

Int Cl.⁴ C107D 211/34//A61K31/44



~~Int. Cl.: C07D//A61K~~

417811

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de MEDICHEM, S.A.

de nacionalidad española

residente en Sta. María de Moncada (Barcelona), Cta. Sabadell, km 2,7

por:

"UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE DERIVADOS DE
PIRIDINA DOTADOS DE ACTIVIDAD TERAPEUTICA".

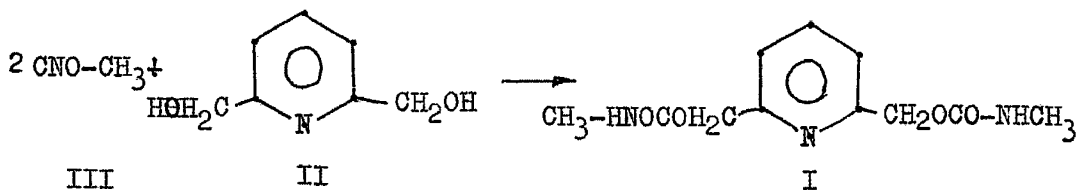
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme indica el enunciado, a un procedimiento de obtención de derivados de piridina dotados de actividad terapéutica y, más concretamente, a un procedimiento de fabricación del bis (N-metilcarbamato) de 2,6-dimetanolpiridina, de fórmula I, producto terapéuticamente utilizabile como antiateromatoso y antiateroesclerótico.

5.

Los procedimientos de fabricación de este producto, conocidos hasta la fecha, emplean a menudo, como materia de partida, el isocianato de metilo (III), el cual se hace reaccionar según el esquema con la 2,6 bishidroximetilpiridina (II) para dar el bis (N-metilcarbamato) de 2,6-dimetanolpiridina de fórmula (I).

10.



5. Otro procedimiento conocido parte del empleo del fosgeno, que se hace reaccionar con el mismo producto (II) y metilamina para dar el bis (N-metilcarbamato) de 2,6-dimetanolpiridina (I).

10. Ambos procedimientos tienen en común la necesidad de trasvase y manejo de sustancias altamente tóxicas, lo que obliga a costosísimos sistemas de seguridad para evitar la contaminación ambiental y el exponer a los operarios a elevados riesgos en su salud. Bien conocida es la altísima toxicidad del fosgeno. En cuanto al isocianato de metilo, basta decir que la concentración máxima tolerable en aire es de 0,02 partes por millón.

15.

La gran reactividad de estos compuestos y sus constantes físicas exigen su envasado y utilización en recipientes especiales contruídos en materiales inertes a los mismos y grandes precauciones para su transporte, trasvase, almacenamiento y eliminación.

20.

Por otra parte, los métodos descritos en la literatura indican que el producto, una vez obtenido, se aísla mediante el empleo de distintos solventes orgánicos, tales como el metanol, etanol, cloroformo y otros. Sin embargo, las propiedades fisicoquímicas del producto hacen que el rendimiento de éste no sea cuantitativo, lo que encarece el proceso de obtención.

25.

Se ha encontrado que se puede emplear como agente de precipitación, agua, produciéndose unos precipitados cristalinos del producto, de modo cuantitativo, con lo que se mejora de manera notable el método de la técnica hasta ahora conocida.

30.



Se describe a continuación, a título de ejemplo, una operación típica del proceso objeto de esta patente. Dado el carácter ilustrativo de este ejemplo, deberá considerarse desprovisto de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita.

EJEMPLO

En un reactor de cristal de 50 lis. de capacidad se introducen 10 litros de dimetilformamida, 0,59 Kgs. de acetamida. Se pone en marcha el agitador y se añaden 4,4 kgs. de tetraacetato de plomo en polvo. Se calienta a 50-60° y la solución toma color rojo que desaparece con el tiempo. En este momento, empleando un matraz de adición conectado al reactor, se va añadiendo lentamente una solución de 1,4 Kgs. de 2,6 bis hidroximetilpiridina en 10 litros de dimetilformamida. Terminada la adición, se calienta una hora a 50° y luego dos horas a 100°. Se destilan cinco litros del solvente a presión reducida, se filtra y se destilan de nuevo entre 10 y 13 litros de solvente.

El bis (N-metilcarbamato de 2,6 dimetanolpiridina se precipita por adición de un exceso de agua sobre el residuo de destilación. A continuación se separa mediante hidroextractor lavando abundantemente con agua y se seca en estufa. Se obtiene con el rendimiento esperado un producto cristalino de p.f. 132'5°-134°C.

Analisis elemental

	Calculado para	$C_{11} O_4 N_3 H_{15}$	
25.	C 52,17	H 5,97	N 16,59
	Hallado		
	C 52,40	H 6,07	N 16,04

Espectro IR ($\bar{\nu}$ cm⁻¹)

	3340 , 3280	tensión N-H	antisim. y sim.
	1740 , 1710	tensión C=O	carbamato
30.	aprox. 1,600	tensión C=C	anillo



Serán independientes del objeto de la invención los dispositivos empleados, temperaturas, tiempos, proporciones y demás que no afecten a la esencialidad de la demanda.

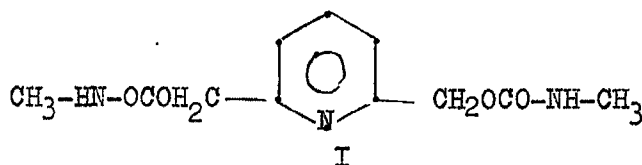
N O T A

5.

R E I V I N D I C A C I O N E S

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

10. 1ª.-Un procedimiento de fabricación de derivados de piridina dotados de actividad terapeutica, concretamente del bis N-metilcarbamato de 2,6 dimetanolpiridina, de fórmula:



15. cuyo procedimiento se caracteriza por el hecho de emplear acetamida y un agente oxidante para producir isocianato de metilo "in situ", que se hace reaccionar con 2,6 bis metanolpiridina para obtener el bis N-metilcarbamato de 2,6 dimetanolpiridina.

20. 2ª.-Un procedimiento de fabricación de derivados de piridina dotados de actividad terapeutica, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de utilizarse como solvente de la reacción, un solvente orgánico, preferentemente dimetilformamida, benceno, cloroformo o cloruro de metileno.

25. 3ª.-Un procedimiento de fabricación de derivados de piridina dotados de actividad terapeutica, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de utilizarse como agente oxidante, el tetraacetato de plomo.

30. 4ª.-Un procedimiento de fabricación de derivados de piridina dotados de actividad terapeutica, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de utilizarse, como catalizador, bases orgánicas, preferentemente aminas alifáticas secundarias o ter-



ciarias.

5. 5ª.-Un procedimiento de fabricación de derivados de piridina dotados de actividad terapéutica, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de emplearse el agua como agente de precipitación del bis N-metilcarbamato de 2,6 dimetanolpiridina, al final del proceso de reacción.

6ª.-UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE DERIVADOS DE PIRIDINA DOTADOS DE ACTIVIDAD TERAPEUTICA.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de seis páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 1^º Agosto 1973

P. A.