

A1 413.174 760116 C 07D 21/375



413174

P.- 53.702
PL/Dr. Stm-he =
2045 PH
Verfahren b)

F. e. 2-5-75
Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS
ROESSLER

entidad alemana

establecida en Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt (Main),
República Federal Alemana

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BENZOIL-3-AMINO-
-PIRIDINAS "

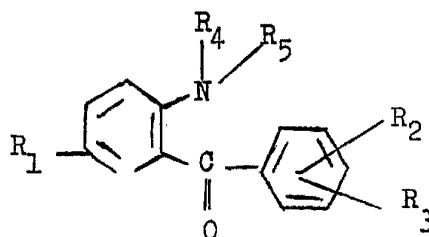
(Clase Internacional C07d)

413174



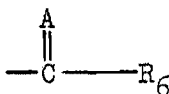
El invento concierne a compuestos de la fórmula general I

5



en donde R_1 es un átomo de halógeno; los radicales R_2
 10 y R_3 son iguales o diferentes y significan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos alcoholilo, de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular; R_4 es hidrógeno o un grupo alcoholilo de bajo peso mole-
 15 cular; y R_5 es hidrógeno o un grupo alcoholilo de bajo peso molecular o un grupo benzoilo o un grupo benzoilo sustituido o un grupo carboalcoxi de bajo peso molecular o el grupo

20



25

en donde A representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo imino o un grupo alcoholimino de bajo peso molecular; y R_6 es un grupo alcoholilo de bajo peso molecular con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoholilo con 1 a 7 átomos de carbono sustituido una a tres ve-

413174



ces por átomos de halógeno, un grupo alquenilo de bajo peso molecular con 2 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, un grupo carboximetilo, un grupo carboalcoximetilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo amino-alcoholo con 1 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoholamino-alcoholo en total con 2 a 13 átomos de carbono, pudiendo un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario estar sustituido también por un grupo alcanilo de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo carboalcoxi con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo carbofenoxi o un grupo carbobenciloxi; así como a sus sales.

Los átomos de halógeno consisten en cloro, flúor, bromo, y especialmente cloro y bromo. Los grupos alcoholo, alquenilo, alcoholamino, alcoxi, alcoholamino, alcanilo y carboalcoxi de bajo peso molecular, arriba citados, consisten preferiblemente en los que tienen 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (esto es válido también cuando estos grupos se encuentran en unión con otra designación de radical químico adicional tal como por ejemplo carboalcoximetilo, amino alcoholo). Estos grupos, especialmente los grupos alcoholo y alquenilo pueden ser de cadena recta o ramificada. El grupo benzoilo sustituido (R_5) está sustituido en el núcleo fenílico de una

413174



a tres veces (en posiciones orto, para, meta) por átomos de halógeno, especialmente cloro, bromo o flúor y/o grupos alcohilo de bajo peso molecular con 1 a 6 , especialmente 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo el grupo metilo). De modo preferente entran en consideración para los sustituyentes las posiciones orto y para. En los grupos alcohilo sustituidos por átomos de halógeno, 2 ó 3 átomos de halógeno, por ejemplo átomos de flúor, pueden estar situados también en el mismo átomo de carbono, tal como ocurre por ejemplo con el radical trifluoracetilo.

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Especialmente, poseen pronunciadas propiedades sedantes, psicosedantes y ansiolíticas, así como antiflogísticas.

La preparación de los nuevos compuestos puede efectuarse de manera de por sí conocida:

en un compuesto de la fórmula general I, transformando el radical R_4 y/o el radical R_5 , en que R_4 y R_5 pueden tener los significados arriba indicados pero R_5 puede significar también el de un grupo acilo cualquiera tal como se utiliza usualmente en la química de los péptidos, mediante alcoholación, saponificación, hidrogenación catalítica o reacción con pentasulfuro de fósforo



o amoníaco o monoalcoholaminas de bajo peso molecular con 1 a 6 átomos de carbono, en otros significados correspondientes a la fórmula I.

5 Por medio de agentes de alcoholación se in
troducen uno o incluso dos radicales alcoholo de bajo peso molecular en compuestos de la fórmula I en los cuales ambos radicales R_4 y R_5 son hidrógeno o un radical es hidrógeno. Como agentes de alcoholación entran en consideración para ello, por ejemplo:

10 Esteres de la fórmula $R'_5\text{Hal}$, $\text{ArSO}_2\text{OR}'_5$ y $\text{SO}_2(\text{OR}'_5)_2$, siendo Hal un átomo de halógeno (especialmente cloro, bromo o yodo), R'_5 un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono y Ar un radical aromático tal como por ejemplo un radical fenilo o naftilo eventualmente
15 sustituido por uno o varios radicales alcoholo inferior. Ejemplos de ello son ésteres alcohólicos de ácido para-toluensulfónico, sulfatos de dialcoholo, inferiores y compuestos similares. La reacción de alcoholación, eventualmente con adición de agentes fijadores de ácido usuales, tales como bases, carbonatos de
20 metal alcalino, hidruros de metal alcalino, amidas de metal alcalino, alcoholatos de metal alcalino, piridina u otras aminas terciarias usuales, se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 150°C en disolventes inertes
25 tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dime-

413174



5 tilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos tales como ben-
ceno, tolueno, o acetona (véase también L. F. y Mary
Fieser "Reactivos para Síntesis Orgánicas" ("Reagents
for Organic Synthesis") John Wiley and Sons, Inc. Nueva
York, 1967, volumen 1, páginas 1303 a 1304 y volumen 2,
página 471). No obstante, la alcoholación se puede lle-
var a cabo también partiendo de un compuesto de la fór-
mula I en la que R_4 es hidrógeno y R_5 representa un gru-
po acilo, tal como los que ya se han indicado, o cualquier
10 otro grupo acilo fácilmente separable o un grupo bencilo
eventualmente sustituido, introduciendo un radical al-
coholo inferior tal como arriba se ha indicado, de modo
conveniente en presencia de bases o compuestos activos de
metal alcalino) y separando por hidrólisis o separando
15 por hidrogenación, a continuación, el radical R_5 por me-
dio de métodos conocidos (por ejemplo tal como abajo se
indica). Como grupos fácilmente separables entran en con-
sideración por ejemplo: el grupo bencilo, grupos bencilo
sustituídos en el núcleo bencénico, tales como los gru-
20 pos para-bromo-bencilo o para-nitro-bencilo, el grupo
 α -fenetilo, el grupo carbobenzoxi, el grupo carbobenzo-
tio, el grupo trifluoracetilo, el radical ftalilo, el ra-
dical tritilo, el radical para-toluensulfonilo, el grupo
ter-butilcarboxi y cualesquiera otros grupos acilo utili-
25 zados en la química de los péptidos (véase por ejemplo

413174

18 APR 1973



Jesse P. Greenstein y Milton Winitz "Química de los Aminoácidos" ("Chemistry of Amino Acids"), Nueva York, 1961, John Wiley & Sons, Inc. Volumen 2, por ejemplo páginas 883 y siguientes. La alcoholación del grupo amino que contiene los radicales R_4 y R_5 puede llevarse a cabo también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R_4 y R_5 son hidrógeno y los restantes radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados, con un aldehído alifático de 1 a 6 átomos de carbono o con una cetona alifática de 3 a 6 átomos de carbono para formar la correspondiente base de Schiff, con simultánea o subsiguiente hidrogenación. Este procedimiento se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en disolventes tales como alcoholes alifáticos, mezclas de alcohol y agua, dimetilformamida, mezclas que contienen dimetilformamida, etc. Para la hidrogenación entran en consideración por ejemplo catalizadores de hidrogenación usuales tales como platino, paladio o níquel, con o sin soporte.

Caso de que R_5 signifique el grupo $-C-R_6$, A puede ser intercambiado del siguiente modo: así, caso de que A sea oxígeno, este átomo puede ser reemplazado por un átomo de azufre mediante pentasulfuro de fósforo. Esta reacción se efectúa en disolventes inertes, tales como benceno, tolueno, dioxano, piridina, quinoleína ó

413174



hidrocarburos clorados a temperaturas entre 0 y 100°C. El compuesto sulfurado así obtenido (tiamida), y también la amida oxigenada, pueden reaccionar de nuevo en medios polares con alcoholaminas alifáticas de bajo peso molecular de 1 a 6 átomos de carbono o con amoníaco, resultando compuestos de la fórmula I, en los que el grupo A del radical R_5 es un grupo imino o un grupo alcoholimino de bajo peso molecular. Estas reacciones se realizan en disolventes polares tales como metanol, etanol o amina en exceso, a temperaturas entre 0 y 150°C.

Caso de que el radical R_5 sea el grupo $-C(=A)-R_6$, significando R_6 un grupo halógenoalcohilo, este átomo de halógeno puede ser intercambiado por reacción con amoníaco o con una alcoholamina alifática con 1 a 6 átomos de carbono, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, dioxano, a temperaturas entre 0 y 150°C por el grupo amino o alcoholamino. Es favorable un exceso del componente amínico.

Si el radical R_5 es el grupo $-C(=A)-R_6$, en donde R_6 es un grupo amino acilado, este grupo acilo puede ser separado selectivamente mediante saponificación. Se trata especialmente de grupos acilo separables con facilidad o de grupos bencilo eventualmente sustituidos, tal como se utilizan en la química de los péptidos (véase por ejemplo las páginas 6 y 7 líneas 17 a 25 y 1 a 4).

413174

18



Esta saponificación se puede llevar a cabo por ejemplo en agua, metanol, etanol o en ácido acético glacial o en mezclas de estos y otros disolventes, que contienen el correspondiente ácido o la correspondiente base que se utiliza para la hidrólisis (carbonato de potasio, carbonato de sodio, álcali, NH_3 , etc.) Las temperaturas se encuentran por ejemplo entre 20 y 150°C. Diferentes grupos acilo, tales como por ejemplo el radical carbobenzoxi, el radical para-toliloxicarbonilo, pueden ser separados también mediante hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores de hidrogenación usuales, especialmente catalizadores de paladio en un disolvente o agente de suspensión, eventualmente bajo presión elevada. En calidad de disolvente o de agente de suspensión entran en consideración para ello, por ejemplo, agua, alcoholes alifáticos inferiores, éteres cíclicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, éteres alifáticos, dimetilformamida, etc., así como mezclas de estos agentes. Para la separación pueden emplearse todos los métodos que también se utilizan en la química de los péptidos y de los aminoácidos para la eliminación de grupos protectores (J. P. Greenstein y Milton Winitz "Chemistry of Amino Acids", Nueva York, 1961, John Wiley & Sons, Inc. Volumen 2, por ejemplo, páginas 883 y siguientes). Grupos hidroxil

413174



o amino presentes pueden ser acilados de modo adecuado de acuerdo con las condiciones indicadas en el procedimiento según la solicitud española Nº 413.173 o pueden ser alcoholilados tal como arriba se ha indicado.

5 Compuestos básicos de la fórmula general I pueden ser transformados, según métodos conocidos, en las sales. En calidad de aniones para estas sales entran en consideración los radicales de ácido conocidos y susceptibles de utilizarse en terapéutica.

10 Si los compuestos de la fórmula I contienen grupos ácidos, éstos pueden ser transformados del modo usual en sus sales de metal alcalino, de amonio o de amonio sustituido. Como sales de amonio sustituido entran en consideración especialmente: sales de alcoholilaminas terciarias, aminoalcoholes inferiores así como
15 bis- y tris-(hidroxi-alcohol)-aminas (los radicales alcoholilo en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono) tales como trietilamina, aminoetanol y di(hidroxietyl)-amina.

20 A partir de las sales de los compuestos se pueden preparar de modo usual de nuevo las bases libres, por ejemplo por tratamiento de una solución en un medio orgánico, tal como alcoholes (metanol) con carbonato de sodio o lejía de sosa, o mediante ácidos diluidos (por
25 ejemplo ácido acético diluido).

413174



Aquellos compuestos de la fórmula I que contienen átomos de carbono asimétricos y que en general resultan en forma de racematos pueden ser desdoblados de manera de por sí conocida en los isómeros ópticamente activos, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo. No obstante, es posible también emplear de antemano una sustancia de partida ópticamente activa, obteniéndose entonces como producto final una forma ópticamente activa o diastereoisómera correspondiente.

Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener uno o varios de los compuestos de acuerdo con el invento o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la producción de los preparados farmacéuticos pueden utilizarse los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticas usuales. Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o perlingual. Por ejemplo, la administración puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos para espolvorear, líquidos, polvos finos o aerosoles. En calidad de líquidos entran en consideración, por ejemplo: so

413174



luciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas y oleosas inyectables.

Los compuestos son además productos intermedios para la preparación de compuestos de efecto farmacéutico y representan, por ejemplo, la etapa previa para compuestos según las solicitudes españolas 409.089
5 6 409.090.

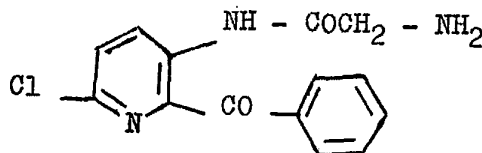
Las sustancias de partida utilizadas en el procedimiento, caso de que no sean conocidas, pueden
10 obtenerse por ejemplo según las solicitudes españolas Nº 413.173 y 413.175.

Por ejemplo, se trata de compuestos de la fórmula I, en donde R_1 es cloro o bromo; R_2 y R_3 se encuentran en posiciones orto y/o para, siendo R_2 cloro, flúor, el grupo trifluorometilo, el grupo hidroxilo, el grupo metilo o el grupo metoxi y siendo R_3 hidrógeno o significando un radical tal como se indica para R_2 ; R_4 significa hidrógeno o un grupo alcanoilo con 1 a 6, especialmente 1 a 3 átomos de carbono y R_5 representa hidrógeno o
15 un grupo alcanoilo, con 2 a 8, especialmente 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcanoilo con 2 a 8, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, sustituido preferiblemente en posición α , por 1 a 3 átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor o cloro (por ejemplo un grupo
20 25 halógenoacetilo, tal como el grupo trifluoroacetilo o

el grupo fluoroacetilo) o un grupo alcanilo con 2 a 8, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, sustituido por un grupo amino o un grupo alquenoilo de cadena recta o ramificada de 3 a 8, especialmente 3 a 6 átomos de carbono o un grupo carboalcoxi de 2 a 8, especialmente 2 a 5 átomos de carbono (por ejemplo el grupo carboetoxi) o el grupo benzoilo o un grupo benzoilo sustituido por átomos de halógeno o grupos metilo; caso de que R_5 signifique en este caso un grupo alcanilo sustituido por el grupo amino o por un grupo alcohol-amino, el grupo amino está preferiblemente en posición α (por ejemplo el grupo aminoacético), pudiendo un átomo de hidrógeno de este grupo amino estar reemplazado también por el radical carbofenoxi, el radical carbobenciloxi, un radical carboalcoxi de 3 a 4, especialmente 3 átomos de carbono, o por un radical alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo el radical acetilo o el radical propionilo).

Ejemplo 1

20 2-benzoil-3-aminoacetamino-6-cloropiridina



25

413174

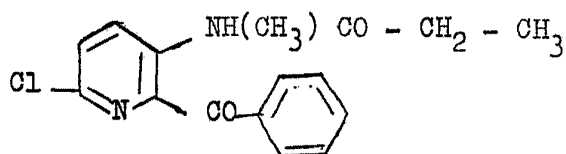


29 g de 2-benzoil-3-benciloxycarbonilaminoacetamino-6-
cloropiridina son agregados en porciones a 120 ml de
una solución al 30% enfriada a -5 hasta 0°C de HBr en
ácido acético glacial al 99%. Las porciones pasan a
5 disolución con intenso desprendimiento de CO₂. Después
de 15 minutos se agregan aproximadamente 50 ml de éter
anhidro. La sustancia precipitada es filtrada con suc-
ción después de haber transcurrido 30 minutos y es la-
vada con éter. Rendimiento: 50 g; p. de f. del bromhidra-
10 to 250°C.

Ejemplo 2

2-benzoil-3-(propionil-metilamino)-6-cloro-piridina

15



20

25

47 g de 2-benzoil-3-propionilamino-6-cloro-piridina
(Ejemplo 3) son disueltos en 200 ml de dimetilformami-
da, se agregan 5,5 g de hidruro de sodio al 80%, bajo
agitación y bajo nitrógeno, después de 30 minutos se
añaden gota a gota 29 ml de yoduro de metilo y la mez-
cla es agitada a 50°C durante 2 horas. Luego se añaden
10 ml de metanol y la mezcla se concentra por evapora-



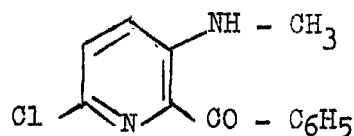
413174

ción en vacío. El compuesto resulta en forma de aceite.

Ejemplo 3

2-benzoil-3-metilamino-6-cloro-piridina

5



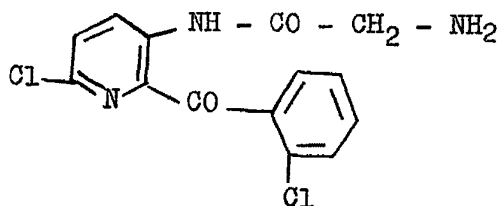
10 50 g de 2-benzoil-3-(propionil-metilamino)-6-cloro-piridina son recogidos en 100 ml de etanol, y se agregan 200 ml de agua y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla es puesta en ebullición a reflujo durante 10 horas y luego es mezclada con 1 litro de agua. El jarabe precipitado cristaliza después de haber transcurrido algún tiempo tras la trituración. La sustancia es re-

15 cristalizada en etanol. Rendimiento: 24 g; p. de f. 77°C.

Ejemplo 4

2-(orto-clorobenzoil)-3-aminoacetamino-6-cloro-piridina

20



25

13174



50 g de 2-(orto-clorobenzoil)-3-benciloxicarbonilamino-
acetamino-6-cloro-piridina son añadidos a 0°C, en por-
ciones, a 180 ml de un ácido acético al 99% saturado
con HBr, estableciéndose un intenso desprendimiento de
5 CO₂. Después de agitar durante 1 hora se mezcla con éter
hasta enturbiamiento. [Rendimiento: 35 g; el bromhidrato
funde a 210°C (con descomposición).

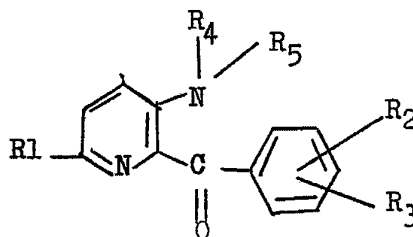
La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Austria, el 10 de Mayo de 1972, bajo el
10 número A 4113/72, V/12e3, se acoge a los beneficios del
artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Indus-
trial.

15

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
20 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de com-
puestos de la fórmula general I



25

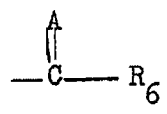
13-4-73



18 

413174

5 en donde R₁ es un átomo de halógeno; los radicales R₂
y R₃ son iguales o diferentes y significan átomos de
hidrógeno, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo,
grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos alcohilo de bajo
peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular;
R₄ es hidrógeno o un grupo alcohilo de bajo peso mole-
cular; y R₅ significa hidrógeno o un grupo alcohilo de
bajo peso molecular o un grupo benzoilo o un grupo ben-
zoilo sustituido o un grupo carboalcoxi de bajo peso
10 molecular o el grupo



15 en donde A representa un átomo de oxígeno o de azufre
o un grupo imino o un grupo alcoholimino de bajo peso
molecular; y R₆ significa un grupo alcohilo de bajo
peso molecular con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo
20 alcohilo con 1 a 7 átomos de carbono sustituido una
a tres veces por átomos de halógeno, un grupo alqueni-
lo de bajo peso molecular con 2 a 7 átomos de carbono,
un grupo hidroximetilo, un grupo carboximetilo, un gru-
po carboalcoximetilo con 3 a 7 átomos de carbono, un
25 grupo aminoalcohilo con 1 a 7 átomos de carbono o un





413174

grupo alcoholaminoalcoholo en total con 2 a 13 átomos de carbono, pudiendo un grupo hidroxí o un grupo amino primario o secundario estar eustituído también por un grupo alcanilo de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo carboalcoxi con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo carbofenoxi o un grupo carbobenciloxi, y sus sales, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general I, se transforma el radical R_4 y/o el radical R_5 , en donde R_4 y R_5 tienen los significados arriba indicados, pero R_5 puede significar también cualquier otro grupo acilo tal como se utiliza usualmente en la química de los péptidos, mediante alcoholación, acilación, saponificación, hidrogenación catalítica o reacción con pentasulfuro de fósforo o amoníaco o monoalcoholaminas de bajo peso molecular con 1 a 6 átomos de carbono, en otros significados correspondientes de la fórmula I.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en sus sales.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se separan compuestos de la fórmula I, en donde R_1 significa cloro, R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno, R_3 significa hidrógeno, R_4 significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de



413174

18 ABR



5 carbono y R_5 significa hidrógeno o un grupo acilo alifático de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo acilo alifático insaturado de 3 a 5 átomos de carbono, un grupo halógenoacetilo, un grupo aminoacetilo, un grupo carbometoxi, un grupo carboetoxi o un grupo benzoilo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I, en donde R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno, cloro o flúor, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o un grupo metilo y R_5 significa hidrógeno, un grupo acetilo, propionilo, cloroacetilo, bromoacetilo o aminoacetilo.

5ª.- Procedimiento para la preparación de 2-benzoil-3-amino-piridinas.

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

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

Madrid, 18 ABR. 1973

P.A.

20

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'García'.

25

13-4-73 CAL.

- 19 -

A handwritten mark consisting of a circle with a diagonal slash through it.