

F.C. 6-3-75



Int. Cl.: Co 7 D

PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: 9254/23.

404930

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina.

=====
404930

Solicitante SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1 avenue de Villars, Paris, Francia.

=====

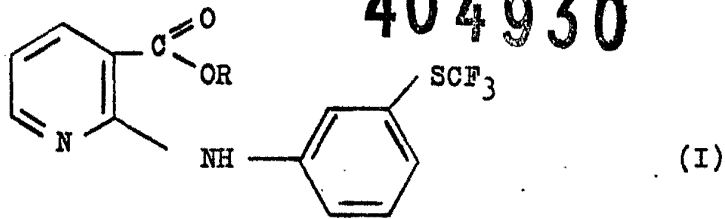
La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de derivados, de la piridina, mas particularmente se refiere a un procedimiento para la obtención del ácido (trifluormetiltio-3'-anilino)-2 nicotínico y sus ésteres, es decir los com

5.



puestos de fórmula general (I)

404930



5. en la que R representa, bien un átomo de hidrógeno, bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada, que contiene de uno a seis átomos de carbono, así como las sales que los compuestos (I) forman con los ácidos farmacéuticamente aceptables minerales (ácido clorhídrico, sulfúrico, etc...) u orgánicos (ácido acético, tartárico, cítrico, etc...) y las sales que forman los compuestos (I) para los cuales R = H con todas las bases farmacéuticamente aceptables, bien minerales (sosa, potasa, etc...), bien orgánicas, (dietanolamina, dietilamina, piridoxina, glucosamina, N-metilpiperazina, N-(cloro-3 fenil) piperazina.
- 10.

15. El procedimiento que constituye el objeto de la invención, para la preparación de los compuestos (I), se caracteriza porque se hace reaccionar en el seno de un hidrocarburo aromático, tal como xileno, la m-trifluormetilico-anilina con un derivado halogenado de fórmula general (II),



20. en la que R tiene el significado anteriormente indicado para la fórmula (I) y X representa bien un átomo de bromo, bien un átomo de cloro.

La reacción se efectúa a la temperatura del reflujo



del disolvente, que se mantiene hasta disolución completa de las materias de partida, es decir durante aproximadamente 3 a 5 horas.

5. Para preparar los compuestos de fórmula general (I) para los cuales R es un resto alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, es ventajoso hacer reaccionar un mol de cloro-2 nicotinato de alquilo con dos moles de m-trifluormetiltio-anilina ya que la m-trifluormetiltioanilina juega al mismo tiempo el papel de aceptor de ácido clorhídrico.

10. La reacción se efectúa calentando la mezola reaccional a una temperatura de 200° aproximadamente durante 10 minutos aproximadamente.

15. Una variante del procedimiento según la invención, que permite obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que R = H, consiste en preparar un compuesto de fórmula general (I) en la que R es un resto alquilo, y a continuación hidrolizar por un agente alcalino o ácido.

20. Los compuestos (I) se pueden preparar igualmente por medio de materias de partida diferentes a las indicadas pero que se comportan de manera equivalente. Por ejemplo en lugar de utilizar un derivado halogenado (II), se puede utilizar un ácido nicotínico (o un éster correspondiente) portador en posición 2 de un sustituyente alcoxi, alquiltio, alquilsulfo-nilo, nitro o cualquier otro sustituyente de efecto equivalen
25. te. En todos los casos, se está dentro de las mismas condiciones de reacción que en la reacción de desplazamiento nucleofilo según el procedimiento.

30. Los compuestos (I) preparados según las técnicas anteriores son en general sustancias cristalinas, insolubles en agua.



Se preparan las sales de los compuestos (I) por los métodos generales conocidos.

La invención comprende finalmente las aplicaciones industriales de los compuestos (I) y mas particularmente su empleo como medicamentos. Los compuestos (I) poseen en efecto propiedades farmacológicas que les hacen preciosos para la terapéutica.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1

10. (Trifluormetiltio-3' anilino)-2 nicotinato de metilo

En un matraz de 100 ml provisto de un refrigerante, se calientan durante 10 minutos, a 200-210°C, una mezcla de 13,3 g (0,077 mol/g) de cloro-2 nicotinato de metilo y de 29,9 g (0,155 mol/g) de m-trifluormetiltio-anilina. Se deja refrigerar, se vierte la mezcla reaccional en 200 ml de éter, se filtra el clorhidrato de la m-trifluormetiltio-anilina precipitado, se elimina el éter del filtrado y se tritura el residuo en 100 ml de hexano. Se escurren aproximadamente 1,5 g de un precipitado constituido por ácido cloro-2 nicotínico y se elimina el hexano del filtrado al baño-maría bajo vacío. Se rectifica el residuo oleaginoso.

20. Se recogen de este modo 19,5 g (rendimiento = 78 %) de (trifluormetiltio-3'anilino)-2 nicotinato de metilo, en forma de un aceite ligeramente amarillo que hierve a 178-180°/0,1 mm y se solidifica en el matraz receptor. P.F. = 50-52°.

25. Análisis: $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2S$ (328) :

Calc. %	C 51,57	H 3,35	F 17,45	N 8,53	OCH ₃ 9,45
Enc. %	51,51	3,48	17,40	8,60	9,47
	51,56	3,48			



404930

EJEMPLO 2

(Trifluormetiltio-3'anilino)-2 nicotinato de etilo

5. En un matraz de 100 ml, se calienta durante 10 minutos a 200-210°C una mezcla de 14,9 g (0,08 mol/g) de cloro-2 nicotinato de etilo y de 31,1 g (0,16 mol/g) de m-trifluormetiltio-anilina. Se deja refrigerar, se añaden 200 ml de éter, se filtra el clorhidrato de m-trifluormetiltio-anilina precipitado, se elimina el éter del filtrado y se rectifica el residuo.

10. Se recogen de este modo 25,1 g (rendimiento = 91 %) de trifluormetiltio-3'anilino)-2 nicotinato de etilo, en forma de un aceite que hierve a 164°/0,5 mm y se solidifica en el matraz receptor. P.F. = 62-64°.

Análisis: C₁₅H₁₃F₃N₂O₂S (342):

15.	Calc. %	C 52,63	H 3,81	F 16,40	N 7,88
	Enc. %	52,68	3,74	16,10	8,01
		52,78	3,69	15,85	8,10

20. Haciendo reaccionar los cloro-2 nicotinatos de alquilo apropiados sobre la m-trifluormetiltio-anilina, se preparan todos los restantes ésteres del ácido (trifluormetiltio-3'anilino)-2 nicotínico que corresponde a la fórmula general (I).

EJEMPLO 3

Acido (trifluormetiltio-3'anilino)-2 nicotínico

25. En un matraz de 100 ml con dos tubuladuras, provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante de reflujo coronado por una trampa de cloruro cálcico, se mezclan 6,3 g (0,04 mol/g) de ácido cloro-2 nicotínico y 7,7 g (0,04 mol/g) de m-trifluormetiltio-anilina en 40 ml de xileno. Se calienta esta mezcla a la temperatura del reflujo del xileno durante tres

30. horas (disolución completa de las materias primas), se la re-



frigera, se escurre el compuesto precipitado, se le lava sucesivamente con xileno, y a continuación con éter de petróleo, y se le seca bajo vacío.

5. Se recogen de este modo 10,2 g (rendimiento = 81 %) de ácido (trifluormetiltio-3'anilino)-2 nicotínico, que, recristalizado en alcohol metílico, se presenta en forma de un compuesto cristalizado amarillo claro, insoluble en agua, soluble en bicarbonato sódico, que funde a 173-175°.

Análisis: $C_{13}H_9F_3N_2O_2S$ (314)

10.	Calc. %	C 49,68	H 2,87	N 8,92	F 18,15
	Enc. %	49,47	3,00	8,39	18,38
		49,51	2,98	8,40	18,32

15. Los compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos que han mostrado sus propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

A título de ejemplo se dan los resultados de algunos ensayos efectuados con el ácido (trifluormetiltio-3'anilino)-2 nicotínico, designado a continuación por "compuesto A".

1) Actividad anti-inflamatoria.

20. a) - Ensayo del edema de la pata de la Rata provocado por la carragenina.

25. La técnica utilizada es la descrita por C.A. Winter en "Non steroidal anti-inflammatory Drugs, International Congress Series 81", Excerpta Medica Fundation 1965, p. 190-202. Se han tomado como compuestos de referencia el ácido (trifluormetil-3'anilino)-2 nicotínico (o ácido niflumico) designado a continuación por "compuesto N". Los resultados estan reunidos en la tabla siguiente.



404930

dosis (mg/kg)	Tiempos tras inyección de la carrageni na (h)	Porcentaje de inhibición del ede- ma tras administración por vía oral del compuesto	
		A	N
9	3	33	18
	5	32	18
27	3	58	44
	5	49	36
81	3	65	56
	5	48	37

5. Así, el compuesto A es constantemente mas activo que el compuesto N. La diferencia de actividad, muy importante a la pequeña dosis de 9 mg/Kg, demuestra de forma muy significativa la mayor actividad anti-inflamatoria de A. La diferencia de actividad entre A y N es menos importante a las dosis fuertes porque, en el ensayo utilizado, el efecto anti-inflamatorio "plafona" en general en las proximidades de 55-65 por ciento y no aumenta practicamente ya cuando la dosis administrada continúa creciendo.

10. b) - Ensayo del eritema a los rayos U.V.
La técnica es la descrita por Wilhelmi (Schweiz. med. Wochr., 1949, 79, 577) modificada por S.S. Adams, (The Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1960, 12, p. 251-252).

15. Los compuestos son administrados a la dosis de 27 mg/kg (via oral). Los resultados estan reseñados en la tabla siguiente.

404930



Tiempos tras irradiación por los rayos U.V. (h)	Porcentaje de inhibición del eritema tras administración de los compuestos	
	A	N
2	77	61,5
18	50	21,5

2) - Actividad analgésica

a) - Writhing test (L.O. Hendershot y J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1959, 125, p. 237) en el caso del Raton.

5. Los compuestos se administran per os a la dosis de 75 mg/kg. Los resultados figuran en la tabla siguiente.

Compuestos	Porcentaje de inhibición de las contorsiones provocadas por la fenil-2 benzoquinona-1,4
-	0
A	60
N	40

b) - Ensayo de Randall y Selitto (L.O. Randall y J.J. Selitto, Arch. int. Pharm., 1957, 111, p. 409-418).

10. Los compuestos se administran a las dosis de 27 y 81 mg/kg por vía oral.

Los resultados estan reseñados en la tabla siguiente.

15. Como en el ensayo del edema de la pata de la Rata provocado por la carragenina, la diferencia de actividad entre el compuesto A y el compuesto N es mucho mayor a dosis bajas que a dosis elevadas, en razón de plafonado del efecto



404930

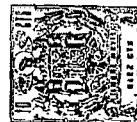
Dosis (mg/kg)	Tiempos tras la inyección de levadura de cerveza (h)	Porcentaje de elevación del umbral del dolor, provocado por los compuestos (con relación a un Inte testigo)	
		A	N
27	1,5	114	58
	3	192	94
	4,5	148	74
81	1,5	174	146
	3	200	168
	4,5	230	150

3) - Actividad antipirética

5. Se provoca una hipertermia en el caso de la Rata por inyección sub-cutanea de levadura de cerveza. Cuando la temperatura rectal es superior a 38,5°, se administran los compuestos A y N por vía oral a la dosis de 150 mg/kg y se registra la temperatura rectal 1,2,3,4,5,6 y 7 horas después. El detalle de los resultados figura en la tabla siguiente.

Com- pues- tos	Tras le- vadura de cer- veza	Temperatura media tras la administración de los compuestos						
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h
(teg- tigo)	38° 6	38°7	38°8	38°8	39°	38°9	38°9	38°8
A	38° 6	37°7	37°2	37°4	37°3	37°4	37°2	37°3
N	38° 5	38°	37°9	37°5	37°4	37°5	37°5	37°5

La actividad antipirética de A es superior a lo largo de toda la experiencia que la del compuesto N.



4) - Indice terapéutico

404930

5. El compuesto A, administrado per os, en el caso del Ratón, posee la misma toxicidad que el compuesto N. Las DL 50 de estas dos sustancias, que son respectivamente iguales a 465 (límites de confianza 95 %: 385-565) y a 500 (400-625), no difieren estadísticamente de forma significativa. Pero, en razón de su mayor actividad, el compuesto A posee un índice terapéutico mas favorable que el compuesto N.

10. Los ésteres descritos en los ejemplos 1 y 2 poseen las mismas propiedades que el compuesto A del ejemplo 3. Además, son mejor tolerados por la mucosa gástrica.

En terapéutica, los compuestos (I) se administran preferentemente bien por vía oral, bien por vía rectal.

15. La invención comprende como consecuencia todas las composiciones farmacéuticas que contengan uno de los compuestos (I) como principio activo en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración por las vías oral y rectal. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos (I) son farmacéuticamente y terapéuticamente compatibles.

20. Para la utilización por vía oral, se utilizan las formas farmacéuticas apropiadas para esta vía, es decir las gélulas, comprimidos, gráneas, etc..., la toma unitaria puede variar según el compuesto (I) elegido entre 50 y 500 mg de principio activo y la dosis diaria entre 200 y 2000 mg.

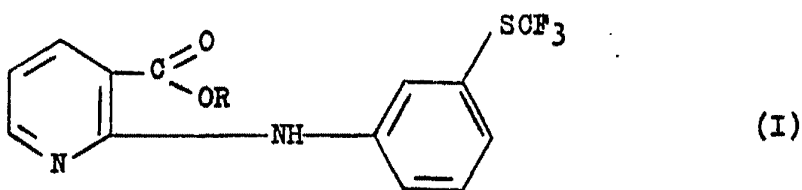
25. Para la utilización por vía rectal, se utilizan supositorios que contengan cada uno, según el compuesto (I) elegido 100 a 500 mg de principio activo, siendo la posología diaria de dos a tres supositorios.



- NOTA - 404930

5. 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 dos Solicitudes de Patente, presentadas en Francia, con fecha y números siguientes: 15 de julio de 1971, nº 71 25859, y 30 de septiembre de 1971, nº 71 35155, acogiéndose 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 España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

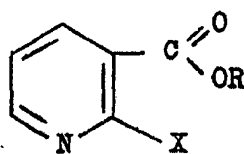
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina, de fórmula general (I)



20. en la que R representa un átomo de hidrógeno, bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, así como sus sales con los ácidos farmacéuticamente aceptables, minerales u orgánicos y, cuando R = H, las bases farmacéuticamente aceptables, minerales u orgánicas, caracterizado porque se hace reaccionar en el seno de un hidrocarburo aromático, tal como el xileno, la m-trifluormetil tioanilina con un derivado de fórmula general (II):
- 25.



404930



(II)

en la que R tiene el mismo significado anteriormente indicado y X representa un átomo de cloro o de bromo.

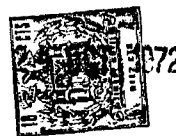
5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a la temperatura del reflujo del disolvente durante 3 a 5 horas.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando R = H, se hidroliza en medio alcalino o ácido un compuesto de fórmula general (I) en la que R es un resto alquilo.

10. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se utiliza un compuesto de fórmula general (II) en la que X representa un agrupamiento alcoxi o alquiltio o alquilsulfonilo o nitro o cualquier otro sustituyente de efecto equivalente al del átomo de cloro o de bromo.

15. 5ª.- Procedimiento para la preparación de los ésteres de los compuestos de fórmula general (I) caracterizado porque se hace reaccionar un mol de cloro-2 nicotinato de alquilo con dos moles de m-trifluormetil-tio-anilina.

20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 200° mantenida durante aproximadamente 10 minutos.



- 13

404930

7^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

24 OCT. 1972

Madrid

SYNTHELABO.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY
F. GARCÍA L. CORTES FERNÁNDEZ