

CONCEDIDA

28 JUL. 1976

4 37 9 1811

CO7D/A61A

PATENTE DE INTRODUCCION
por diez años,
para todo el territorio español por "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION
DE DERIVADOS DE PIRIDINA", cuyo privilegio se solicita a favor de
la entidad nacional FERRER INTERNACIONAL, S.A., domiciliada en -
Barcelona, Gran Vía Carlos III nº 94.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la fabricación de nuevos derivados de piridina y más particularmente a N-(piridil-metil)-salicilamidas. Dichos derivados pueden emplearse como analgésicos por vía externa, especialmente para el tratamiento de dolores reumáticos.

Ya existe un gran número de drogas analgésicas y antirreumáticas que contienen derivados salicílicos y que se utilizan igualmente para el tratamiento de trastornos circulatorios periféricos. La mayoría de dichos derivados salicílicos tienen el inconveniente de atravesar la dermis, con lo cual tienen que ser eliminados por el intestino y riñón. Generalmente poseen cierta toxicidad y la mayoría de ellos tienen un olor persistente y desagradable.

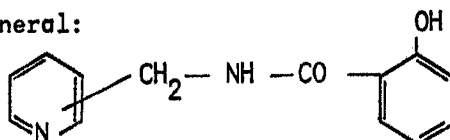
Uno de los objetos de la presente invención es la obtención de nuevos compuestos que pueden aplicarse localmente sin pasar prácticamente a la sangre, y que poseen una acción analgésica mayor que la de los derivados salicílicos conocidos.

Otro de los objetos de la presente invención es la obtención de compuestos inodoros que pueden presentarse en forma de solución estable para su empleo en un frasco pulverizador, permitiendo una aplicación local.

Según la presente invención, los derivados de piridil metilamina son N-(piridil-metil)-salicilamidas y más particularmente esta invención se refiere a la obtención de:

- (a) N-(2-piridil-metil)-salicilamida
- (b) N-(3-piridil-metil)-salicilamida
- (c) N-(4-piridil-metil)-salicilamida

con fórmula general:



en donde la sustitución sobre el anillo de la piridina se efectúa respectivamente en las posiciones 2, 3 y 4. Las temperaturas de fusión de dichos derivados son las siguientes:

- a) 114°C
- b) 128°C
- c) 80°C

Debido a que el derivado b) posee la mayor actividad farmacodinámica se describe preferentemente a continuación:

La N-(3-piridil-metil)-salicilamida se presenta en forma de escamas cristalinas ligeras, blancas y brillantes, cuyo punto de fusión es 128°C. Este compuesto no posee olor apreciable ni sabor particular.

La N-(3-piridil-metil)-salicilamida es muy soluble en agua y en alcohol etílico. Es insoluble en éter dietílico.

Las pruebas de toxicidad según el método de Bliss (Valette: "Précis de Pharmacodynamie". Masson Editeurs, Paris 1959, p.65) han demostrado que la dosis letal (DL₅₀) de la N-(3-piridil-metil)-salicilamida administrada a ratones por vía intraperitoneal es de 0,9 g/kg. La toxicidad crónica en ratón determinada después de un tratamiento diario de 6 meses por vía intraperitoneal da una DL₅₀ de 0,37 g/kg, no produciéndose ninguna muerte a la dosis de 0,1 g/kg, es decir, prácticamente una décima parte de la DL₅₀ aguda.

Los ensayos de tolerancia local fueron llevados a cabo por medio de la aplicación local del derivado (b) disperso en un excipiente graso o pulverizado en forma de solución alcoholica a un lote de ratas, cuya piel ha sido previamente descubierta. Se

comprobó que la tolerancia local del compuesto era perfecta, no mostrando ningún animal señal de escozor.

5 La actividad analgésica del derivado (b) ha sido estudiada más particularmente por medio del método de Amour y Smith (Valette op.cit. pág. 166). Según dicho método, que consiste en ca-
lentar la cola de las ratas sobre la que se pulverizado previa-
mente 0,5 ml del derivado (b), se comprobó que el efecto analgésico era de un 60%.

10 A efectos comparativos, se trataron los mismos animales con una dosis equivalente de morfina administrada por inyección subcutánea, registrando un efecto analgésico de un 75%.

Ello demuestra la alta actividad analgésica de la N-(3-piridil-metil)-salicilamida a pesar de que se emplea externamente.

15 Las experiencias clínicas confirmaron los resultados favorables del estudio farmacológico. En el caso del síndrome de lumbago se comprobó que al pulverizar a 20 cm de la zona dolorosa con una solución de alcohol conteniendo un 10% de N-(3-piridil-metil)-salicilamida, daba al paciente una sensación sedante y -
de anestesia a los dolores de lumbago sin que se produjera ningún eritema en la piel. El alivio del paciente continua durante
20 unas cuatro horas. Cuando el dolor reaparece progresivamente, - puede repetirse la aplicación de N-(3-piridil-metil)-salicilamida ya que las experiencias han demostrado que retiene su eficacia y no existe intolerancia.

25 La N-(3-piridil-metil)-salicilamida es por lo tanto un principio activo que cuando se aplica externamente posee una actividad analgésica comparable a la morfina administrada por vía subcutánea, sin que muestre intolerancia alguna. La N-(3-piridil-metil)-salicilamida está particularmente indicada para el trata-
30 miento del reuma, neuritis, torticollis y trastornos circulatorios.

rios periféricos.

El envasado farmacéutico de la N-(3-piridil-metil)-salicilamida no presenta ninguna dificultad ya que puede disolverse fácilmente en una mezcla de agua-alcohol. Preferentemente, esta solución se envasa en un recipiente pulverizador de 90-120 ml sin que sea necesario introducir un gas inerte para la conservación del producto.

La concentración del agente activo en la solución de agua-alcohol puede variar substancialmente entre un 5 y 15%, siendo preferentemente un 10%.

La fórmula siguiente se indica a título de ejemplo:

50% de alcohol etílico diluido en agua destilada....100 ml
N-(3-piridil-metil)-salicilamida..... 10 g

El método según la presente invención para la preparación de la N-(3-piridil-metil)-salicilamida comprende la reacción del ácido salicílico con piridil metilamina. El isómero orto, meta o para de piridil metilamina será elegido según la naturaleza del compuesto requerido. Volveremos a referirnos solamente al caso del derivado (b).

De acuerdo con este proceso, la piridil-3-metilamina se prepara aparte por hidrogenación de piridil-3-nitrilo bajo presión a temperatura ambiente en presencia de níquel Raney, siendo el disolvente empleado alcohol absoluto en amoníaco saturado. La piridil-3-metilamina resultante se separa por destilación.

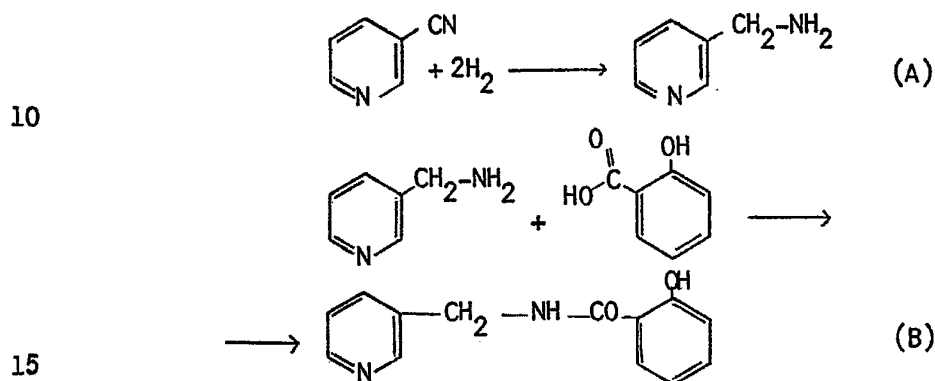
Se hace reaccionar a continuación el ácido salicílico en exceso con piridil-3-metilamina en un medio de alcohol. Tras efectuarse la reacción, la solución de alcohol se evapora y el residuo se disuelve en agua destilada. El ácido salicílico no combinado se elimina por extracción con éter dietílico. La fase acuosa que queda se evapora y el residuo se purifica por medio de -

sucesivas cristalizaciones de una mezcla de alcohol-éter.

Las dos reacciones principales se indican esquemáticamente a continuación:

5 En A -formación de piridil-3-metilamina por hidrogenación de piridil-3-nitrilo.

En B -combinación de piridil-3-metilamina con ácido salicílico.



Se describe a continuación un ejemplo ilustrativo, no limitativo para la obtención de los compuestos objeto de la presente invención.

EJEMPLO

20 Se mezclan 100 g de piridil-3-nitrilo con 200 ml de alcohol absoluto en el cual se ha hecho previamente burbujear amoníaco frío. Se añaden a esta mezcla 50 g de níquel Raney activado.

25 La mezcla resultante se introduce en un autoclave donde se somete a una presión de hidrógeno de 100 kg/cm^2 y bajo agitación. La reacción se completa cuando el manómetro del autoclave no indica una nueva bajada de presión.

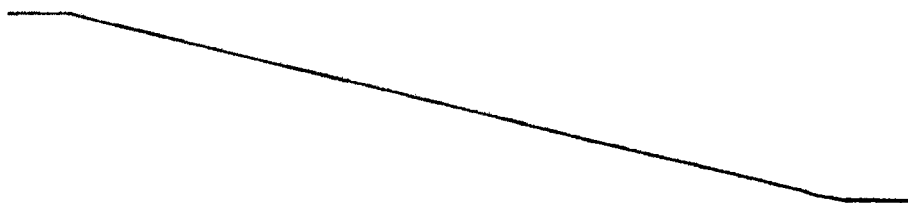
Se obtiene un líquido amarillo-verdoso que se decanta y se evapora a continuación en una atmósfera inerte. El residuo se destila al vacío.

Se recogen de esta forma 80 g de piridil-3-metilamina, que

se disuelven en alcohol al 95% con 100 g de ácido salicílico a fin de proporcionar un exceso de ácido. La reacción tiene lugar espontáneamente con desprendimiento de calor. Después de su enfriamiento, la solución alcohólica es evaporada. El residuo se disuelve en agua destilada. A continuación se elimina de dicha solución acuosa el ácido salicílico no combinado por extracción con éter sulfúrico. La fase acuosa es evaporada. Se purifica el residuo resultante con varias cristalizaciones sucesivas de una mezcla de alcohol-éter. Se obtienen 169 g de escamas blancas - cristalinas de N-(3-piridil-metil)-salicilamida. El punto de fusión del producto es de 128°C.

Se tratan 100 g de N-(3-piridil-metil)-salicilamida con 10 ml de una solución decinormal caliente de ácido clorhídrico. Después de ser enfriado, el precipitado se extrae con éter dietílico. El precipitado se pesa después de secarlo. El peso encontrado es de 60,5 g que corresponde a menos de un 1% de la cantidad teórica de ácido salicílico según la reacción (B) antes indicada.

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren la esencia de la invención resumida en los detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria, que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.



NOTA REIVINDICATORIA

5 1) - Procedimiento de fabricación de una N-(piridil-metil)-salicilamida caracterizado por hacer reaccionar ácido salicílico con una piridil-metilamina, estando disueltos los dos reactivos en un solvente ordinario.

2) - Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque el ácido salicílico se hace reaccionar con piridil-3-metilamina en una solución de alcohol etílico al 95%.

10 3) - Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque la piridil-3-metilamina se prepara aparte por hidrogenación catalítica bajo presión de piridil-3-nitrilo en solución de alcohol etílico absoluto en amoníaco saturado, siendo separado a continuación el producto resultante por evaporación en una atmósfera inerte seguida por destilación al vacío.

15 4) - Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se emplea un exceso de ácido salicílico y el ácido - que no se ha combinado con la piridil-3-metilamina se elimina, disolviendo en agua destilada el residuo de la evaporación de - la solución de alcohol empleada como medio de reacción, y por -
20 extracción de la solución acuosa resultante con éter; a continuación la fase acuosa que queda se evapora y el residuo de esta - evaporación se purifica por medio de sucesivas cristalizaciones de una mezcla de alcohol-éter.

25 5) - PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE DERIVADOS DE PIRIDINA.
Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria y nota que antecede y que consta de ocho hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Barcelona para Madrid, 15 MAY. 1975
FERRER INTERNACIONAL, S.A.
p.a.

30 