



⑩ ES	⑪ ⑫	NUMERO	⑩ A1
		456.989	
⑫	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		18 Marzo 1.977	

PATENTE DE INVENCION

⑤① PRIORIDADES:	⑤② FECHA	⑤③ PAIS
⑤① NUMERO		

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D AGAK	

⑤④ TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE 4-AMINOPIRIDINA Y SUS SALES"

⑦① SOLICITANTE (S)

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Avda. de Aragón 18, MADRID-27

⑦② INVENTOR (ES)

1). Dr. D. Miguel Izquierdo Sanjosé  
2). Dr. D. Ulpiano Martín-Escudero Pérez

Han cedido sus derechos a la solicitante.

⑦③ TITULAR (ES)

La misma solicitante.

⑦④ REPRESENTANTE

D. Pablo Agudo Obregón

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUN 1978

" PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE 4-AMINOPIRIDINA  
Y SUS SALES".

Memoria descriptiva

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-aminopiridina es un compues  
to con marcada actividad espasmolítica de tipo inespecífico anta  
gonizando en preparaciones aisladas, la contracción inducida por  
acetilcolina y cloruro de bario en el ileon de la rata y por adre  
5 nalina en el conducto deferente.

En experiencias en animal intacto, inhibe la actividad  
peristáltica del intestino de ratón, valorada por el tránsito  
intestinal de una suspensión de carbón.

El producto es activo por via oral, rectal e inyectable.

10 El producto en forma de base es un sólido blanco o li-  
geramente coloreado, insípido, no higroscopico, que funde a 162 -  
164°C. El clorhidrato, es un sólido blanco, amargo, soluble en  
agua que funde a 263-266°C.

15 El objeto de la presente invención es un procedimiento  
de obtención de N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-aminopiridina y sus  
sales de preferencia el clorhidrato.

A continuación se dan ejemplos del proceso de obtención  
a título ilustrativo.

Ejemplo 1

20 Sobre una solución de 22,5 g. de cloruro de 3,4,5-tri

metoxibenzoilo en 235 ml. de benceno seco se añaden 27,5 ml. de trietilamina.

25 La mezcla se agita en baño de hielo y se van añadien  
do en porciones 9,2 g. de 4-aminopiridina. Terminada la adición  
la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos y se evapora  
a sequedad a presión reducida.

30 El residuo se trata con 350 ml. de agua y se acidula  
con unos 150 ml. de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se decolo  
ra con carbón activo en caliente, y una vez eliminado el carbón  
por filtración, se precipita en caliente (aproximadamente 60°C)  
por adición de hidróxido sódico 4 N.

El sólido se separa por filtración a vacío, se escurra  
bien y se lava con agua fría.

35 Después de seco se obtienen 20-21 g. de producto base  
con PF- 162-164°C.

#### Ejemplo 2

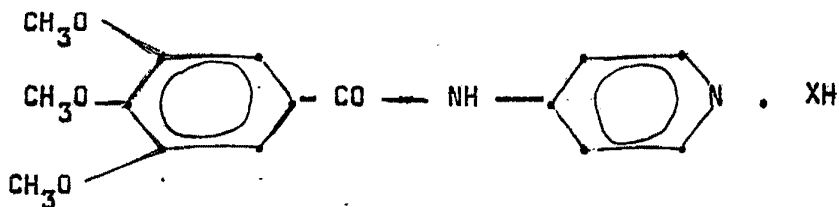
40 20 g. de la base obtenida según el ejemplo 1 se disuel  
ven con calor en 400 ml. de etanol. La solución se decolora a  
reflujo (15 minutos) con carbón, y una vez eliminado el carbón,  
se añaden sobre la solución a unos 60°C 10 ml. de ácido clorhí  
drico concentrado.

Después de 24 h. en refrigerador, se separa el sólido  
por filtración a vacío, se lava con etanol, luego con eter y se  
seca, al aire y después a vacío a 60°C.

Se obtienen unos 22 g. de N(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-aminopiridina clorhidrato que funde a 263-266°C.

REIVINDICACIONES

50 1). Procedimiento de obtención de un derivado de 4-aminopiridina y sus sales de fórmula:



55 donde XH puede ser un ácido orgánico o inorgánico, caracterizado porque los productos reaccionantes son cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo y 4-aminopiridina en un disolvente inerte en presencia de una amina terciaria aislándose el producto de reacción N(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-aminopiridina por eliminación del  
60 disolvente, y posterior salificación.

2). Procedimiento de obtención de un derivado de 4-aminopiridina y sus sales, según la reivindicación 1, caracterizado porque la 4-aminopiridina se añade en porciones, con agitación, sobre la solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo y amina terciaria en un disolvente inerte a temperatura de 0-20°C.  
65

3). Procedimiento de obtención de un derivado de 4-aminopiridina y sus sales según las reivindicaciones 1. y 2. caracterizado porque la reacción se completa a temperatura de ebullición del disolvente durante 30 minutos-5 horas.

mgc

70 4). Procedimiento de obtención de un derivado de 4-aminopiridina y sus sales según las reivindicaciones 1., 2., y 3. caracterizado porque el disolvente inerte es de preferencia benceno.

75 5). Procedimiento de obtención de un derivado de 4-aminopiridina y sus sales, según las reivindicaciones 1., 2., 3., y 4. caracterizado porque la amina terciaria es de preferencia trietilamina.

80 6). Procedimiento de obtención de un derivado de 4-aminopiridina y sus sales, según las reivindicaciones 1., 2., 3., 4., y 5. caracterizado porque la salificación se verifica en medio acuoso o alcohólico por reacción de N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-amino piridina con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, tales como ácido cítrico, tartárico, maleico, clorhídrico, sulfúrico, aislándose la correspondiente sal por eliminación del disolvente o cristalización.

85 7). " PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE 4-AMINOPIRIDINA Y SUS SALES".

Esta memoria consta de 4 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 18 de Marzo de 1.977



m e