

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO	480.622
FECHA DE PRESENTACION	16-5-1979

A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 35 919.9	10-8-1977	R.F.A.

37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 213/7, 215/38, 239/42	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No. 475.457
------------------------	--	---

44 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 2-PIRIDIL- Y 2-PIRIMIDILAMINO BENZOICOS"

51 SOLICITANTE (S)	C.H. BOEHRINGER SOHN	(Case 1/589-III Div. III)
--------------------	----------------------	------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	D-6507 Ingelheim am Rhein, R.F.A.
---------------------------	-----------------------------------

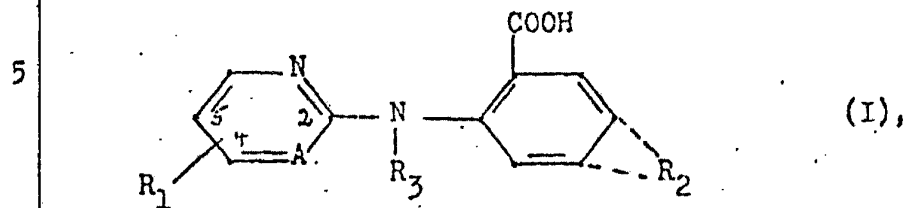
72 INVENTOR (ES)	Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Armin Fügner y Dr. Volker Jacobi
------------------	--

73 TITULAR (ES)	
-----------------	--

74 REPRESENTANTE	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.-71.949)
------------------	----------------------------------	-------------

jga

1 La invención se refiere a un procedimiento  
 para la preparación de nuevos ácidos 2-piridil- y 2-pirimi  
 dilaminobenzoicos de la fórmula:



en la que

10 A representa =CH- ó =N-,

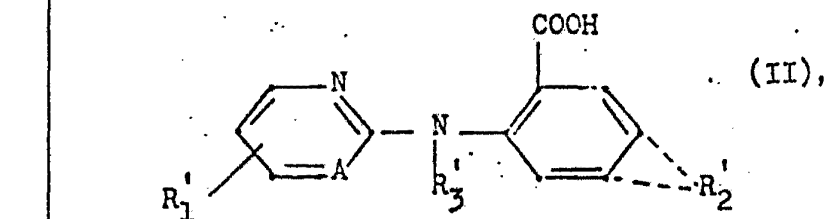
R<sub>1</sub> representa a) hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe  
 rior, un anillo bencénico condensado, o

b) -CO-R<sub>4</sub>, o tetrazol-5-ilo en posición 4 ó 5,

15 R<sub>2</sub> representa -CO-R<sub>4</sub>, tetrazol-5-ilo o, en el caso de que  
 R<sub>1</sub> tenga uno de los significados indicados en b), también  
 hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior o un anillo  
 bencénico condensado, R<sub>3</sub> representa hidrógeno o un radical  
 acilo inferior, y

20 R<sub>4</sub> representa el grupo hidróxi, amino, hidroxilamino, te  
 trazol-5-ilamino, o un grupo alcoxi inferior, eventualmen  
 te en forma de sales internas o como sales con componentes  
 básicos, con la condición de que por lo menos uno de los  
 radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> signifique el grupo tetrazol-5-ilo.

25 Los compuestos se preparan, porque en un  
 compuesto de la fórmula



1 en la que A tiene el significado antes mencionado, y  $R'_1$   
representa  $R_1$  ó CN,  $R'_2$  representa  $R_2$  ó CN, significando  
por lo menos uno de los radicales  $R'_1$  y  $R'_2$ , CN, y  $R'_3$  re-  
5 presenta  $R_3$  ó un grupo protector amino, se transforma o  
los grupos CN en el grupo tetrazol-5-ilo mediante reacción  
de forma en sí conocida con azida de sodio.

El radical  $R'_3$  se separa, si no representa  
hidrógeno, en caso deseado mediante hidrólisis o hidroge-  
nolisis. A partir de las sales internas obtenidas se obtie-  
10 nen con bases si se desea sales de bases, y a partir de sa-  
les de bases se obtienen, con cantidades correspondientes  
de ácidos, sales internas.

Las sustancias de partida se obtienen según  
métodos conocidos.

15 Los nuevos compuestos según la invención  
pueden emplearse terapéuticamente o sirven como productos  
intermedios para la preparación de medicamentos. Hay que  
resaltar su efecto antialérgico. Este puede aprovecharse  
para la profilaxis y tratamiento de enfermedades alérgicas,  
20 tales como asma o también en los casos de fiebre del heno,  
conjuntivitis, urticaria, eczemas y dermatitis atópica.  
Los compuestos manifiestan además un efecto relajador de  
los músculos (broncodilatador) y vasodilatador. En la uti-  
lización más importante, la profilaxis del asma, hay que  
25 mencionar como ventajas, frente al producto comercial áci-  
do cromoglicínico, la duración más prolongada del efecto  
y sobre todo la eficacia por vía oral. Para la utilización,  
los compuestos según la invención se transforman de manera  
usual con sustancias excipientes y auxiliares en prepara-  
30 dos galénicos habituales, por ejemplo en cápsulas, table-

1 tas, grageas, soluciones, suspensiones para administración  
 por vía oral; en aerosoles para la administración pulmonar;  
 en soluciones acuosas isotónicas estériles para la adminis-  
 tración por vía neteral, y en cremas, pomadas, lociones,  
 5 emulsiones o aerosoles para la administración local.

La dosis individual depende de la indicación,  
 por ejemplo de la naturaleza del estado alérgico. En gene-  
 ral, la dosis por cada kg de peso corporal en caso de admi-  
 nistración pulmonar asciende a aproximadamente 20-500 ug,  
 10 en caso de administración intravenosa a aproximadamente  
 0,2 - 10 mg y en el caso de administración oral a aproxima-  
 damente 1 - 50 mg. En administración nasal o ocular se uti-  
 lizan aproximadamente 0,5 - 25 mg.

A continuación se indican ejemplos de prepa-  
 15 rados farmacéuticos con sustancias activas según la inven-  
 ción:

Tabletas

Composición:

20	a) Sal disódica de ácido 2-(2-piridilami- no)-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoico	0,100 g
	Acido esteárico	0,010 g
	Glucosa	<u>1,890 g</u>
		2,000 g
	b) Sustancia activa conforme a la invención	0,200 g
25	Acido esteárico	0,020 g
	Glucosa	<u>1,780 g</u>
		2,000 g

Los componentes se transforman de manera  
 usual en tabletas de la composición indicada precedentemen-  
 30 te.

1 Pomadas

Composición: g/100 g de pomada

Sustancia activa conforme a la in  
vención 2,000

5 Ácido clorhídrico fumante 0,011

Pirosulfito de sodio 0,050

Mezcla de partes iguales de alcohol  
cetílico y alcohol estearílico 20,000

Vaselina blanca 5,000

10 Aceite de bergamota artificial 0,075

Agua destilada hasta 100,000

Los componentes se transforman de manera  
usual en un ungüento.Aerosol para inhalación

15 Composición:

Sustancia activa conforme a la invención 1,00 parte

Lecitina de soja 0,20 partes

Mezcla de gases propulsores (Frigen  
11,12 y 114) hasta 100,00 partes20 El preparado se envasa preferentemente en re-  
cipientes para aerosoles con válvula dosificadora; la pul-  
sación individual se dosifica de tal manera que se entregue  
una dosis de 5-mg de sustancia activa.25 Para las dosificaciones más elevadas del mar-  
gen indicado se emplean preparados con un contenido supe-  
rior de sustancia activa.Amollas (soluciones inyectables)

Composición:

30 Sustancia activa conforme a la invención 10,0 partes  
en peso

1	Pirosulfito de sodio	1,0 parte en peso
	Sal disódica de ácido etilendi- aminotetraacético	0,5 partes en peso
	Cloruro de sodio	8,5 partes en peso
5	Agua doblemente destilada hasta	1000,0 partes en peso

La sustancia activa y las sustancias auxiliares se disuelven en una cantidad suficiente de agua y se llevan a la concentración deseada con la cantidad necesaria de agua. La solución se filtra y se envasa en ampollas de 1 ml en condiciones asépticas. Finalmente las ampollas se esterilizan y se cierran. Cada una de las ampollas contiene 10 mg de sustancia activa.

Para la utilización como aerosol, las sustancias activas según la invención pueden envasarse también en forma reducida a tamaño de micras (tamaño de partícula esencialmente alrededor de 2 hasta 6  $\mu$ m), eventualmente con adición de excipientes reducidos a tamaños de micras, por ejemplo lactosa, en cápsulas de gelatina dura. Para la administración sirven aparatos usuales para la inhalación de polvos. En cada una de las cápsulas se envasan por ejemplo aproximadamente 2 hasta 40 mg de sustancia activa y 0 hasta 40 mg de lactosa.

Los ejemplos siguientes explican el procedimiento de preparación según la invención.

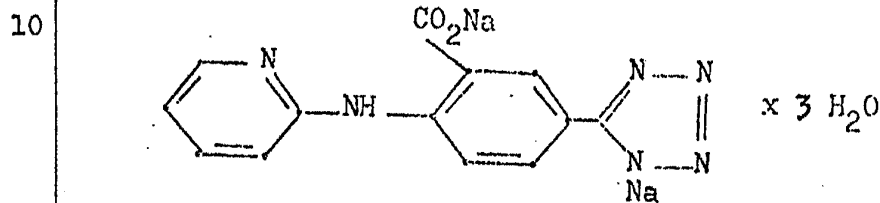
Los espectros de ultravioletas se registraron con un fotómetro espectral DMR 21 de la firma Zeiss, Oberkochen. En cada caso 10 hasta 20 mg de la sustancia se pesaron exactamente y - en el caso de las sustancias caracterizadas con \*, después de disolver inicialmente con 10 ml de dimetilsulfóxido - se disolvieron en lejía de so

1 sa 0,01 n o se diluyeron con ella.

Se seleccionaron las bandas de absorción de onda larga. Se indicaron las absorciones en el máximo como  $\lambda_{\max}$  [nm] con los coeficientes de extinción logarítmicos molares  $\log \xi$  correspondientes.

Ejemplo

Sal disódica de ácido 2-(2-piridilamino)-5-  
-(1H-tetrazol-5-il)-benzoico



15 6,2 g de sal sódica de ácido 2-(2-piridilamino)-5-ciano-  
-benzoico, 1,8 g de azida de sodio y 1,5 g de cloruro de  
amonio se calientan a 100°C durante 10 horas en 60 ml de  
dimetilformamida. Después de separar los componentes inor  
gánicos se concentra por evaporación y el residuo de tri-  
tura con etanol/éter.

Espectro de ultravioletas:  $\lambda_{\max}$  290 nm 317 nm  
 $\log \xi$  4,24 4,27

De forma análoga, a partir de la sal sódica de ácido 2-(N-  
-propionil-2-piridilamino)-5-ciano-benzoico, se obtiene el  
25 ácido N-propionil-N-(2-piridil)-2-amino-5-(1H-tetrazol-5-  
-il)-benzoico. A partir de éste se puede separar mediante  
hidrólisis el grupo propionilo, formándose el compuesto se  
gún el ejemplo arriba indicado.

30

1

REIVINDICACIONES

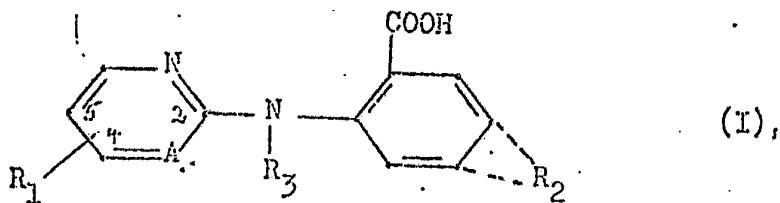
5

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:

10

1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 2-piridil- y 2-pirimidilaminobenzoicos de la fórmula

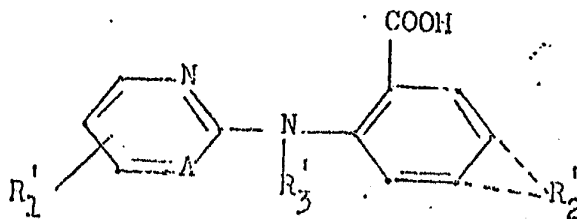
15



20

en la que A representa = CH - ó = N-; R<sub>1</sub> representa a) hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, un anillo ben  
cénico condensado, o b) -CO-R<sub>4</sub> o tetrazol-5-ilo en posición  
4 ó 5; R<sub>2</sub> representa -CO-R<sub>4</sub>, tetrazol-5-ilo o, en el caso  
de que R<sub>1</sub> tenga uno de los significados indicados en b),  
también hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior o un  
anillo bencénico condensado; R<sub>3</sub> representa hidrógeno o un  
25 radical acilo inferior, y R<sub>4</sub> representa el grupo hidroxilo,  
amino hidroxilamino, tetrazol-5-ilamino o un grupo alcoxi  
inferior, eventualmente en forma de sales internas o como  
sales con componentes básicos, con la condición de que por  
lo menos uno de los radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> signifique el grupo  
30 tetrazol-5-ilo, caracterizado porque en un compuesto de la

1 fórmula



5  
10 en la que A tiene el significado arriba indicado,  $R'_1$  representa  $R_1$  ó CN;  $R'_2$  representa  $R_2$  ó CN, significando CN por lo menos uno de los radicales  $R'_1$  y  $R'_2$ , y  $R'_3$  representa  $R_3$  o un grupo protector amino, se transforma el o los grupos CN en el grupo tetrazol-5-ilo mediante reacción de forma en sí conocida con azida de sodio.

15 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque el radical  $R'_3$ , en el caso de que no represente hidrógeno, se separa eventualmente mediante hidrólisis o hidrogenólisis.

20 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque a partir de las sales internas producidas se obtienen con bases, si se desea, sales de bases, y a partir de sales de bases se obtienen con cantidades correspondientes de ácido, si se desea sales internas.

4a.-Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 2-piridil- y 2-pirimidilaminobenzoicos.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

30

1

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30. MAY 1979

P.A.

5

Fernando de Elizaburu  
Por Poder. 

10

15

20

25

30