



ESPAÑA

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

**PATENTE DE INVENCION**

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	480.623	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	16 Mayo 1979	

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

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④① CLASIFICACION INTERNACIONAL	④② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 213/24, 215/38, 239/42	No. 475.457

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

④⑤ SOLICITANTE (ES)
G.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/589-IV Div.IV)

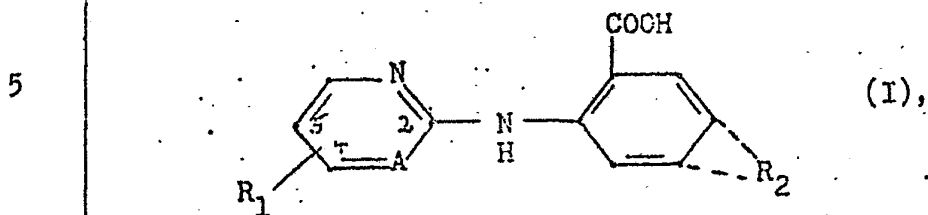
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6507 Ingelheim am Rhein, R.F.A.

④⑥ INVENTOR (ES)
Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Armin Fügner y Dr. Volker Jacobi

④⑦ TITULAR (ES)

④⑧ REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.950)

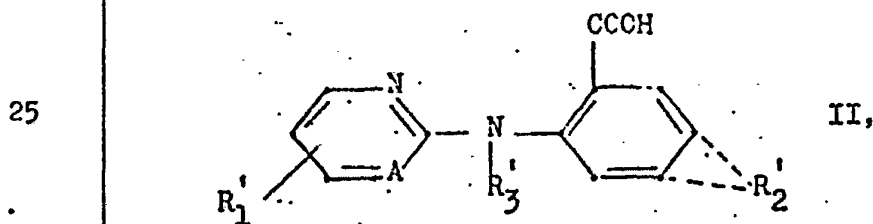
1 La invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de nuevos ácidos 2-piridil- y 2-pirimidilamino-  
benzoicos de la fórmula



en la que

10 A representa  $\text{-CH-}$  ó  $\text{-N-}$ ,  
 $R_1$  representa a) hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe-  
rior, un anillo bencénico condensado, o  
 b)  $\text{-COOH}$  ó tetrazol-5-ilo en posición 4 ó 5,  
 $R_2$  representa  $\text{-COOH}$ , tetrazol-5-ilo o, en caso de que  $R_1$   
 15 tenga uno de los significados indicados en b), también hidró-  
geno, alcoholo inferior, alcoxi inferior o un anillo bencé-  
nico condensado, siendo por lo menos uno de los radicales  
 $R_1$  y  $R_2$ ,  $\text{-COOH}$ ,  
 eventualmente en forma de sales internas o como sales con con-  
 20 ponentes básicos.

El procedimiento está caracterizado porque se hi-  
droliza un compuesto de la fórmula



en la que A tiene el significado antes mencionado,  $R_3'$  repre-  
 30 senta  $R_3$  o un grupo protector amino,  $R_1'$  representará  $R_1$  o un

1 derivado funcional del grupo carboxilo, y  $R'_2$  representa  $R_2$  o un derivado funcional del grupo carboxilo, siendo por lo menos uno de los radicales  $R'_1$  y  $R'_2$  un derivado funcional del grupo carboxilo.

5 Como derivado funcional del grupo carboxilo sirven en este caso, en especial grupos éster, grupos carbamoilo y grupos nitrilo.

10 Las sales de bases obtenidas según el procedimiento, se transforman, en caso deseado, con cantidades correspondientes de un ácido en sales internas y las sales internas con bases se transforman en sales de estas bases.

Las sustancias de partida se obtienen según métodos usuales.

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, 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 utilización más importante, la profilaxis del asma, hay que mencionar como ventajas, frente al producto comercial ácido cromoglicínico, 25 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 preparados galénicos habituales, por ejemplo en cápsulas, tabletas, grageas, soluciones, suspensiones para la administración por vía oral; en aerosoles 30

1 para la administración pulmonar; en soluciones acuosas isotónicas estériles para la administración por vía enteral, y en cremas, pomadas, lociones, emulsiones o aerosoles para la administración local.

5 La dosis individual depende de la indicación, por ejemplo de la naturaleza del estado alérgico. En general la dosis por cada kg de peso corporal en caso de administración pulmonar asciende a aproximadamente 20 - 500 µg, en caso de administración intravenosa a aproximadamente 0,2 - 10 mg y  
10 en el caso de administración oral a aproximadamente 1 - 50 mg. En administración nasal u ocular se utilizan aproximadamente 0,5 - 25 mg.

A continuación se indican ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas según la invención:

15 Tabletas

Composición:

a) Sal disódica de ácido 4-(2-piridilamino)-isoftálico	0,100 g
Acido esteárico	0,010 g
20 Glucosa	<u>1,890 g</u>
	2,000 g
b) Sustancia activa conforme a la invención	0,200 g
Acido esteárico	0,020 g
25 Glucosa	<u>1,780 g</u>
	2,000 g

Los componentes se transforman de manera usual en tabletas de la composición indicada precedentemente.

1	<u>Pomadas</u>	
	Composición	g/100 g de pomada
	Sustancia activa conforme a la in-	
	vención	2,000
5	Acido 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 unguento.

Aerosol para inhalación

15	Composición:	
	Sal dipotásica de ácido 4-(2-piridilamino)-	
	-isoftálico	1,00 parte
	Lecitina de soja	0,20 partes
	Mezcla de gases propulsores (Frigen	
20	11,12 y 114) hasta	100,00 partes

El preparado se envasa preferentemente en recipientes para aerosoles con válvula dosificadora; la pulsación individual se dosifica de tal manera que se entregue una dosis de 5 mg de sustancia activa.

25 Para las dosificaciones más elevadas del margen indicado se emplean preparados con un contenido superior de sustancia activa.

Ampollas (soluciones inyectables)

30 Composición:

1	Sustancia activa conforme a la invención	10,0 partes en peso
	Pirosulfito de sodio	1,0 parte en peso
5	Sal disódica de ácido etilendi-aminotetraacético	0,5 partes en peso
	Cloruro de sodio	8,5 partes en peso
	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  $\mu\text{m}$ ), 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

1 \* , después de disolver inicialmente con 10 ml de dimetilsul-  
fóxido - se disolvieron en lejía de sosa 0,01 n o se diluye-  
ron con ella.

5 Se seleccionaron las bandas de absorción de onda  
larga. Se indicaron las absorciones en el máximo como  $\lambda_{\text{max}}$   
[nm] con los coeficientes de extinción logarítmicos mola-  
res  $\log \epsilon$  correspondientes.

Ejemplo

10 Dihidrato de sal disódica de ácido 4-(2-piridilamino)-isof-  
tálico

28,1 g de N-(2-piridil)-2-carboxi-4-cianoacetanilida se di-  
suelven en 67 ml de lejía de sosa 6 n y se llevan a ebulli-  
ción a reflujo durante 8 horas. La solución acuosa se con-  
centra por evaporación, el residuo cristalino se suspende  
15 con algo de etanol, se filtra con succión y se seca en vacío  
a 100°C.

Rendimiento: 26,5 g (78,4% de la teoría);

Punto de fusión  $> 250^\circ\text{C}$ .

20 De manera análoga se preparan los siguientes com-  
puestos (como sales sódicas); se indican espectros de rayos  
ultravioleta de las sales sódicas:

25

30

1

5

10

15

20

25

30

Nº	Designación	Fórmula estructural	Espectro UV $\lambda_{\max}$ $\log \epsilon$ [nm]
1	Acido 4-(2-quinoleinil-amino)-isoftálico		292 4,32 355 4,34
2	Acido 6-(2-carboxi-4-metil-fenilamino)-nicotínico		320 4,25
3	Acido 2-(2-piridilamino)-tereftálico		252 4,17 278 4,14
4	Acido 6-(2-carboxi-4-metoxifenilamino)-nicotínico		310 4,21
5	Acido 6-(3-carboxi-2-naftilamino)-nicotínico		275 4,32 326 4,32
6	Acido 4-(2-pirimidilamino)-isoftálico		288 4,23 325 4,32

1

5

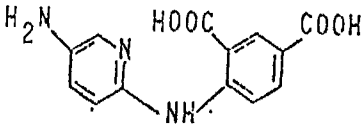
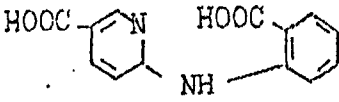
10

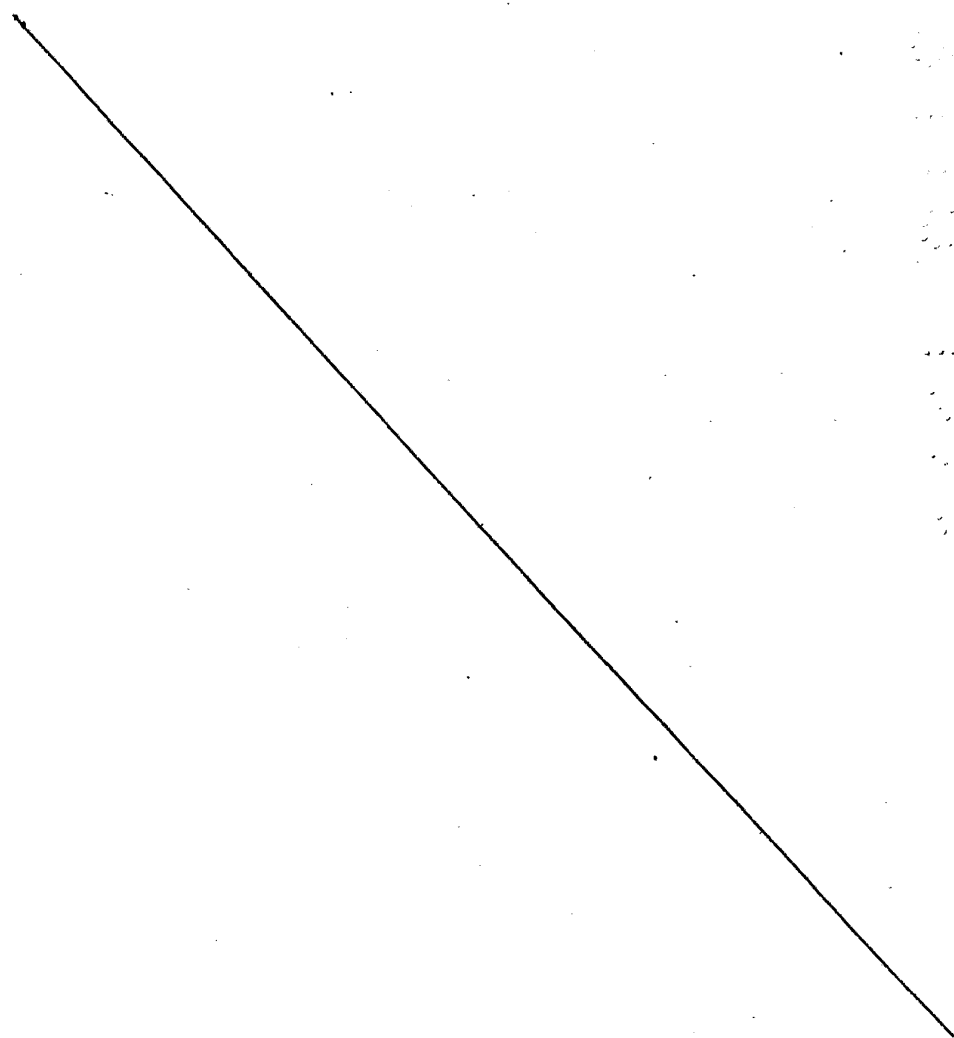
15

20

25

30

Nº	Designación	Fórmula estructural	Espectro UV $\lambda$ max $\log \Sigma$ [nm]
7	Acido 4-(5-amino-2-piridilamino)-isoftálico		298 4,31 338 4,19
8	Acido 6-(2-carboxi-fenil-amino)-nicotínico		



1

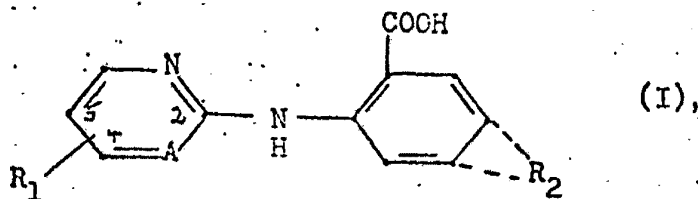
REIVINDICACIONES

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

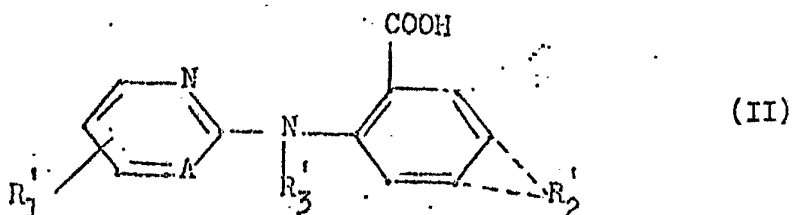
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 2-piridil- y 2-pirimidilaminobenzoicos de la fórmula



15

en la que A representa = CH - ó = N-; R<sub>1</sub> representa a) hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, un anillo bencénico condensado, o b) -COOH o tetrazol-5-ilo, en posición 4 ó 5; R<sub>2</sub> representa -COOH, tetrazol-5-ilo o, en 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, siendo -COOH por lo menos uno de los radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, eventualmente en forma de sales internas o como sales con componentes básicos, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la fórmula

25



30

1 en la que A tiene los significados arriba indicados,  $R'_3$   
representa  $R_3$  ó un grupo protector amino,  $R'_1$  representa  
 $R_1$  o un derivado funcional del grupo carboxilo, y  $R'_2$  repre-  
5 senta  $R_2$  o un derivado funcional del grupo carboxilo, sien-  
do por lo menos uno de los radicales  $R'_1$  y  $R'_2$  un derivado  
funcional del grupo carboxilo.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque el derivado funcional del grupo carboxi-  
lo se elige de entre grupos éster, grupos carbamilo y gru-  
10 pos nitrilo.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque, si se desea, las sales de bases obteni-  
das se transforman con cantidades correspondientes de un  
ácido en sales internas, y las sales internas se transfor-  
15 man con bases en sales de estas bases.

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

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-  
de, y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid, 31. MAY 1979

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

25

30

26059