

4 1 3 1 7 5



P.- 53.703

PL/Dr. Stm-he =
2045 PH
Verfahren c)

A1 413.175 760146 C 07 D 21/375

Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

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

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt
(Main), República Federal Alemana.

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

(Clase Internacional C07d)

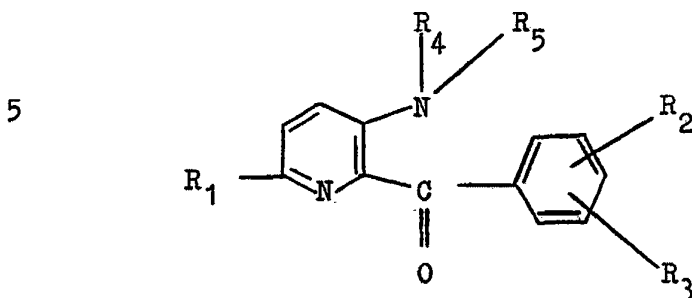
12.4.73.

- 1 -

413175

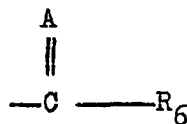


El invento concierne a compuestos de la fórmula general I



en donde R_1 es un átomo de halógeno; los radicales R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan átomo de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos alcoholo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular; R_4 es hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular; y R_5 es hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo benzoilo o un grupo carboxilo 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

413175



molecular; y R_6 es un grupo alcohol de bajo peso molecular con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo alcohol con 1 a 7 átomos de carbono sustituido una a tres veces por átomos de halógeno, un grupo alqueno 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 aminoalcohol con 1 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoholamino-alcohol en total con 2 a 13 átomos de carbono, pudiendo un grupo hidróxi 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 alcohol, alqueno, alcoholamino, alcoxi, alcoholimino, 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 alcohol). Estos grupos, especial



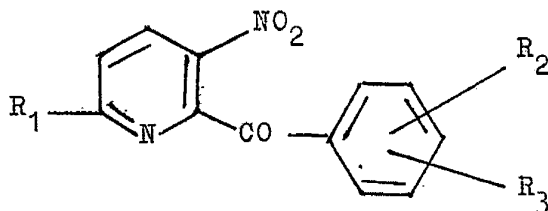
413175

mente los grupos alcohilo y alquenoilo pueden ser de ca-
dena recta o ramificada. El grupo benzoilo sustituido
(R₅) está sustituido en el núcleo fenílico de una a tres
veces (en posiciones orto, para, meta) por átomos
5 de halógeno, especialmente cloro, bromo o flúor y/o
grupos alcohilo de bajo peso molecular con 1 a 6, es-
pecialmente 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo el gru-
po metilo). De modo preferente entran en considera-
ción para los sustituyentes las posiciones orto y pa-
10 ra. 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 ra-
dical trifluoracetilo.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento tie-
nen valiosas propiedades farmacodinámicas. Especialmen-
te, poseen pronunciadas propiedades sedantes, psicose-
dantes y ansiolíticas, así como antiflogísticas.

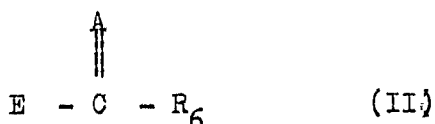
20 La preparación de los nuevos compuestos pue-
de efectuarse de manera de por sí conocida:

en compuestos de la fórmula III





en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indi
 cados, reduciendo el grupo nitro a grupo amino y eventualal
 mente alcoholando el grupo amino resultante por medio de
 radicales alcoholo de bajo peso molecular y/o acilándolo
 5 con un compuesto de la fórmula



en donde los símbolos A y R_6 tienen los significados ya
 10 indicados y pudiendo ser R_6 también un grupo fenilo o un
 grupo alcoxi inferior en el caso de que A sea oxígeno y
 E un átomo de cloro, y E es un átomo de halógeno, especialal
 mente cloro o bromo, un grupo hidroxilado o un grupo hidroxilado
 acilado, o con una lactona alifática de 3 a 8 átomo de carbo
 bono.

15 La acilación que sigue eventualmente se lleva
 va a cabo convenientemente en disolventes tales como
 alcoholes alifáticos, dioxano, tetrahydrofurano, dimeti
 tilsulfóxido, dimetilformamida, a temperaturas entre
 0 y 125°C. Se puede trabajar en presencia de sustancias
 básicas tales como piridina, quinoleína, trietilamina,
 20 diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato
 de sodio, etc. Caso de que E signifique un grupo hidroxi
 xi acilado, se trata entonces especialmente de los radi
 icales acilo que se derivan de ácidos carboxílicos alifi
 fáticos saturados inferiores con 2 a 6 átomos de carbono
 25 no, tales como por ejemplo el radical acetilo o el radi

413175



cal propionilo.

Caso de que E sea un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de agentes de condensación conocidos tales como diciclo
5 hexilcarbodiimida, diimidazolilcarbonilo o N-etoxicar
bonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína.

Si se utilizan lactonas, la reacción se lleva a cabo por ejemplo en medios orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 250°C, eventualmente utilizan
10 do agentes de condensación usuales. Preferiblemente se utilizan β - o γ -lactonas.

Por medio de agentes de alcoholación se introducen uno o incluso dos radicales alcoholo de bajo peso molecular en compuestos de la fórmula I en los
15 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:

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 (especial
20 mente 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 sustituido por uno o varios radicales alcoholo inferior. Ejemplos de ello son ésteres alcohólicos de ácido para-toluensulfónico, sulfatos de dialco
25

413175



hilo inferiores y compuestos similares. La reacción de alcoholación, eventualmente con adición de agentes fijadores de ácido usuales, tales como bases, carbonatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino, amidas de metal alcalino, alcoholatos de metal alcalino, 5 piridina u otras aminas terciarias usuales, se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 150°C en disolventes inertes tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos tales 10 como benceno, 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 15 puede llevar a cabo también partiendo de un compuesto de la fórmula I en la que R_4 es hidrógeno y R_5 representa un grupo acilo, tal como los que ya se han indicado, o cualquier otro grupo acilo fácilmente separable o un grupo bencilo eventualmente sustituido, introduciendo un radical alcoholo inferior (tal como arriba 20 se ha indicado, de modo conveniente en presencia de bases, o compuestos activos de metal alcalino) y separando por hidrólisis o separando por hidrogenación, a continuación, el radical R_5 por medio de métodos conocidos (por ejemplo tal como abajo se indica). Como 25

413175



grupos fácilmente separables entran en consideración por ejemplo: el grupo bencilo, grupos bencilo sustituidos en el núcleo bencénico, tales como los grupos para-bromo-bencilo o para-nitro-bencilo, el grupo α -fenetilo, el grupo carbobenzoxi, el grupo carbobenzotio, el grupo trifluoracetilo, el radical fatalilo, el radical tritilo, el radical para-toluensulfonilo, el grupo ter-butylcarboxi y cualesquiera otros grupos acilo utilizados en la química de los péptidos (véase por ejemplo 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.

5 El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol, dioxano o tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 150°C. La reducción se puede llevar a cabo con hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos tales como níquel Raney, cobalto Raney o catalizadores de metales nobles (paladio, platino) eventual-
10 mente sobre soportes apropiados a presiones de 1 a 100 atmósferas manométricas.

Si se reduce químicamente, entonces puede tra- bajarse con hidrógeno nascente tal como zinc, estaño o
15 hierro y ácidos diluidos, amalgama de aluminio/H₂O o hidruros de metal alcalino o bien hidruros metálicos complejos tales como LiAlH₄, LiH, trietoxihidruro de alu- minio y sodio, dihidro-bis(2-metoxialuminato) de sodio y agentes reductores similares o H₂S, sulfuro amónico
20 o sulfuros de metal alcalino.

Para las ulteriores reacciones de acuerdo con el procedimiento se puede utilizar directamente la so- lución que resulta después de la reducción sin previo aislamiento del compuesto amínico.

25 Compuestos básicos de la fórmula general I pue

413175



den 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.

5 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 alcoholaminas terciarias, aminoalcoholes inferiores así como
10 bis- y tris-(hidroxialcohol)-aminas (los radicales alcohol en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono) tales como trietilamina, aminoetanol y di(hidroxietyl)-amina.

A partir de las sales de los compuestos se pueden preparar de modo usual de nuevo las bases libres, por
15 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 ejemplo ácido acético diluido).

20 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
25 activo. No obstante, es posible también emplear de ante

413175



mano 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: soluciones 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 ó 409.090.

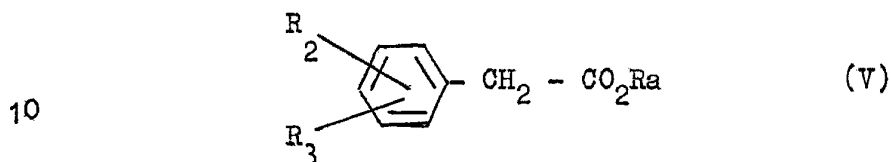
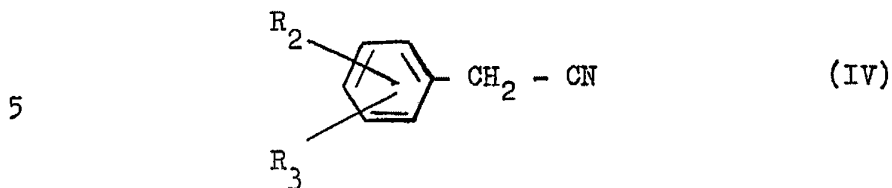
Las sustancias de partida utilizadas en el procedimiento, caso de que no sean conocidas, pueden obtener

413175



se por ejemplo del siguiente modo:

Un compuesto de la fórmula



(Ra = H o grupos alcohilo inferior)

15

20

25

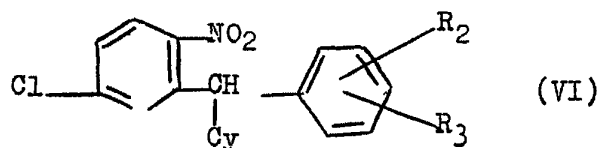
es hecho reaccionar en primer término con un compuesto activo de metal alcalino, tal como amida sódica, amida potásica, hidruro de sodio, sodio en fina división, en un disolvente inerte tal como dioxano, dimetilformamida, benceno, etc., y luego se incorpora gota a gota bajo agitación y atmósfera de nitrógeno la cantidad calculada de 2,6-dicloro-3-nitropiridina, disuelta en el mismo disolvente. En algunos casos se manifiesta conveniente alterar el orden de sucesión de las adiciones, por ejemplo agregar el compuesto de metal alcalino a una solución del derivado de ácido fenilacético o del derivado de cianuro de bencilo y 2,6-dicloro-3-nitropiridina. La reac-

413175



ción, que en general transcurre de modo exotérmico, conduce a la sal de metal alcalino del compuesto de la fórmula VI

5



10 Cy = CN o CO_2Ra (Ra = H o grupo alcoholo inferior) que está coloreada intensamente de azul hasta de violeta.

Después del final de la reacción, el producto de reacción es filtrado con succión, lavado, disuelto en agua y mezclado con ácido acético glacial diluido hasta la desaparición del color propio. El compuesto de la fórmula VI se separa por cristalización habitualmente con un grado de pureza suficiente.

20 La 2-[(α -ciano)-orto-clorobencil]-3-nitro-6-cloropiridina se obtiene por ejemplo del siguiente modo:

A una solución de 120 g de cianuro de orto clorobencilo en 1,5 litros de dioxano se añaden a 45°C, bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, 42 g de hidruro de sodio (al 80% en trementina mineral). Luego se agita ulteriormente durante 45 minutos a esta

13.4.73.

413175

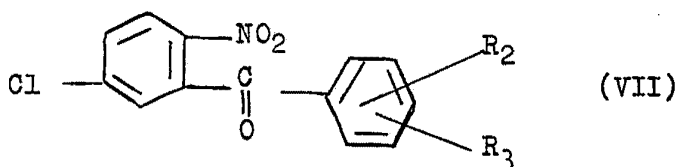


73

temperatura. Después, la solución es enfriada y a 20 hasta 22°C se añaden en el espacio de 30 minutos 140 g de 2,6-dicloro-3-nitropiridina en 500 ml de dioxano. Se hace reaccionar ulteriormente a esta temperatura durante tres horas. La sal sódica de color oscuro e intenso es filtrada con succión, lavada con dioxano y disuelta en agua/metanol 1:1, y se agrega ácido acético diluido hasta cambio de color. El compuesto deseado se separa por cristalización, es filtrado con succión y lavado a fondo con metanol.

P. de f. 174 a 175°C.; rendimiento: 91 g.

A partir de compuestos de la fórmula VI se pueden preparar por oxidación los correspondientes derivados de 2-benzoil-3-nitro-6-cloropiridina de la fórmula VII



Esta oxidación se puede efectuar por ejemplo con dióxido de selenio en dioxano o tetrahidrofurano a 50 hasta 150°C, o asimismo se puede llevar a cabo tratando con solución al 30% de peróxido de hidrógeno a temperaturas por debajo de 100°C, preferiblemente de 20 a 50°C en

413175

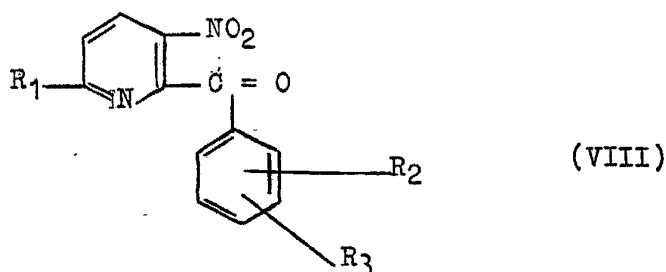


acetona-agua, añadiéndose gota a gota la cantidad es
tequiométrica de una solución acuosa concentrada de
KOH precisamente con una rapidez tal que todavía no
5 se produzca ningún cambio de calor. En el caso de es
te último modo de trabajo se separa al mismo tiempo
el átomo de cloro en posición 6 en gran parte por vía
de hidrólisis. Por lo tanto, además del compuesto de
seado se aisla también el compuesto de la fórmula VII
en donde R_1 es OH. Este último es clorado luego de nue
10 vo de manera conocida con una mezcla de PCl_3/PCl_5 , en
que el PCl_3 desoxigena de nuevo simultáneamente a los
N-óxidos que resultan como subproducto.

En los compuestos de la fórmula VII se redu
ce luego el grupo nitro catalíticamente (con Pd, Pt,
15 Ni Raney, en alcoholes, dioxano, tetrahydrofurano en
tre 0 y 60°C y 1 a 50 atmósferas manométricas) o quí
micamente (con $LiAlH_4$ o $Al/Hg/H_2O$, por ejemplo en éter,
dioxano, tetrahydrofurano entre 0 y 100°C, para formar
el grupo amino. Este grupo amino puede ser alcoholado
20 luego, de acuerdo con los procedimientos indicados en
la solicitud, mediante un grupo alcoholo que tiene 1
a 6 átomos de carbono.

Para la preparación de compuestos de la fó
mula VIII

25



5

en donde $R_1 = F$ o Br ,
 se calienta por ejemplo un compuesto de la fórmula VII
 con una solución acuoso-alcohólica saturada de amoníaco
 en autoclave a 100 hasta 120°C durante algunas horas
 (de 2 a 4 horas) y el derivado de 6-aminopiridina
 que se forma de este modo es diazotado luego de manera
 conocida y, de acuerdo con las condiciones de la reacción
 de Sandmeyer o de acuerdo con la reacción de Sandmeyer
 modificada, se hace reaccionar con calentamiento
 en presencia de iones fluoruro o bromuro y/o de correspondientes
 sales de cobre monovalente ($CuBr$, $CuCl$) o también de iones
 fluoborato. Como disolventes son apropiados para ello mezclas
 de agua y alcohol o mezclas de agua, dimetilformamida y
 dimetilsulfóxido. Para la preparación de los derivados fluorados
 se puede también descomponer térmicamente los fluoboratos de
 diazonio anhidros.

Compuestos de la fórmula VIII, en los cuales R_1 significa un átomo de bromo, pueden ser bromados tam



bién a partir de compuestos de la fórmula VIII, en que R_1 es OH, mediante agentes de bromación tales como $POBr_3$, PBr_5 o $SOBr_2$, eventualmente en un medio inerte, entre 20 y 200°C. La preparación de compuestos de la fórmula VIII, en donde R_1 es F se puede efectuar de manera modificada también agregando gradualmente $NaNO_2$ o introduciendo una lenta corriente de gases nitrosos en una solución de compuestos de la fórmula VIII, en donde R_1 significa un grupo amino, en ácido fluorhídrico acuoso concentrado, a temperaturas entre 0 y 50°C.

La reducción del grupo nitro así como eventualmente la subsiguiente introducción de R_5 se efectúan del modo ya indicado.

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 hidroxí, 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 alcohilo con 1 a 6, especialmente 1 a 3 átomos de carbono y R_5 representa hidrógeno o un grupo alcanilo con 2 a 8, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcanilo con 2 a 8, especialmente 2 a 4 átomos de car

413175

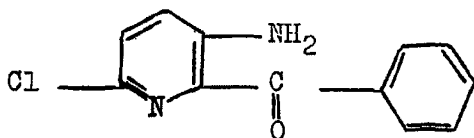


bono, sustituido preferiblemente en posición α , por
1 a 3 átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor
o cloro (por ejemplo un grupo halógenoacetilo, tal co-
mo trifluoroacetilo o el grupo fluoroacetilo) o un gru-
5 po alcanoiilo con 2 a 8, especialmente 2 a 4 átomos de
carbono, sustituido por un grupo amino o un grupo al-
quenoilo de cadena recta o ramificada de 3 a 8, espe-
cialmente 3 a 6 átomos de carbono o un grupo carboal-
coxi de 2 a 8, especialmente 2 a 5 átomos de carbono
10 (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 ca-
so un grupo alcanoiilo sustituido por el grupo amino o
por un grupo alcoholamino, el grupo amino está prefe-
15 riblemente en posición α (por ejemplo el grupo ami-
noacetico), 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 car-
20 bono, o por un radical alcanoiilo de 2 a 4 átomos de
carbono (por ejemplo el radical acetilo o el radical
propionilo).

Ejemplo 1.

25 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina

413175



5

75 g de 2-benzoyl-3-nitro-6-cloro-piridina en 500 ml de dioxano son hidrogenados con 20 g de níquel Raney a 50 atmósferas manométricas y a 30 hasta 50°C. La solución de hidrogenación filtrada es evaporada en vacío y el residuo es recristalizado una vez en etanol.

Rendimiento: 52 g; p. de f. 160°C.

La sustancia de partida es preparada del siguiente modo:

A una solución enfriada y agitada de 190 g de 2,6-dicloro-3-nitropiridina y 117 g de cianuro de bencilo en 2 litros de dioxano se agregan bajo atmósfera de nitrógeno, gradualmente, 64 g de hidruro de sodio (al 80% en trementina mineral). La mezcla de reacción se colorea inmediatamente de azul oscuro intenso, y gradualmente comienza a separarse un precipitado de grano fino, la temperatura sube (en el caso de enfriamiento con agua helada) hasta 30°C. Después de 3 horas se mezcla con aproximadamente 20 ml de al

14.4.73.

413175



cohol, se agita durante 20 minutos más y luego se filtra con succión. La sal de sodio de color azul intenso es disuelta en 1 litro de agua, es mezclada con ácido acético diluido hasta cambio de color. La 2-(α -ciano-bencil)-3-nitro-6-cloro-piridina resultante se separa por cristalización en forma pura.

P. de f. 165°C; rendimiento 146 g.

Una mezcla de 200 g de 2-(α -ciano-bencil)-3-nitro-6-cloro-piridina, 500 ml de acetona y 160 ml de solución al 30% de peróxido de hidrógeno es mezclada con agitación a 35-40°C, gota a gota, con una solución concentrada de hidróxido de potasio (obtenida a partir de 75 g de KOH y 50 ml de agua). La adición gota a gota se efectúa precisamente con una rapidez tal que todavía no se produce ningún cambio de color. Inmediatamente después de un cambio de color permanente, que indica el final de la reacción, se enfría, y se filtra con succión de la sustancia cristalina separada. Esta sustancia, cuya cantidad puede oscilar entre 30 y 40 g, es la 2-benzoil-3-nitro-6-cloro-piridina, que es purificada por recristalización en metanol, p. de f. 106°C. El producto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico diluido, después de lo cual precipita la 2-benzoil-3-nitro-6-hidroxi-piridina en una cantidad entre 120 y 140 g. P. de f. 211°C.

413175



Este compuesto hidroxílico es transformado por cloración asimismo en la deseada 2-benzoil-3-nitro-6-cloro-piridina. Para ello se incorporan por agitación 190 g de 2-benzoil-3-nitro-6-hidroxi-piridina en una mezcla de 200 ml de tricloruro de fósforo, 500 ml de oxiclорuro de fósforo y 190 g de pentacloruro de fósforo durante 4 horas a 72°C. Después, los halógenos de fósforo se evaporan en vacío en el evaporador rotatorio, el residuo se recoge en 1 litro de cloroformo, se lava con agua helada, 2 veces con lejía de sosa diluida y 2 veces con agua. La solución en cloroformo es secada, es llevada a sequedad en vacío y el residuo es recristalizado en metanol.

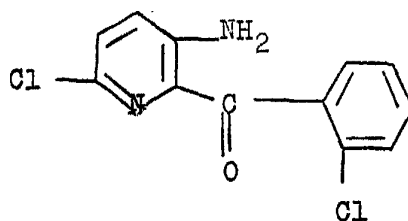
Rendimiento: 145 g; p. de f. 106°C.

15

Ejemplo 2.

2-(orto-cloro-benzoil)-3-amino-6-cloro-piridina

20



25

79 g de 2-(orto-cloro-benzoil)-3-nitro-6-cloro-piridina son hidrogenados en 500 ml de dioxano con 20 g de

413175



níquel Raney a 50 atmósferas manométricas y a 30 hasta 50°C. La solución de hidrogenación filtrada es evaporada en vacío y el residuo es recristalizado una vez en etanol.

5 Rendimiento: 55 g; p. de f. 170°C.

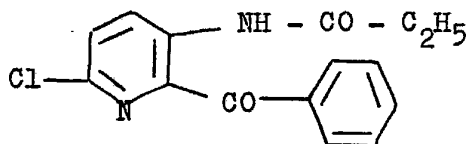
Las sustancias de partida utilizadas son preparadas análogamente al procedimiento que se indica para la sustancia de partida del Ejemplo 1.

10

Ejemplo 3.

2-benzoil-3-propionilamino-6-cloro-piridina

15



20

43 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina son disueltos en 100 ml de dioxano, luego se agregan 16 ml de piridina y a continuación, con agitación, 18 ml de cloruro de propionilo. Se agita durante 2 horas, y luego se agrega agua hasta cristalización incipiente. La sustancia precipitada es recristalizada en metanol/agua.

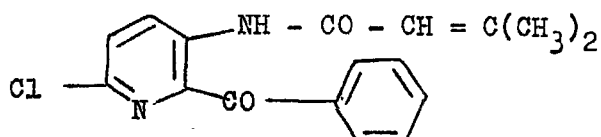
25

Rendimiento 48 g; p. de f. 140°C.

Ejemplo 4.

2-benzoil-3-(3,3-dimetil-acriloilamino)-6-cloro-piridina

5



10

2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina y 14 g de cloruro de 3,3-dimetil-acriloililo son agitados durante 2 horas en 100 ml de dioxano y 9,5 ml de piridina, y luego son mezclados con agua hasta cristalización incipiente. La sustancia precipitada es recristalizada en metanol-agua.

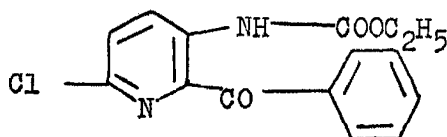
15

Rendimiento: 23 g; p. de f. 168°C.

Ejemplo 5.

2-benzoil-3-carboetoxiamino-6-cloro-piridina.

20



25

30 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina y 20 ml de

413175

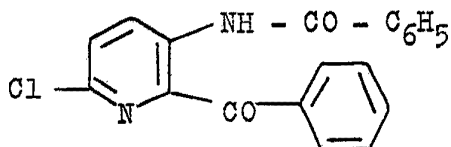


éster etílico de ácido clorofórmico son agitados duran
 te 2 horas en 100 ml de dioxano y 20 ml de piridina,
 y luego son mezclados con agua hasta cristalización
 incipiente. La sustancia precipitada es recristaliza
 5 da en metanol-agua. Rendimiento: 32 g; p. de f. 98°C.

Ejemplo 6.

2-benzoil-3-benzoilamino-6-cloro-piridina

10



15

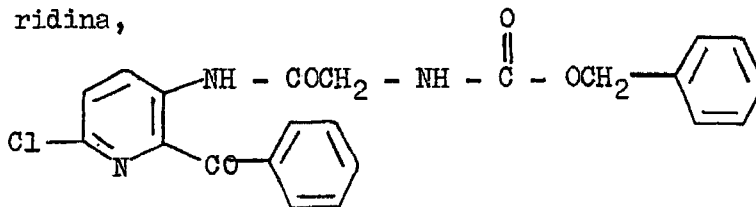
11,5 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina y 7 g de
 cloruro de benzoilo son agitados durante 2 horas en
 100 ml de dioxano y 16 ml de piridina, y luego se mez
 clan con agua hasta cristalización incipiente. La sus
 tancia precipitada es recristalizada en metanol-agua.

Rendimiento: 11 g; p. de f. 146 a 147°C.

20

Ejemplo 7.

2-benzoil-3-benciloxycarbonilaminoacetamino-6-cloro-pi
 ridina,



25

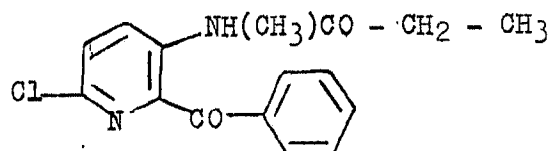
21 g de N-benciloxicarbonilglicina son suspendidos en éter y, bajo agitación, se agregan 21 g de pentacloruro de fósforo; resulta una solución transparente. Después de 30 minutos se agrega una solución de 23 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina, después de lo cual se inicia una reacción débilmente exotérmica. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas, el precipitado separado por cristalización es filtrado con succión y lavado ulteriormente con éter.

10 Rendimiento 30 g; p. de f. 130°C.

Ejemplo 8.

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

15



20 47 g de 2-benzoil-3-propionilamino-6-cloro-piridina (Ejemplo 3) son disueltos en 200 ml de dimetilformamida, 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 mezcla es agitada a 50°C durante 2 horas. Luego se añaden

25

413175

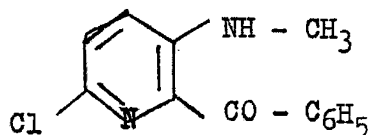


10 ml de metanol y la mezcla se concentra por evaporación en vacío. El compuesto resulta en forma de aceite.

Ejemplo 9.

5

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



10

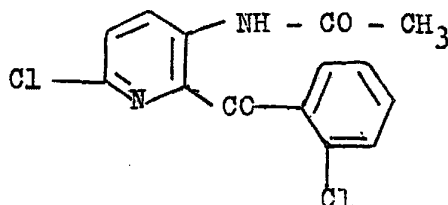
50 g de 2-benzoil-3-(propionil-metilamino)-6-cloro-piridina son recogidos en 100 ml de etanol; y se agregan 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla es puesta en ebullición a reflujo durante 10 horas y luego es mezclada con 1 litro de agua. El jarabe precipitado cristaliza después de haber transcurrido algún tiempo tras la trituration. La sustancia es recristalizada en etanol. Rendimiento: 24 g; p. de f. 77°C.

15

Ejemplo 10.

20

2-(orto-cloro-benzoil)-3-acetamino-6-cloro-piridina



25

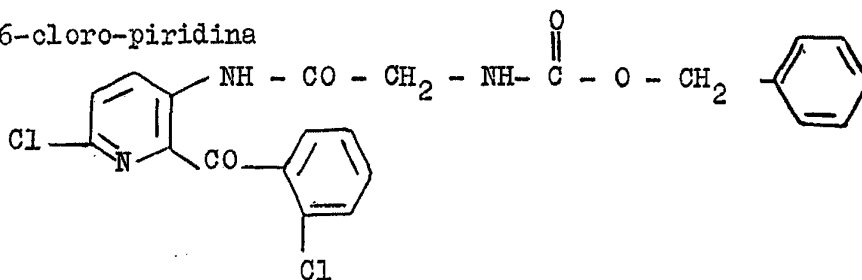
413175



70 g de 2-(orto-clorobenzoil)-3-amino-6-cloro-piridina en 500 ml de dioxano son mezclados con 26 ml de piridina y 73 ml de cloruro de acetilo y son agitados durante 1 hora. Se agrega agua hasta el enturbiamiento, separándose por cristalización el producto de reacción y siendo recristalizado éste en etanol. Rendimiento: 63 g, p. de f. 132°C

Ejemplo 11.

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



27 g de benciloxicarbonilglicina son suspendidos en 200 ml de dioxano anhidro y se agregan 27 g de PCl_5 . A esta solución se añaden 34 g de 2-(orto-cloro-benzoil)-3-amino-6-cloro-piridina y se agita ulteriormente durante una hora. A continuación se mezcla con éter de petróleo hasta la total precipitación del producto de reacción.

Rendimiento: 50 g; p. de f. 105°C.

25

14.4.73.

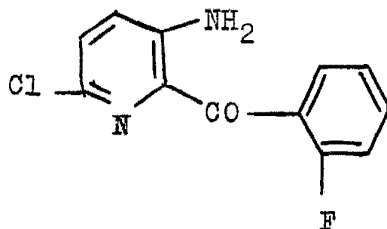
413175



Ejemplo 12.

2-(orto-fluorobenzoil)-3-amino-6-cloro-piridina

5



10

49 g de 2-(orto-fluorobenzoil)-3-nitro-6-cloro-piridina son hidrogenados en 500 ml de dioxano con adición de 10 g de níquel Raney a una presión de 40 atmósferas manométricas y a una temperatura de 40 a 60°C. La solución de hidrogenación filtrada es concentrada en vacío hasta aproximadamente 100 ml, después de lo cual se separa por cristalización el producto de reacción. Se recristaliza en etanol.

15

Rendimiento: 36 g; p. de f. 180 a 181°C.

20

Las sustancias de partida utilizadas son preparadas análogamente al procedimiento que se indica para la sustancia de partida del Ejemplo 1.

25

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 10 de Mayo de 1972, bajo el Nº A 4113/72, V/12e3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

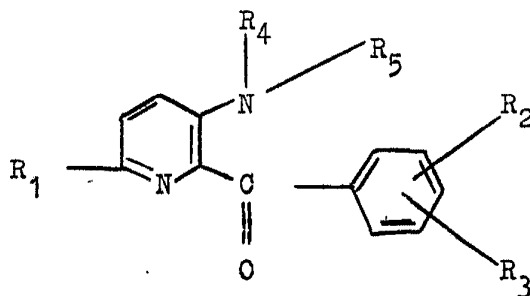
413173



- 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 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



en donde R_1 es un átomo de halógeno; los radicales R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo, grupos hidróxi, grupos ciano, grupos alcoholo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular; R_4 es hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular; y R_5 significa hidrógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular o un grupo benzoilo o un grupo carboalcoxi de bajo peso

25

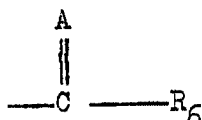
17.4.74

- 29 -





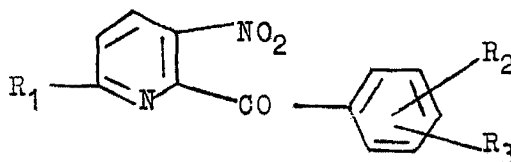
molecular o el grupo



5

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 alcoholo de bajo
peso molecular con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo
10 alcoholo 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
15 grupo aminocoolo 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
20 carboalcoxi con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo car
bofenoxi o un grupo carbobenciloxi, y sus sales, carac
terizado porque en compuestos de la fórmula III

25

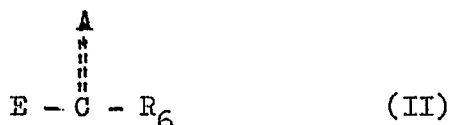


14.4.73.





en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indi
 cados, se reduce el grupo nitro a grupo amino y eventualme
 nte el grupo amino resultante se alcohola mediante radica
 les alcoholo de bajo peso molecular y/o se acila con
 5 un compuesto de la fórmula.



en donde los símbolos A y R_6 tienen los significados ya
 10 indicados y pudiendo ser R_6 también un grupo fenilo o un
 grupo alcoxi inferior en el caso de que A sea oxígeno y E
 un átomo de cloro, y E es un átomo de halógeno, especialme
 nte cloro o bromo, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxi
 acilado, o con una lactona alifática de 3 a 8 átomos
 15 de carbono.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación
 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la
 fórmula I, en donde R_1 significa cloro, R_2 significa
 hidrógeno o un átomo de halógeno, R_3 significa hidróge
 20 geno, R_4 significa hidrógeno o un grupo alcoholo con
 1 a 3 átomos de 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 aminoaceti
 25 tilo, un grupo carbometoxi, un grupo carboetoxi o un
 grupo benzoilo .

12.8.75

413175



3^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque se preparan compuestos de la
fórmula I, en donde R₁ es cloro, R₂ es hidrógeno, clo-
ro o flúor, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno o un gru-
5 po metilo y R₅ significa hidrógeno, un grupo acetilo,
propionilo, cloroacetilo, bromoacetilo o aminoacetilo.

4^a.- Procedimiento para la preparación de
2-benzoil-3-amino-piridines.

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

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 AGO 1975

P.A.

15

12.8.75

