



14 210.

409612

P.-52.676

DH/Brevets
81/17

Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION per 20 años

a nombre de CLAUDE DUFOUR y S E A C SOCIÉTÉ D'ETUDES
& APPLICATIONS CHIMIQUES

de nacionalidad y entidad francesa respectivamente

residentes en 15, rue Trébois, 92306 Levallois Perret,
Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-CICLOPROPIL-
CARBOXAMIDAS DERIVADAS DE LA PIRIDINA"

(Clase Internacional C07d)

6.12.72

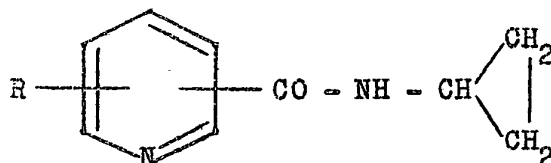
- 1 -

409612



La invención se refiere a nuevos derivados de función amida que tienen una gran actividad farmacológica y son susceptibles de ser utilizados en terapéutica humana e animal, así como a la preparación de los mismos.

Los inventores habían demostrado ya, en particular en el 2º Certificado de Adición del 25/11/1968 a la Patente de Invención número 1.568.105, que los productos correspondientes a la estructura:



10 en la que R representa uno o varios sustituyentes que pueden ser o bien átomos de hidrógeno, de cloro, de bromo, de yodo o de flúor, o bien grupos OH eventualmente acilados con los ácidos que poseen de 1 a 4 átomos de carbono, o bien grupos carboxílicos eventualmente esterificados o amidificados, o bien grupos de ácidos sulfónicos eventualmente amidificados, o bien grupos carbonados eventualmente ramificados o cíclicos y que poseen eventualmente uno o varios enlaces múltiples y llevan a lo sumo 8 átomos de carbono y en los que el

6.12.72

409612

14 Dic.

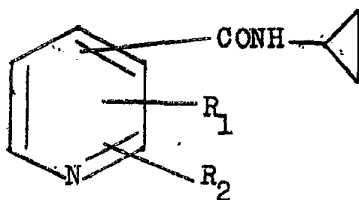


grupo ciclopropilamido carboxílico y el sustituyente R pueden ocupar todas las posiciones sobre el ciclo piridínico, están dotados de propiedades particularmente interesantes que permiten numerosas aplicaciones.

5 Por otra parte, es conocido (Patente Francesa número 1.524.761 - Laboratorios ABBOTT) que ciertas amidas del ácido 2,6-dicloroisonicotínico y en particular la N-ciclopropilamida, tienen una actividad tranquilizante.

10 Ahora los inventores han podido poner de manifiesto el interés particular que presentan los productos que corresponden a la fórmula general anterior cuando R representa dos grupos, uno de los cuales es un halógeno y el otro un grupo alcoxi o ariloxi.

15 Estos productos pueden ser representados por la fórmula:



en la cual:

R_1 representa un átomo de halógeno: cloro, bromo o flúor, R_2 un grupo alcoxi o ariloxi que pueden tener

409612



1 a 6 átomos de carbono constituyendo una cadena rami-
ficada o cíclica, eventualmente sustituida, los grupos
ciclopropil carboxamido, pudiendo ocupar R_1 y R_2 todas
las posiciones posibles sobre el ciclo piridínico.

5 La invención se refiere igualmente a las
sales que los productos así definidos son susceptibles
de dar con todos los ácidos minerales u orgánicos, así
como a los derivados de adición en el nitrógeno del nú-
cleo piridínico tales como los halógeno-alcoholatos,
10 los sulfo-alcoholatos y los aminoóxidos.

La invención se refiere igualmente a la
preparación de los compuestos definidos anteriormente,
según los métodos que serán expuestos más adelante.

15 La invención se refiere igualmente a
los productos intermedios que permiten la obtención de
productos tales como los definidos anteriormente, en
la medida en que estos intermedios no hayan sido cono-
cidos hasta ahora.

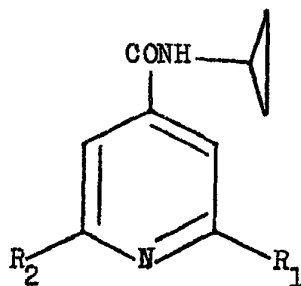
20 La invención se refiere más particular-
mente a los productos en los que el grupo N-ciclopro-
pilcarboxamido está fijado en posición 4 con respecto
al átomo de nitrógeno del ciclo piridínico y en el que
los sustituyentes R_1 y R_2 están situados en las posi-
ciones 2 y 6.

25 Por consiguiente estos productos corres-

409612



ponden a la estructura:



Los productos según la invención pueden ser obtenidos a partir de un ácido piridín-carboxílico que contenga ya 2 átomos de halógeno y sustituyendo uno
5 sólo de estos átomos por un grupo alcoxi o ariloxi, efectuándose esta sustitución o bien sobre el mismo ácido, o bien sobre un derivado funcional.

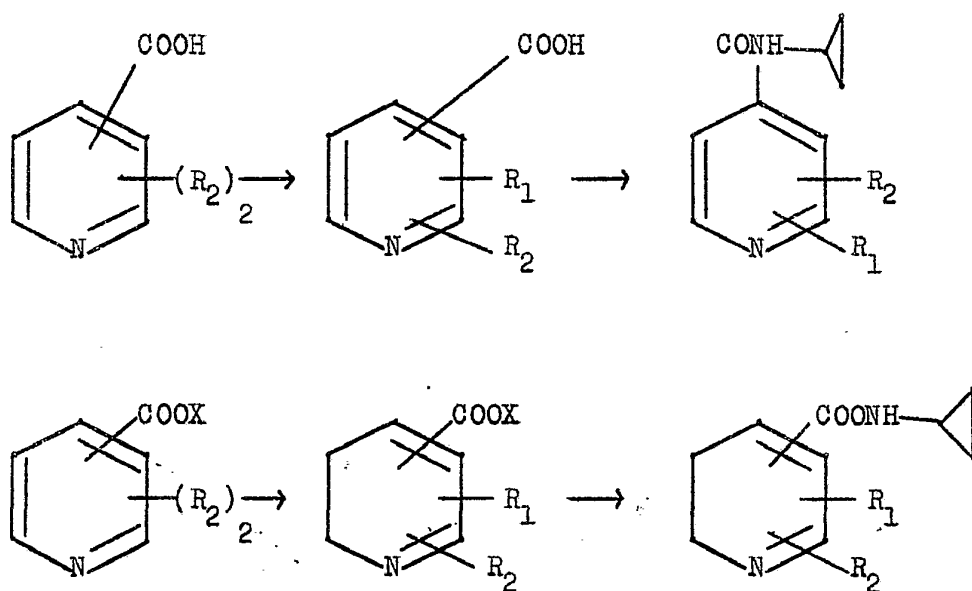
La función ácido carboxílico o el derivado funcional utilizado se transforma a continuación en
10 función amida utilizando las técnicas clásicas de la química orgánica.

Como derivado funcional, se puede utilizar un éster con un alcohol de peso molecular bajo. También en ciertos casos se puede partir directamente de
15 la ciclopropilamida del ácido dihalógeno piridín-carboxílico para obtener en una sola reacción, después de la sustitución de uno de los halógenos por un grupo alcoxi

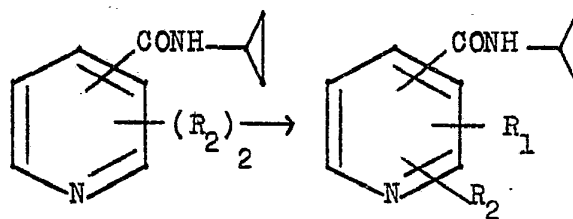


o ariloxi, el producto deseado.

El conjunto de estas reacciones puede ser representado por los esquemas siguientes:



X = grupo alcoholo de peso molecular bajo.



409612



Para aclarar la preparación de los productos según la invención, a continuación se proporcionan ejemplos de realización, sin que, no obstante, las precisiones aportadas puedan ser consideradas como poseedoras de un carácter limitativo, en particular en lo que se refiere a los detalles operatorios tales como disolventes, temperatura de reacción, concentración de las sustancias reaccionantes, duración, etc.

EJEMPLO 1 - Preparación de la 2-CLORO-6-METOXI-4-CICLOPROPILCARBOXAMIDO-PIRIDINA

10

a) Preparación de la 2-CLORO-6-METOXI-4-CARBOXIMETIL-PIRIDINA

Se ponen en suspensión en 160 ml de cloruro de tionilo, 150 g de ácido dicloro-isonicotínico preparado según la técnica descrita en el Tratado de Química Houben-Meyl, tomo 5/3, página 925, y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se filtra un ligero residuo insoluble, se concentra el cloruro de tionilo en exceso y se destila el residuo en vacío.

20

Se obtienen 108 g del cloruro del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico que hierve a 119/121° bajo 10 mm.

Se vierte este cloruro de ácido, enfrían-

4096 1214



de, en un exceso de metanol anhidro. La totalidad del producto pasa en solución y al cabo de algún tiempo cristaliza el éster metílico en forma de agujas blancas que funden a 81° (Kofler).

5 Se ponen en solución en 300 ml de metanol 100 g del éster metílico así obtenido y se adiciona la cantidad estequiométrica de metilato sódico.

Se calienta la mezcla a reflujo hasta que es prácticamente neutra. Por concentración en vacío, recuperación con agua y lavado según las técnicas habituales se obtiene el éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico en forma de cristales blancos que funden a 134° (Kofler).

El rendimiento excede de 75%.

15 b) N-CICLOPROPILAMIDA del ACIDO 2-CLORO-6-METOXI-ISONI-
COTINICO ó 2-CLORO-6-METOXI-4-N-CICLOPROPILCARBOXA-
MIDO-PIRIDINA

A una suspensión de 0,074 moles del compuesto anterior, en 80 ml de etilenglicol, se añaden 0,3
20 moles de ciclopropilamina. Se mantiene la mezcla reaccionante a 50° agitando.

Al cabo de una hora hay una solubilización total, y después comienza a aparecer un sólido blanco.

409612



Se mantiene la temperatura durante 70 horas, después se enfría y se filtra con succión el producto cristalizado.

Se recristaliza seguidamente en metanol y se obtienen agujas blancas algodonosas que funden a 136° (Kofler) y dan los resultados analíticos siguientes:

Calculado:

C % : 53,15% H % : 5,13% N % : 12,70% Cl% : 15,42%

Calculado para: $C_{10}H_{11}O_2N_2Cl = 226,5$

C % : 52,99% H % : 4,89% N % : 12,36% Cl% : 15,64%

10 cifras cuya concordancia perfecta prueban que la estructura del compuesto obtenido corresponde a la fórmula indicada.

El producto preparado de este modo es soluble al 5% aproximadamente en alcohol y un poco más soluble en acetona y metanol.

Es muy poco soluble en agua.

EJEMPLO 2 - N-CICLOPROPILAMIDA del ACIDO 2-CLORO-6-METOXI-ISONICOTINICO.

Este producto puede ser preparado igualmente a partir de la N-ciclopropilamida del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico operando de la manera siguiente:

409612

14 DIC, 1972



Se prepara una solución de 0,5 g de sodio (0,0217 átomos gramo) en 20 ml de metanol y se añaden de una vez 5 g de 2,6-dicloro-N-ciclopropilamida del ácido isonicotínico (preparada por acción del cloruro de ácido sobre la ciclopropilamina y que presenta un punto de fusión al microscopio de 149-151°).

Se calienta a reflujo la mezcla durante 30 minutos, y después se concentra a la mitad y se añaden 200 ml de agua.

10 Los cristales blancos formados se filtran con succión y secan y se recristalizan en metanol.

Se obtiene de este modo un producto que funde a 134-136° (Kofler) y mezclando este producto con una muestra preparada según el ejemplo anterior no se
15 aprecia depresión alguna del punto de fusión.

EJEMPLO 3 - 2-CLORO-6-FENOXI-4-CICLOPROPILCARBOXAMIDO-PIRIDINA

a) Preparación del ACIDO 2-CLORO-6-FENOXI-ISONICOTINICO

Se disuelven 19,2 g (0,1 moles) de ácido
20 dicloro-isonicotínico en 80 ml de sulfóxido de dimetilo.

Se añaden 11,6 g de fenato de sodio y se calienta 10 h a 130°.

Después de eliminar el disolvente en va-

409612



94 7

cío y tomar de nuevo el residuo con agua, se acidifica, se separa el aceite formado y se recristaliza en éter isopropílico.

Se obtienen cristales ligeramente coloreados del ácido 2-cloro-6-fenoxi-isonicotínico que tienen un punto de fusión de 167° (Kofler).

Se calienta a reflujo este ácido en solución en tolueno, con un exceso de cloruro de tionilo hasta que cesa el desprendimiento gaseoso. Después de concentración del tolueno en vacío, se obtiene un aceite móvil constituido por el cloruro del ácido 2-cloro-6-fenoxi-isonicotínico.

b) 2-CLORO-6-FENOXI-4-CICLOPROPILCARBOXAMIDO-PIRIDINA

Se adicionan a 10 g de este cloruro de ácido (0,037 moles) en solución en 50 ml de benceno seco, 2,1 g (0,037 moles) de ciclopropilamina.

Pasa todo en solución y después se separa un producto cristalino que se filtra con succión, se seca y se recristaliza en 7 volúmenes de benceno.

Se obtienen cristales blancos que funden a 147° (Kofler) de 2-cloro-6-fenoxi-4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina y dan los resultados analíticos siguientes-

409612



tes:

Encontrado:

Cl % : 12,47% N % : 9,84% C % : 61,6% H % : 4,59%

Calculado para $C_{15}H_{13}ClN_2O_2 = 288,5$

5 Cl % : 12,28% N % : 9,70% C % : 62,4% H % : 4,54%

EJEMPLO 4 - 2-COLORO-6-ETOXI-4-N-CICLOPROPILCARBOXAMIDO-PIRIDINA

Operando como indica el ejemplo 1 pero
utilizando etilato de sodio en lugar de metilato se
10 obtiene 2-cloro-6-etoxi-4-carboximetil-piridina que
puede ser transformada fácilmente en 2-cloro-6-etoxi-
4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina que se presenta en
forma de polvo blanco cristalino que funde a 115° y da
los resultados analíticos siguientes:

15 Calculado:

C % : 55,25% H % : 5,35% N % : 11,40% Cl % : 14,9%

Calculado para $C_{11}H_{13}ClN_2O_2 = 240,68$

C % : 54,90% H % : 5,44% N % : 11,63% Cl % : 14,7%

Igualmente se puede preparar este compuesto según el
20 ejemplo 2 operando de la manera siguiente:

7.12.72

409612

14 DIC



A una solución de 1,5 g de sodio (0,065 átomos gramo) en 60 ml de metanol, se añaden 15 g (0,065 moles) de ciclopropilamida del ácido 2,6-dicloroisonicotínico.

5 Se calienta a reflujo durante 2 horas, se precipita el producto vertiendo la mezcla reaccionante en 300 ml de agua, se filtran los cristales formados y se recristalizan en metil-etil-cetona.

10 El punto de fusión del producto recristalizado es de 115° (Kofler) idéntico al del producto preparado por el primer método.

EJEMPLO 5 - 2-CLORO-6-n-BUTOXI-4-N-CICLOPROPILCARBOXAMIDO-PIRIDINA

15 Operando de manera análoga se obtiene fácilmente este compuesto que se presenta en forma de cristales blancos que funden a 101° después de recristalización en metil-etil-cetona. El análisis elemental ha dado los resultados siguientes:

Encontrado:

20 C % : 58,30% H % : 6,45% N % : 10,60% Cl % : 13,4%

Calculado para $C_{13}H_{17}ClN_2O_2 = 268,73$

C % : 58,13% H % : 6,52% N % : 10,42% Cl % : 13,18%

409612

14



EJEMPLO 6 - 2-CLORO-6-ISO-BUTOXI-4-N-CICLOPROPILCARBO-
XAMIDO-PIRIDINA

Operando como anteriormente se obtiene este producto en forma de cristales blancos que funden a 129°.

El análisis elemental ha dado los resultados siguientes:

Encontrado:

C %: 57,98% H %: 6,47% N %: 10,65% Cl %: 13,1%

10 Calculado para $C_{13}H_{17}ClN_2O_2 = 268,73$

C %: 58,13% H %: 6,52% N %: 10,42% Cl %: 13,18%

EJEMPLO 7 - 2-CLORO-6-para-CLOROFENOXI-4-N-CICLOPROPIL-
CARBOXAMIDO-PIRIDINA

Operando según el Ejemplo 2, se prepara fácilmente el ácido 2-cloro-6-para-clorofenoxi-piridin-4-carboxílico que funde a 183-186°, que se transforma en cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo.

Haciendo reaccionar un exceso de ciclopropilamina sobre este cloruro de ácido operando en el seno de tolueno, se obtiene después de tratamiento según las técnicas clásicas y recristalización en acetato

409612



de etilo, con un rendimiento del 80%, la 2-cloro-6-
para-clorofenoxi-4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina
en forma de agujas blancas que funden a 190° y dan en
el análisis los resultados siguientes:

5 Encontrado:

C % : 55,40% H % : 3,80% N % : 8,59 % Cl % : 22,14%

Calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_2Cl_2 = 323,18$

C % : 55,74% H % : 3,74% N % : 8,67 % Cl % : 21,94%

Este producto es insoluble en agua.

10 Es soluble en metanol y etanol en ca-
liente.

Operando según técnicas análogas se han
podido preparar los compuestos siguientes:

- ácido 2-bromo-6-metoxi-piridin-4-carboxílico
- 15 ácido 2-bromo-6-etoxi-piridin-4-carboxílico
- ácido 2-bromo-6-propoxi-piridin-4-carboxílico
- ácido 2-bromo-6-butoxi-piridin-4-carboxílico

así como las N-ciclopropilamidas correspondientes:

- 2-bromo-6-metoxi-4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina
- 20 2-bromo-6-etoxi-4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina
- 2-bromo-6-propoxi-4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina
- 2-bromo-6-butoxi-4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina.

7.12.72

409612



Los productos según la invención tienen una acción potente sobre el sistema nervioso central y son muy poco tóxicos.

5 Las toxicidades agudas por administración por vía oral, hacen aparecer una DL_{50} en el ratón comprendida entre 1.000 y 8.000 mg/Kg.

En la rata la toxicidad observada es ligeramente superior, estando comprendida la DL_{50} entre 500 y 2.000 mg/Kg.

10 En los dos casos, debido al hecho de la débil solubilidad de los productos, éstos han sido administrados por vía oral en suspensión oleosa o en suspensión en alginato.

15 Los productos según la invención tienen una acción anticonvulsiva que pone de manifiesto el hecho de que ellos inhiben las convulsiones y la mortalidad provocadas por el cardiazol y la picrotoxina.

20 A título de ejemplo, los resultados observados en el ratón para la 2-cloro-6-metoxi-4-N-ciclopropilcarboxamido-piridina son los siguientes:

409612



<u>Dosis en</u> <u>suspensión oleosa</u> mg/Kg	<u>Porcentaje de supervivencia</u>	
	<u>Cardiazol</u>	<u>Picrotoxina</u>
0	0	0
50	30	20
75	20	40
100	70	100
150	80	90
200		

Los productos según la invención presentan igualmente una actividad hipnótica que se traduce por una hipnosis directa, a partir de dosis comprendidas entre 50 y 250 mg/Kg, así como por una potencialización del sueño provocado por el hidrato de cloral y el hexobarbital.

Las propiedades sedantes centrales de los productos según la invención han sido puestas de manifiesto igualmente por los ensayos de la plancha de agujeros de BOISSIER, de la barra giratoria, de la tracción y de la chimenea.

Además, los productos según la invención presentan en grado diverso propiedades analgésicas.

La invención se refiere igualmente a las sales de adición que forman los compuestos anteriormen-

409612

14 DIC



te descritos con todos los ácidos minerales u orgánicos,
así como los compuestos de adición al átomo de nitróge-
no tales como bromo-metilato, yodo-metilato o aminóxido,
así como la utilización de ellos en todos los usos in-
5 dustriales y más particularmente farmacéuticos, tanto
aisladamente, como asociados a otros principios activos
o excipientes y en todas las formas habituales de pre-
sentación tales como comprimidos, sellos, cápsulas de
gelatina, supositorios, soluciones bebibles o inyecta-
10 bles, con vistas al tratamiento de las afecciones del
sistema nervioso central.

Esta solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Francia, el 24 de Diciembre de 1971, con el
número 71 46 688, se acoge a los beneficios del artículo
15 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva

B

7.12.72

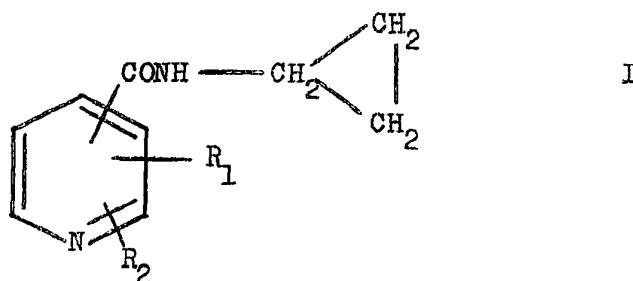
- 18 -

409612



que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

- 5 1ª - Un procedimiento para la preparación de N-ciclopropilcarboxamidas derivadas de la piridina, caracterizadas por la fórmula



donde R_1 es un átomo de halógeno: cloro, bromo o flúor, R_2 es un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, lineal
 10 o ramificado, o ariloxi, los grupos R_1 , R_2 y N-ciclopropilcarboxamida pueden ocupar todas las posiciones sobre el ciclo de la piridina, caracterizado porque se sustituye un átomo de halógeno de un ácido piridín-carboxílico, o de un derivado funcional del mismo, que lleven
 15 dos átomos de halógenos, por un grupo alcoxi o ariloxi y se procede a continuación a la transformación del grupo ácido o del grupo funcional correspondiente, en N-

29

13.3.73

- 19 -

409612

26 MAY 1975



ciclopropilcarboxamida.

2ª - Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado funcional del grupo ácido utilizado es el grupo N-ciclopropilcarboxamida.

5

3ª - Un procedimiento de preparación de N-ciclopropilcarboxamidas derivadas de la piridina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10

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

Madrid, 26 MAYO 1975

P.A.

Alberto de ...
Por Feder.

19

22-5-75
VGD.