



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

ES 478822 A1
FECHA DE PRESENTACION:
21 MAR. 1979

478822

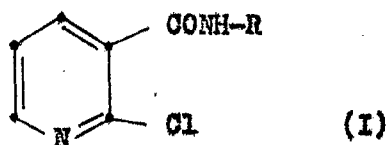
PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D213/56 A61K31/465	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE 8-CLORONICOTINAMIDAS"		
68 SOLICITANTE (S)		
LABORATORIOS HERMES, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Plaza Duque de Medinaceli, 4 - Barcelona		
69 INVENTOR (ES)		
D. Francisco Luis Herólan Alvarez y D. Juan Lorenzo Ramirez Castro		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
Don Jaime COMAS CARRERAS		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un método de preparación de nuevos compuestos nitrogenados útiles como agentes en terapéutica. De modo más particular la invención se refiere a un método de preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas que responden a la fórmula general (I).

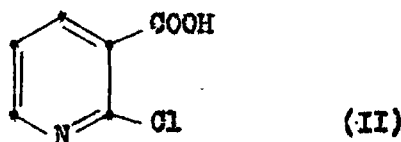
5.



en la que R representa un radical aromático con uno o dos sustituyentes en las posiciones libres del anillo de benceno.

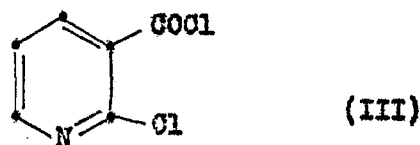
10.

El procedimiento objeto de la presente invención se caracteriza porque un compuesto que tiene de fórmula (II)



15.

se hace reaccionar con cloruro de tionilo en exceso para obtener un compuesto de fórmula (III)



20.

La posterior reacción del compuesto (III) con aminas primarias de fórmula general H_2N-R (IV), en las que R tiene el mismo significado que antes, da lugar a los derivados de 2-cloronicotinamidas de fórmula (I). Las reacciones se llevan a cabo en el seno de un disolvente adecuado, indiferente a los reactivos, tal como: benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, n-hexano, con especial referencia al benceno y tolueno a la temperatura de ebullición del disolvente empleado y durante un tiempo que según

25.

los casos está comprendido entre 15 minutos y tres horas.

El aislamiento de los derivados de 2-cloronicotinamidas obtenidos según este procedimiento, se logra a partir de la mezcla de reacción por filtrado y posterior purificación por cristalización a partir de un disolvente adecuado.

5.

Con el fin de ilustrar mejor el procedimiento, se dan a continuación una serie de ejemplos que no deben considerarse como limitativos de la invención.

- Todas las temperaturas indicadas lo están en grados

10. centígrados.

Ejemplo 1

2-cloro-nicotin-2,3-xilidinamida

0,08 moles de ácido 2-cloronicotínico se disuelven en caliente y con agitación vigorosa en 0,66 moles de cloruro de tiónilo. Una vez disuelto, se destila la mayor cantidad posible de cloruro de tiónilo por arrastre con benceno. El residuo que resulta se disuelve en 70 ml de benceno y se adiciona gota a gota a una disolución de 0,08 moles de 2,3-xilidinamina disuelta en 75 ml de benceno. Una vez realizada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 45 minutos. Finalizada la reacción y una vez fría, el residuo obtenido, así como el que se obtiene de eliminar el benceno en el filtrado resultante se recristaliza de etanol. P.f.: 193-95°C, R: 67%.

15.

20.

Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O$: C=64,49%, H=4,99%,

25. N=10,70%. Encontrado: C=64,31%, H=4,73%, N=10,78%.

Ejemplo 2

2-cloronicotin-2,3-diclorofenilamida

0,04 moles de ácido 2-cloronicotínico se disuelven en

caliente y con agitación vigorosa en 0,33 moles de cloruro de tionilo. Una vez disuelto, se destila la mayor cantidad posible de cloruro de tionilo por arrastre con benceno. El residuo que resulta se disuelve en 35 ml de benceno y se adiciona gota a gota a una disolución de 0,04 moles de 2,3-diclorofenilamina disuelta en 37,5 ml de benceno. Una vez realizada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y 10 minutos. Finalizada la reacción y una vez fría, el residuo obtenido así como el que se obtiene de eliminar el benceno en el filtrado resultante se recristaliza de metanol. P.f.: 182-84°C. R: 79%.

10. Análisis.- Calculado para $C_{12}H_7Cl_3N_2O$: C=47,76%, H=2,32%, N=9,28%. Encontrado: C=47,96%, H=2,39%, N=9,23%.

Ejemplo 3

2-cloronicotín-m-trifluorfenilamina

15. 0,04 moles de ácido 2-cloronicotínico se disuelven en caliente y con agitación vigorosa en 0,33 moles de cloruro de tionilo. Una vez disuelto se destila la mayor cantidad posible de cloruro de tionilo por arrastre con benceno. El residuo que resulta se disuelve en 35 ml de benceno y se adiciona gota a gota a una disolución de 0,44 moles de m-(a,a,e)-trifluorfenilamina en 35 ml de tolueno. Una vez realizada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Finalizada la reacción y una vez fría, el residuo obtenido así como el que se obtiene de eliminar la mezcla benceno-tolueno en el filtrado resultante se recristaliza de acetona. P.f.: 185-87°C. R: 57%.

20. Análisis.- Calculado para $C_{13}H_8ClN_2OF_3$: C=51,91%, H=2,66%, N=9,31%. Encontrado: C=52,13%, H=2,78%, N=9,45%.

Ejemplos 5-13

Siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores y empleando las cantidades equivalentes de los productos de reacción adecuados, también se han preparado los siguientes

5. compuestos:

2-cloronicotin-2,4-xilidinamida a partir de ácido 2-cloronicotínico y 2,4-xilidinamina. Tiempo de reacción 45 minutos. Recristalizado de metanol. P.f.: 183-85°C. R: 72%.

Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O$: C=64,49%, H=4,99%,

10. N=10,70%. Encontrado: C=64,87%, H=5,24%, N=11,06%.

2-cloronicotin-2,5-xilidinamida a partir de ácido 2-cloronicotínico y 2,5-xilidinamina. Tiempo de reacción 1 hora. Recristalizado de etanol. P.f.: 221-23°C. R: 80%.

Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O$: C=64,49%, H=4,99%,

15. N=10,70%. Encontrado: C=64,45%, H=5,08%, N=10,68%.

2-cloronicotin-3,4-xilidinamida a partir de ácido 2-cloronicotínico y 3,4-xilidinamina. Tiempo de reacción 1 hora. Recristalizado de etanol. P.f.: 144-46°C. R: 72%.

Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O$: C=64,49%, H=4,99%,

20. N=10,70%. Encontrado: C=64,36%, H=5,13%, N=10,83%.

2-cloronicotin-3,5-xilidinamida a partir de ácido 2-cloronicotínico y 3,5-xilidinamina. Tiempo de reacción 1 hora y 30 minutos. Recristalizado de etanol. P.f.: 189-91°C. R: 62%.

Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{13}ClN_2O$: C=64,49%, H=4,99%,

25. N=10,70%. Encontrado: C=64,76%, H=5,21%, N=10,86%.

2-cloronicotin-2,6-diclorofenilamida a partir de ácido cloronicotínico y 2,6-diclorofenilamina. Tiempo de reacción 1 hora. Recristalizado de etanol. P.f.: 216-18°C. R: 91%.

Análisis.- Calculado para $C_{12}H_7Cl_3N_2O$: C=47,76%, H=2,32%,
N=9,28%. Encontrado: C=47,98%, H=2,35%, N=9,44%

2-cloronicotin-3,4-metilen-dioxifenilamida a partir de ácido

5. 2-cloronicotínico y 3,4-metilen-dioxifenilamina. Tiempo de reac-
ción 1 hora. Recristalizado de metanol. P.f.: 187-189°C. R: 63%.

Análisis.- Calculado para $C_{13}H_9ClN_2O_3$: C=56,42%, H=3,25%,
N=10,12%. Encontrado: C=56,55%, H=3,28%, N=10,05%.

2-cloronicotin-p-n-Butilfenilamida a partir de ácido 2-cloro-

10. nicotínico y p-n-butilfenilamina. Tiempo de reacción 1 hora. Re-
cristalizado de nitrometano. P.f.: 87-89°C. R: 53%.

Análisis.- Calculado para $C_{16}H_{17}ClN_2O$: C=66,55%, H=5,89%,
N=9,70%. Encontrado: C=66,32%, H=5,76%, N=9,85%

2-cloronicotin-2-metil-3-cloro-fenilamida a partir de ácido

15. 2-cloronicotínico y 2-metil-3-cloro-fenilamina. Tiempo de reacción
1 hora. Recristalizado de etanol. P.f.: 214-16°C. R: 61%.

Análisis.- Calculado para $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O$: C=55,52%, H=3,20%,
N=9,96%. Encontrado: C=55,61%, H=3,32%, N=9,67%.

2-cloronicotin-2-cloro-5-trifluorfenilamida a partir de ácido

20. 2-cloronicotínico y 2-cloro-5-trifluorfenilamina. Tiempo de reac-
ción 1 hora. Recristalizado de etanol P.f.: 195-97°C. R: 85%.

Análisis.- Calculado para $C_{13}H_7Cl_2N_2OF_3$: C=46,56%, H=2,10%,
N=8,43%. Encontrado: C=46,74%, H=2,17%, N=8,25%.

2-cloronicotin-4-metilfenilamida a partir de ácido 2-cloronicoti-

25. nico y 4-metilanilina. Tiempo de reacción 30 minutos. Recristaliza-
do de etanol. P.f.: 200-202°C. R: 74%.

Análisis.- Calculado para $C_{13}H_{11}ClN_2O$: C=63,28%, H=4,46%,
N=11,36%. Encontrado: C=63,09%, H=4,61%, N=11,17%.

2-cloronicotin-3-trifluor-4-cloro-fenilamida a partir de ácido
2-cloronicotínico y 3-trifluor-4-cloro-fenilamina. Tiempo de reac-
ción 1 hora. Recristalizado de metanol, P.f.: 202-4°C, R: 43%.

Análisis.- Calculado para $C_{13}H_7Cl_2N_2OF_3$: C=46,56%, H=2,10%,
5. N=8,43%. Encontrado: C=46,78%, H=2,33%, N=8,65%.

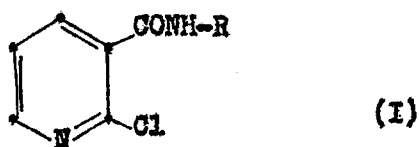
Serán independientes del objeto de la invención las
cantidades, tiempos y temperaturas requeridos para llevar a la
práctica el procedimiento descrito, siempre que las variaciones
que se introduzcan no afecten a su esencialidad.

N O T A

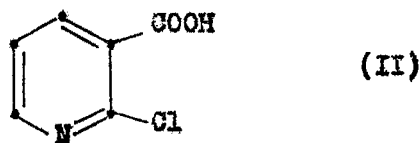
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de In-
vención:

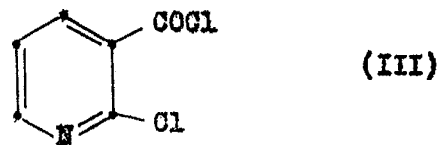
5. 1a.-Procedimiento para la preparación de derivados sus-
tituidos de 2-cloronicotinamidas, de fórmula general (I):



10. en la que R representa un radical aromático con uno o dos sustitu-
yentes en las posiciones libres del anillo de benceno, que se ca-
racteriza esencialmente porque un compuesto que tiene la fórmula
(II):



15. se hace reaccionar con cloruro de tionilo en exceso para obtener
un compuesto de fórmula (III):



20. el cual, por posterior reacción con aminas primarias de fórmula
general H_2N-R (IV), en las que R tiene el mismo significado que
antes, da lugar a los derivados de 2-cloronicotinamidas de fórmu-
la general (I), llevandose a cabo las reacciones en el seno de un
25. disolvente adecuado, indiferente a los reactivos, tal como: bence-
no, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, n-hexano, con especial re-
ferencia a benceno y tolueno, a la temperatura de ebullición del
disolvente empleado y durante un tiempo que según los casos está

comprendido entre 15 minutos y tres horas.

5. 2^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como productos de partida ácido 2-cloronicotínico y cloruro de tiónilo,

3^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2,3-xilidinamina.

10. 4^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2,3-dicloro-fenilamina.

15. 5^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2-metilanilina.

6^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida m-(a,a,a)-trifluorfenilamina.

20. 7^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2,4-xilidinamina.

25. 8^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2,5-xilidinamina.

9^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sus-

tituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 3,4-xilidina-
mina.

5. 108.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 3,5-xilidinamina.

10. 118.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2,6-diclorofenilamina.

128.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 3,4-metilendioxi-
fenilamina.

15. 138.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida p-n-butilfenilamina.

20. 148.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2-metil-3-clorofenilamina.

25. 158.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2-cloro-5-trifluor-
fenilamina.

168.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 2-cloro-5-trifluor-
fenilamina.

terizado por emplearse como producto de partida 4-metilanilina.

17^a.-Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-cloronicotinamidas, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como producto de partida 3-trifluor-4-cloro-fenilamina,

18^a.-PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE 2-CLORONICOTINAMIDAS.

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

Consta la presente Memoria descriptiva de once páginas mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 24 marzo 1979

P. A.

