuerdo con esto, el compuesto de este invento es también efectivo para aplicar a determinadas enfermedades de secreción interna anormal de hormonas.

25 Cuando el compuesto de este invento es administrado a un ratón (tensión tipo Wistar), el nivel de catecolaminas en el tejido del cerebro, corazón, glándula adrenal y etc. es disminuido.

30 Por ejemplo las cantidades de catecolamina en el cerebro, corazón y glándula adrenal fueron disminuidas por medio de la administración oral de uno de estos nuevos compuestos en una dosis de 50 mg/kg a una rata



1 después de tres horas, en comparación con aquellas de control
obteniendo resultados muy similares a estos.

5	Noradrenalina en el tejido (μ g/g tejido)	Dopamina en el tejido (μ g/g tejido)
	Cerebro 25% disminución	20% aumento
	Corazón 20% disminución	10% aumento
10	Clándula Adrenal 30% disminución	25% aumento

15 El compuesto (I) fue administrado oralmente a un conejo (esfuerzo tipo australiano) en una dosis de 50 mg/kg, y la presión de la sangre comenzó a disminuir después de 15 minutos de la administración y disminuyó 20% después de una hora y 30% después de 3 horas; la disminución de presión sanguínea continuó después de 5 horas y entonces la presión de la sangre volvió a su nivel normal. Esta reducción de presión sanguínea fue estadísticamente importante, y muestra la efectividad del compuesto de este invento.

20 Habiendo descrito generalmente el invento, una compresión más completa puede ser obtenida por medio de la referencia a determinados ejemplos específicos.

EJEMPLO I

25 2.0 grs. de ácido hidroximetilpicólfínico fueron disueltos en 40 ml. de anhídrido de piridina y luego 1.5 ml. de metilisocinato fueron agregados a la solución para reaccionar a la temperatura ambiente durante la noche, y luego fue calentado a 80°C. durante una hora. La piridina fue eliminada de la mezcla de reacción. El producto

30

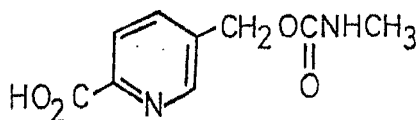
401829



1 residual fue disuelto en solución acuosa de hidróxido de sodio 0'1 N y los subproductos fueron eliminados extrayéndolos con cloroformo.

5 La fase de agua fue neutralizada con ácido clorhídrico 2 N a pH 4'0 y después fue secado bajo presión reducida

10 El producto residual fue extraído con cloroformo bajo calentamiento, y el extracto fue secado y cristalizado de una solución de metanol de 90%. Como resultado, fue obtenido el derivado de ácido picolínico que tiene la siguiente fórmula



15 el cual es un cristal en forma de aguja capilar sin color, y con 157-158° C de punto de fusión.

El compuesto tiene 7'1% de solubilidad en el agua a 20° C.

20 Análisis elemental (C₉ H₁₀ N₂ O₄)

	C	H	N
Valor calculado	51'42%	4'80%	13'33%
Valor analizado	51'43%	4'84%	13'18%

25 El material de comienzo, ácido 5-hidroximetil-picolínico fue preparado por el siguiente método:

30 2'8 grs. de 2.5-dihidroximetil-piridina y 1'1 grs. de dióxido de selenio fueron suspendidos en 20 ml. dioxano y la mezcla fue calentada a 80° C. y agitada o removida durante 2'5 horas. El selenio metálico precipitado

-10-
401829

de la mezcla de reacción fue filtrado y lavado con agua.

El lavado fue mezclado al filtrado y la mezcla fue secada bajo presión reducida. El producto residual fue disuelto en 10 ml de agua, y 3 ml de 30% de solución acuosa de peróxido de hidrógeno fueron agregados y se agito el conjunto a temperatura ambiente durante 2 horas; la mezcla fue expuesta durante toda la noche.

El peróxido de hidrógeno que quedó fue descompuesto usando catalizador de platino y la mezcla de reacción fue concentrada para precipitar 2'6 grs. de ácido 5-hidroximetil-picolínico en forma de cristal en forma de aguja capilar sin color, y con 216°C. de punto de fusión (descomposición). el rendimiento fue 84%.

Análisis elemental (C₇H₇N O₃)

	C	H	N
Valor calculado	54'90%	4'61%	9'15%
Valor analizado	54'76%	4'60%	8'92%

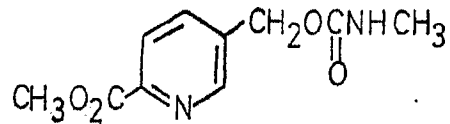
EJEMPLO II

7'4 grs. de hidrocioruro de éster metilo de ácido 5-hidroximetil-picolínico (cristal de 146°C. de punto de fusión) fueron disueltos en 8 ml de agua y fueron neutralizados con hidrogen-carbonato de sodio y luego extraídos con cloroformo y liberados para resultar 6'5 grs. de éster de metilo de ácido 5-hidroximetil-picolínico en forma aceitosa. El producto fue disuelto en 50 ml. cloroformo y 3'0 ml. de metilisocianato y 10 ml. de piridina fueron agregados a la solución. La mezcla fue calentada a 35°C. durante 3 horas y luego a 600°C. durante 2 horas. La mezcla de reacción fue secada bajo presión reducida, y fue recristalizada desde el agua.

401829



1 Como resultado se obtiene 8'1 grs. del derivado de éster de ácido picolínico que tiene la siguiente fórmula



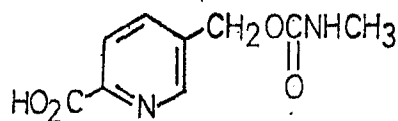
el cual es un cristal en forma de aguja sin color, y con 131-132° de punto de fusión; el rendimiento fue de 98%

10 Análisis elemental: (C₁₀H₁₂N₂O₄)

	C	H	N
Valores calculados	53'53%	5'39%	12'50%
Valores analizados	53'52%	5'41%	12'51%

15 7'0 grs. de dicho derivado de éster de ácido picolínico fueron suspendidos en 75 m (1'2 equivalente) de Na OH, 0'5N, y fueron sustancialmente disueltos en 5-10 minutos agitando o removiendo a la temperatura ambiente.

20 El compuesto fue hidrolizado durante 30 minutos, y luego se agregó 18'7 ml de ClH, 2N, a la mezcla de reacción para neutralizarlo y luego fue secado bajo presión reducida. El producto residual fue extraído con una mezcla de 1:1 de metanol:acetato de etilo bajo calentamiento. El extracto fue concentrado y fue recristalizado desde 90% de etanol. Como resultado, se obtuvieron 6'8 grs. del derivado de ácido picolínico que tiene la siguiente fórmula



-12-

401829



1 el cual es un cristal en forma de aguja sin color y con 157-158°C de punto de fusión; el rendimiento fue de 95%

Análisis elemental: (C₉H₁₀N₂O₄)

	C	H	N
5 Valores calculados	51'42%	4'80%	13'33%
Valores analizados	51'43%	4'84%	13'18%

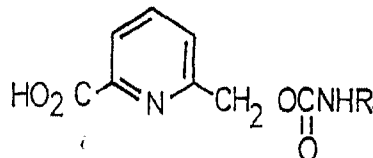
REFERENCIA

2'5 grs. de derivado de carbomato (punto de fusión: 80°C) el cual fue preparado reaccionando 10 éster de metil de ácido 6-hidroximetil-picolínico con isocianato de metilo, fue suspendido en 27 ml (1'2 equivalente) de Na OH, 0'5 N, y fue agitado a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue neutralizada con 6'7 ml de ClH, 2N, y fue secada bajo presión reducida.

15 El compuesto fue extraído con una mezcla de 1:1 de acetato de etilo: metanol bajo calentamiento y luego fue recristalizado desde el acetano de etilo.

20 Como resultado, se obtuvieron 2'3 grs. de derivado de ácido picolínico con la fórmula (R₁=CH₃), el cual es un cristal en forma de aguja sin color y con 132'5-134°C. de punto de fusión; el rendimiento fue de 98%

25 Cuando el compuesto resultante fue mezclado con el compuesto normalizado que fue preparado separadamente, y la mezcla fue fusionada, no se encontró ninguna disminución del punto de fusión y el espectrógrafo infrarrojo del compuesto resultante fue el mismo que aquel del compuesto normalizado.



30 Donde R₁ es C H₃



401829

De acuerdo con dicho proceso, el isocianato de metil fue reemplazado por isocianato de propil o isocianato metil. Como resultado, se obtuvo uno de los compuestos siguientes:

El compuesto con dicha fórmula en donde R_1 es $C_2 H_5$ punto de fusión $145^\circ C$

El compuesto con dicha fórmula en donde R_1 es $C H (C H_3)_2$ punto de fusión $128^\circ C$

Descrita suficientemente la naturaleza del presente invento, así como su realización industrial, sólo cabe añadir que en su conjunto y partes constitutivas es posible introducir cambios de forma, materia y disposición en cuanto tales alteraciones no desvirtuen su fundamento.

El solicitante, al amparo de los Convenios Internacionales sobre Propiedad Industrial se reserva el derecho de extender esta demanda a los países extranjeros, si fuera posible, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud.

Igualmente el solicitante se reserva el derecho de solicitar los adecuados Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley, al introducir en el presente invento cuantos perfeccionamientos se deriven del mismo.

NOTA:

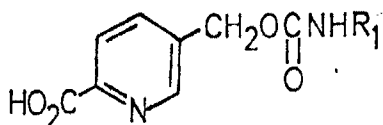
La presente Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad industrial, deberá recaer sobre "METODO DE FABRICACION DE UN COMPUESTO DERIVADO DEL ACIDO PICOLINICO", en todo de acuerdo con las siguientes

401829

-14-

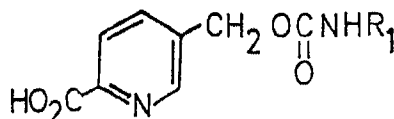
REIVINDICACIONES:

1. -Metodo de fabricaci3n de un compuesto derivado del 1cido picol3nico, caracterizado porque teniendo dichos compuestos la f3rmula



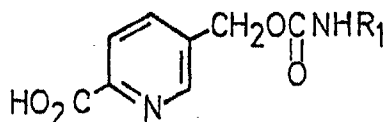
en donde R₁ representa un radical de alquil bajo, se hace reaccionar 1cido (hidroxi halometil)-picol3nico, o un 1ster suyo, con un compuesto seleccionado del grupo compuesto por alquilisocianatos, hidrolizando el 1ster si es usado este en lugar del 1cido.

2. -M3todo de fabricaci3n de un compuesto derivado del 1cido picol3nico, en todo de acuerdo con la anterior reivindicaci3n, caracterizado porque, teniendo dichos compuestos la f3rmula



en donde R₁ representa un radical de alquil bajo, se hace reaccionar 1cido 5-hidroximetil-picol3nico con alquilisocianato.

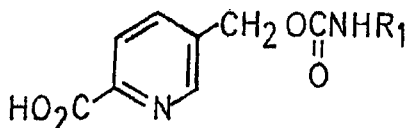
3. -M3todo de fabricaci3n de un compuesto derivado del 1cido picol3nico, en todo de acuerdo con la primera reivindicaci3n, caracterizado porque teniendo dichos compuestos la f3rmula



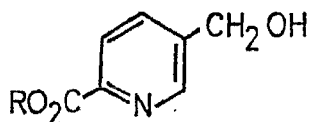
401829



1 en donde R_1 representa un radical de alquil bajo, se hace reac-
 5 cionar un éster 5-hidroximetil-picolínico que tiene la fór-
 mula



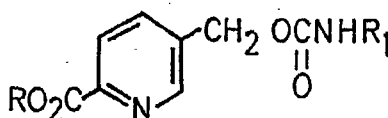
en donde R representa un radical de alquil bajo, con alquili-
 10 sianato para dar como resultado un derivado de éster pico-
 línico que tiene la fórmula



e hidrolizando el derivado de éster picolínico bajo un esta-
 do alcalino.

15 4.-Método de fabricación de un
 compuesto derivado del ácido picolínico, en todo de acuerdo
 con las reivindicaciones primera y tercera, caracterizado
 porque el alquilisocianato es reaccionado con el derivado
 de éster picolínico en presencia de un solvente inerte.

20 5.-Método de fabricación de un
 compuesto derivado del ácido picolínico, en todo de acuerdo
 con las reivindicaciones primera tercera y cuarta, caracte-
 rizado porque el derivado de éster picolínico que tiene la
 siguiente fórmula



25 es hidrolizado con solución acuosa o solución de alcohol
 30 hidratada de álcali, y es neutralizado con ácido para preve-

401829



1 nir una hidrólisis secundaria.

6.- METODO DE FABRICACION DE UN
COMPUESTO DERIVADO DEL ACIDO PICOLINICO.

5 Según queda sustancialmente des-
crito en la presente memoria descriptiva que consta de die-
ciseis hojas mecanografiadas por una sola cara.

7 ABR. 1972

Madrid,

El Agente Oficial.

MIGUEL FERNANDEZ LORISA PINZON
P.P.

10

15

20

25

Pg

30