

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11	NUMERO	487.405
22	FECHA DE PRESENTACION	2-1-1980

A1

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 29 00 504.7		8-1-1979		R.F.A.

**CADUCADO**

47	FECHA DE PUBLICIDAD	50	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIARIA
			C07D 213/61		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 4-AMINOPIRIDINAS"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 79/A 001 Verfahren a)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	D-6230 Frankfurt am Main 80, R.F.A.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Wilfried Greve, Dr. Heinzgeorg von Schuh e Hirsto Anagnostopulos

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.692)

jga

En la memoria de la patente de Estados Unidos 3 547 935 se informa sobre la preparación de 3-nitropiridinas activas como herbicidas, entre otros modos por reacción con dietil-amina o di-n-propil-amina de 4-cloro-3-nitropiridinas sustituidas. Sin embargo, en esta memoria de patente no se publican tales compuestos con sustituyentes alcohilo adicionales en posición 2 y/o 6.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que por introducción de aminas primarias y secundarias apropiadas en la posición 4 de 2,6-dialcohol-3-nitro-(o ciano)-piridinas se obtienen compuestos con sobresalientes propiedades farmacológicas, en las que ocupa un lugar destacado el efecto broncoespasmodítico. Representan un nuevo tipo estructural entre los agentes broncoespasmodíticos conocidos hasta ahora.

Además de ello, los compuestos según la invención son adecuados como compuestos de partida ideales para la formación de otros valiosos fármacos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a 4-aminopiridinas sustituidas, incluyendo las sales por adición de ácido, a procedimientos para su preparación, y a su utilización como medicamentos.

Objeto de la invención son por lo tanto piridinas sustituidas varias veces, de la fórmula I (véase reivindicación 1ª), en que

$R^1$  significa hidrógeno o alcoholilo con hasta 6 átomos de carbono, y

5  $R^2$  significa a) alcoholilo con hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido hasta tres veces con por lo menos un radical de entre el grupo de halógeno, hidroxilo, formilo acetalizado con un alcohol con hasta 3 átomos de carbono, alcoholitio con hasta 3 átomos de carbono, feniltio o los correspondientes grupos alcoholil- y fenil-sulfoxi y -sulfona, pudiendo llevar el anillo fenílico en cada caso hasta tres sustituyentes de entre el grupo de alcoholilo, halogenoalcoholilo, alcoxi, mono- o di-alcoholil-amino en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en cada radical alcoholilo, halógeno, nitro, amino e hidroxilo, o

10 b) fenilalcoholilo o difenilalcoholilo con hasta 6, preferentemente hasta 4 átomos de carbono en la parte alcoholilo recta o ramificada, pudiendo estar sustituidos los anillos fenílicos hasta tres veces con al menos un radical de entre el grupo de alcoholilo, alcoxi, halogenoalcoholilo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, el grupo sulfamoilo y el radical metilendioxi, o

15  $R^1$  y  $R^2$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno en posición 4, forman un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros, con hasta dos heteroátomos, eventualmente sustituido con alcoholilo con hasta 2 átomos de carbono, siendo el

25

050180

segundo heteroátomo oxígeno, azufre, que puede llevar hasta dos átomos de oxígeno, o nitrógeno, y  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes, y significan en cada caso alcohol con hasta 9, preferentemente hasta 7, y en especial hasta 4, átomos de carbono, pudiendo ser también hidrógeno uno de los dos radicales, Y significa un grupo nitro o ciano, y Z significa hidrógeno o halógeno, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I y sus sales, en los que  $R^3$  y  $R^4$  significan en cada caso alcohol con hasta 4 átomos de carbono, Y significa un grupo nitro o ciano y Z significa hidrógeno, y  $R^1$  y  $R^2$  forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno en posición 4, un anillo de morfolina o de tiomorfolina, o  $R^1$  significa hidrógeno o alcohol con hasta 4 átomos de carbono,  $R^2$  significa alcohol con hasta 4 átomos de carbono, sustituido con halógeno, alchiltio con hasta 3 átomos de carbono o un grupo feniltio eventualmente sustituido, o  $R^1$  significa hidrógeno,  $R^2$  significa bencilo, cuyo grupo  $CH_2$  puede estar sustituido con metilo y cuyo anillo fenílico puede estar sustituido con alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, halógeno, el

grupo sulfamóilo o el radical metilendioxi.

Los compuestos de la fórmula I son nuevos y poseen valiosas propiedades farmacológicas, sobre todo broncoespasmolíticas.

5 Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de las 4-aminopiridinas según la invención, que está caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II (véase reivindicación 6ª) se hace reaccionar de modo habitual con una amina de la fórmula general

10  $R^1-NH-R^2$  (III), teniendo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , Y y Z los significados antes citados, y representando X un átomo de halógeno, y porque se aíslan los productos así obtenidos. También se pueden preparar compuestos de la fórmula I, en que  $R^2$  contiene un átomo de halógeno unido a alcoholo, halogenando por procedimientos habituales productos de fórmula I, que contienen en  $R^2$  un grupo hidroxilo unido a alcoholo;

15 compuestos de la fórmula I, en los que  $R^2$  contiene un grupo alcohílico, fenílico, sulfoxi o sulfona, se pueden preparar también haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II, en los que  $R^2$  contiene un átomo de halógeno unido a alcoholo,

20 con mercaptanos de la fórmula  $HS-R^5$  (IV), significando  $R^5$  alcoholo con hasta 3 átomos de carbono o fenilo eventualmente sustituido con los radicales mencionados para  $R^2$  en a), y oxidando posteriormente para formar sulfóxidos o sulfonas

25 los compuestos así obtenidos. En todos los casos los produc

tos finales I pueden ser aislados en forma de las basas li  
bres o transformados con ácidos adecuados en sales por adi  
ción de ácido fisiológicamente compatibles.

5 Para la preparación de las sales por adición de  
ácido entran en consideración, por ejemplo, hidrácidos ha  
logenados, en especial ácido clorhídrico, y además los áci  
dos sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, maleico, fumá-  
rico, oxálico, tartárico, cítrico, glucónico, para-toluen-  
sulfónico, metansulfónico y ciclohexilamidossulfónico.

10 Las sustancias de partida de las fórmulas II a IV  
en la mayoría de los casos son conocidas por la bibliografía  
o son fácilmente preparables por métodos conocidos por la  
bibliografía.

15 Como compuestos adecuados de fórmula II se citarán,  
por ejemplo, las 2,6-dialcohol-4-halógeno-3-nitro-piridinas  
simétricas, tales como 4-cloro-2,6-dimetil-3-nitro-piridina  
(P. Nantka-Namirski, Acta Polon, Pharm. 18, 449 (1961)) y  
4-cloro-2,6-dipropil-3-nitropiridina, que se pueden obtener  
a partir de ésteres de ácido acilacético, a través de los  
20 6-alcohol-3-acil-2,3-dihidro-2,4-dioxi-piranos, por reac-  
ción con amoníaco, subsiguiente nitración en posición 3 y  
halogenación de la posición 4, 2,6-dialcohol-3-ciano-4-  
-halógeno-piridinas, tales como 4-cloro-3-ciano-2,6-dimetil  
piridina (T. Kato y otros, Yakugaku Zasshi, 91, 740 (1971)),  
25 o 2,6-dialcohol-4,5-dihalógeno-3-nitropiridinas, tales como

5-bromo-4-cloro-2,6-dimetil-3-nitropiridina (P. Nantka-Na  
mirski, Acta Polon. Pharm. 18, 449 (1961)), así como las  
2,6-dialcohol-4-halógeno-3-nitropiridinas asimétricas, ta-  
les como 2-hexil-6-metil-4-cloro-3-nitropiridina o 2-metil-  
5 -6-hexil-4-cloro-3-nitropiridina, que se pueden sintetizar  
por ejemplo por reacción de correspondientes ésteres de áci-  
do 3-alcohol-3-aminoacrílico con dicetena (T. Kato y otros,  
Yakugaku Zasshi 91, 740 (1971)) o de cualesquiera ésteres  
de ácido acilacético y posterior saponificación, descarbo-  
10 xilación, nitración, separación de isómeros y halogenación.

Aminas adecuadas de fórmula III son, por ejemplo,  
morfolina, tiomorfolina, bencilamina, para-fluorobencilamina,  
para-sulfemoilbencilamina, piperonilamina, para-metoxiben-  
cilamina, (+) 1-feniletilamina y (-) 1-feniletilamina, 2-  
15 -aminoetanol, 3-aminopropanol, 2-fluoroetilamina, 3-fluoro  
propilamina, 2,2,2-trifluoroetilamina y N-(2-hidroxietyl)-  
-etilamina.

Mercaptanos adecuados según la fórmula IV los  
constituyen por ejemplo metilmercaptano y etilmercaptano,  
20 tiofenol, 4-cloro-, 4-fluoro-, 4-amino-, 4-dimetilamino-,  
4-metil-, 4-metoxi-, 3,4-dicloro-, 3-metil-4-metoxi- y 3-  
-trifluorometil-tiofenol.

La reacción de compuestos de la fórmula II con  
las aminas de la fórmula III se lleva a cabo convenientemente  
25 mente en un disolvente o medio de reparto.

5 Entran en consideración para ello alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, los diferentes butanoles así como mezclas de los mismos o también sus mezclas con agua, éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano, disolventes apróticos, tales como piridina, dimetilformamida, dimetilacetamida y hexametiltriámina de ácido fosfórico, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno.

10 En el caso de la reacción de condensación se trabaja ventajosamente con cantidades al menos dos veces la equimolar de la amina empleada en cada caso; también es posible el empleo de cantidades equimolares de ambos participantes en la reacción, pero entonces se recomienda la adición de un agente fijador de ácidos, por ejemplo un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, o también  
15 una base orgánica, tal como trietilamina, en cantidad al menos estequiométrica. La reacción, en una primera etapa, se lleva a cabo por lo general a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente correspondiente, de  
20 preferencia entre 20 y 100°C, pudiendo extenderse el tiempo de reacción desde algunos minutos hasta varias horas.

25 Para la halogenación, especialmente la cloración, de compuestos de la fórmula I, que llevan en R<sup>2</sup> un grupo hidroxilo unido a alcohol, se emplean adecuados agentes de halogenación, en especial de cloración, tales como oxiclora

ro de fósforo, pentacloruro de fósforo o mezclas de ellos, una combinación de trifenilfosfina con tetracloruro de carbono, cloruro o bromuro de tionilo. Como disolventes para ello entran en consideración, además de los agentes de halogenación propiamente dichos, sobre todo aquéllos que se comportan de modo inerte frente a los participantes en la reacción, en las condiciones de reacción, por ejemplo hidrocarburos, tales como hexano, benceno y tolueno, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno.

Las reacciones de halogenación se llevan a cabo habitualmente a temperaturas entre  $\pm 10$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , de preferencia entre  $20$  y  $70^{\circ}\text{C}$ , pudiendo también aquí extenderse los tiempos de reacción desde algunos minutos a varias horas.

Para la ulterior reacción de compuestos de la fórmula I, que contienen en  $\text{R}^2$  un átomo de halógeno, con los mercaptanos de la fórmula IV se emplean como disolvente predominantemente agua, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol o sus mezclas con agua, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametil-triamida de ácido fosfórico, o piridina. Esta reacción con los mercaptanos se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un agente fijador de ácidos, tal como un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, convenientemente a tempe

050180

temperaturas entre 0 y 150°C, de preferencia entre 50 y 100°C.

Para la oxidación de compuestos de la fórmula I con un grupo  $\text{NR}^1\text{R}^2$  que contiene azufre, para formar sulfóxidos o sulfonas son adecuados por ejemplo agentes oxidantes tales como metaperyodato sódico, ácido nítrico, o en ciertas circunstancias también cloro elemental, pudiendo servir como disolvente el agente oxidante propiamente dicho o agua, y estando por lo general las temperaturas de reacción entre -20 y 100°C, de preferencia entre 0 y 70°C.

Como radicales alcohilo para  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  entran en consideración en cada caso, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, iso o terciario, pentilo o hexilo de cadena recta o ramificada, y además como  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  también heptilo, octilo o nonilo de cadena recta o ramificada, por consiguiente por ejemplo el radical diisobutilo o triisopropilo. Los radicales heterocíclicos que pueden formar conjuntamente  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son por ejemplo saturados, tales como los anillos de morfolina y de tiomorfolina, además el anillo de pirrolidina, de piperidina y el anillo de la fórmula

en que n es 1, 2 ó 3, o insaturados, tal como el anillo de 4-H-1,4-tiazina.

En todos los casos, como halógeno entran en consideración por ejemplo cloro, bromo y flúor, siendo X en

la fórmula II preferentemente cloro o bromo, y siendo el halógeno combinado alifáticamente de preferencia flúor o cloro.

5 Las nuevas 4-aminopiridinas de la fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles, a causa de sus propiedades farmacológicas, pueden encontrar utilización como medicamento, en especial como los pertinentes para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, siendo administradas solas, por ejemplo en forma de microcápsulas, o en  
10 combinación con excipientes adecuados.

Por consiguiente, son también objeto de la invención medicamentos que como sustancia activa contienen al menos un compuesto de la fórmula I, eventualmente en forma de una de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Los preparados pueden ser administrados por vía  
15 oral y parenteral. Preparados galénicos adecuados, sólidos o líquidos, son por ejemplo granulados, polvos, tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados con liberación retardada de la sustancia activa. Como  
20 excipientes frecuentemente empleados se mencionarán, por ejemplo, carbonato de magnesio, diferentes azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatinas, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y disolventes.

25 La dosificación necesaria en caso del tratamiento

de un paciente adulto aquejado de obstrucciones bronquiales es, en el caso de administración oral, por lo general de 30 - 150 mg por día, de preferencia 40 - 100 mg por día. En caso de aplicación intravenosa se administran por lo general 10-50 mg por día, preferentemente 15-30 mg por día.

Una aplicación especial de los compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, está en la combinación con otras sustancias activas adecuadas, por ejemplo anti-alérgicos, antitusivos, secretolíticos, sedantes, vasotéropéuticos periféricos, antihistamínicos, y también otros -brocoespasmolíticos, tales como  $\beta_2$ -simpatomiméticos o parasimpatolíticos.

Ejemplos:

La estructura de los compuestos descritos a continuación se comprobó por análisis elemental y por espectros de resonancia magnética nuclear de protones ( $^1\text{H-RMN}$ ).

1. Clorhidrato de 4-(2,6-dimetil-3-nitro-4-piridil)-tiomorfolina

Se disuelven 37,4 g (0,2 moles) de 4-cloro-2,6-dimetil-3-nitro-piridina, 26 g (0,25 moles) de tiomorfolina y 75 ml (0,5 moles) de trietilamina en 100 ml de isopropanol, y se calienta durante 10 horas a reflujo. Después de terminada la reacción se elimina el disolvente bajo

presión reducida. El residuo se recoge en cloroformo y se extrae tres veces por agitación con agua. La fase clorofórmica se seca y se concentra, y para la transformación en el clorhidrato se disuelve en etanol y se mezcla con ácido clorhídrico etanólico. El precipitado se filtra con succión y se recristaliza en metanol. Rendimiento 44,8 g (77,3 % de la teoría); punto de fusión 240°C (con descomposición).

$C_{11}H_{16}ClN_3O_2S$  (peso molecular, PM = 289,79)

Análisis:

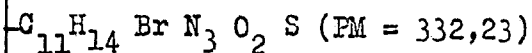
Calculado : C 45,59 % H 5,57 % Cl 12,23 % N 14,50%  
S 11,06 %

Encontrado: C 45,47 % H 5,47 % Cl 12,16 % N 14,49 %  
S 11,16 %

2. 4-(5-bromo-2,6-dimetil-3-nitro-4-piridil)-tiomorfolina

11,68 g (0,044 moles) de 5-bromo-4-cloro-2,6-dimetil-3-nitropiridina y 9,11 g (0,088 moles) de tiomorfolina se calientan a ebullición durante 18 horas en 50 ml de isopropanol. Después de terminada la reacción se elimina el disolvente, el residuo se digiere con agua, y el precipitado amarillo se filtra con succión y se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento 9,96 g (68,1 % de la teoría); punto de fusión 138°C.

Análisis:

Calculado : C 39,77 % H 4,25 % Br 24,10 % N 12,65 %  
S 9,65 %

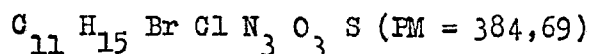
Encontrado: C 40,00 % H 4,17 % Br 23,78 % N 12,51 %  
S 9,43 %

3. Clorhidrato de 4-(5-bromo-2,6-dimetil-4-piridil)-tiomorfolina-5-óxido

3,2 g (0,015 moles) de metaperyodato sódico se disuelven en agua y con agitación y a 0°C se añaden a 4,7 g (0,014 moles) de 4-(5-bromo-2,6-dimetil-3-nitro-4-piridil)-tiomorfolina del ejemplo 2. A continuación la mezcla de reacción se deja llegar lentamente a la temperatura ambiente, y se agita durante otras 22 horas más a esta temperatura. El precipitado se filtra con succión y el filtrado se extrae con cloruro de metileno.

La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se disuelve en etanol y se mezcla con ácido clorhídrico etanólico.

Rendimiento: 4,24 g (78,7 % de la teoría), punto de fusión 170°C.



Análisis:

Calculado: C 34,34 % H 3,93 % Cl 9,22 % N 10,93 %  
S 8,33 %

Encontrado: C 34,33 % H 3,97 % Cl 8,97 % N 10,85 %  
S 8,38 %

4. Clorhidrato de 4-(2,6-dimetil-3-nitro-4-piridil)-tiomorfolina S,S-dióxido

A 50 ml de ácido nítrico fumante ( $d = 1,5$ ), enfriado con hielo, se añaden por porciones 5 g (0,02 moles) de 4-(2,6-dimetil-3-nitro-4-piridil)-tiomorfolina del ejemplo 1.

Se deja que llegue gradualmente a la temperatura ambiente y seguidamente se calienta durante 6 horas a 70°C.

Después del enfriamiento se diluye cuidadosamente con agua, y con enfriamiento por hielo, se neutraliza con lejía de sosa. La solución acuosa neutra se concentra, se mezcla de nuevo con agua y la porción insoluble se separa por filtración, se recristaliza en metanol y se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico.

Rendimiento: 2 g (31 % de la teoría), punto de fusión 255°C (con descomposición)

$C_{11}H_{16}ClN_3O_4S$  (PM = 321,78)

Análisis:

Calculado: C 41,06 % H 5,01 % Cl 11,02 % N 13,06 %  
S 9,96 %

Encontrado: C 40,67 % H 4,97 % Cl 11,21 % N 12,72 %  
S 9,45 %

5

5. Clorhidrato de 4-N-(2-hidroxietil)-etilamino-2,6-dimetil-3-nitropiridina

10

1,86 g (0,01 moles) de 4-cloro-2,6-dimetil-3-nitropiridina, 1,78 g (0,02 moles) de 2-(etilamino)-etanol y 1 g (0,01 moles) de trietilamina se disuelven en 10 ml de isopropanol y se calientan a ebullición durante 10 horas. A continuación se concentra, se recoge con agua y se extrae dos veces por agitación con cloroformo. La fase cloroformica se seca y se concentra, la base obtenida se disuelve en etanol y se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico.

15

Rendimiento: 2,6 g (94,5 % de la teoría), punto de fusión 116-118°C.

20

$C_{11} H_{18} Cl N_3 O_3$  (PM = 275,74)

Análisis:

Calculado: C 47,92 % H 6,58 % Cl 12,86 % N 15,24 %

Encontrado: C 47,89 % H 6,68 % Cl 13,01 % N 15,03 %

25

050180

6. Clorhidrato de 4-N-(2-cloroetil)7-etilamino-2,6-dimetil-3-nitropiridina

A una solución de 2 g (0,0084 moles) de 4-N-(2-hidroxi-  
etil)7-etil-amino-2,6-dimetil-3-nitropiridina del ejem-  
plo 5 en 15 ml de cloroformo se le añaden gota a gota  
5 ml de cloruro de tionilo y a continuación se calienta  
durante 1 hora a 70°C. Después del enfriamiento se me-  
zcla con agua, se neutraliza con bicarbonato sódico y se  
extrae por agitación con cloroformo. La fase clorofórmi-  
ca se seca con sulfato sódico y se concentra. El aceite  
obtenido se transforma en el clorhidrato con ácido clor-  
hídrico etanólico.

Rendimiento: 1,8 g (73,2 % de la teoría), punto de fu-  
sión 175-179°C.

$C_{11}H_{17}Cl_2N_3O_2$  (PM = 294,18)

Análisis:

Calculado: C 44,91 % H 5,83 % Cl 24,10 % N 14,28 %

Encontrado: C 45,03 % H 5,94 % Cl 24,28 % N 14,37 %

7. Clorhidrato de 4-N-(2-metiltioetil)7-etilamino-2,6-di-  
metil-3-nitropiridina

0,48 g (0,012 moles) de hidróxido sódico se disuelven  
en 2 ml de agua y se diluyen con 10 ml de etanol; con  
buen enfriamiento con una mezcla frigorífica se añaden  
primero 0,58 g (0,012 moles) de metilmercaptano y a con

25

050180

5 tinuación gota a gota y en el espacio de 10 minutos 2,57 g (0,01 moles) de 4-N-(2-cloroetil)-etilamino-2,6-dimetil-3-nitropiridina del ejemplo 6 en 10 ml de etanol. Después se calienta durante 2 horas más a 90°C. Después del enfriamiento se concentra, se recoge con agua y se extrae con cloroformo por agitación. La fase clorofórmica se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico, y se recristaliza en isopropanol.

10 Rendimiento: 1,6 g (52,5 % de la teoría), punto de fusión 138-140°C.

$C_{12} H_{20} Cl N_3 O_2 S$  (FM = 305,83)

Análisis:

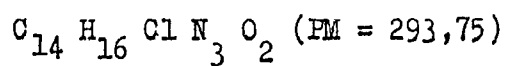
15 Calculado: C 47,13 H 6,59 Cl 11,59 N 13,74 S 10,48

Encontrado: C 46,68 H 6,54 Cl 11,61 N 13,42 S 10,78

8. Clorhidrato de 4-bencilamino-2,6-dimetil-3-nitropiridina

20 9,3 g (0,05 moles) de 4-cloro-2,6-dimetil-3-nitropiridina y 10,7 g (0,1 moles) de bencilamina se calientan durante 5 horas a ebullición en 20 ml de isopropanol. Después del enfriamiento se concentra, se recoge con agua y se extrae con cloroformo. La fase clorofórmica se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico y se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento: 7,9 g (53,8 % de la teoría), punto de fusión 192-193°C.



Análisis:

5      Calculado: C 57,24, % H 5,49 % Cl 12,07 % N 14,31 %

Encontrado: C 57,45 % H 5,39 % Cl 12,18 % N 14,12%

Los compuestos antes mencionados y los preparados de un modo análogo están resumidos en la siguiente tabla 1.

10

15

20

25

050180

Tabla I : Compuestos de la fórmula I (véase reivindicación Ia)

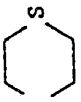
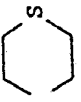
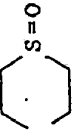
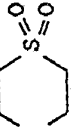
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Y	aislado como	Punto de fusión °C
1			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	240 (descomposición)
2			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Br	NO <sub>2</sub>	Base	138
3			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Br	NO <sub>2</sub>	HCl	170
4			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	255 descomp.
5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	116 - 118
6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	K	NO <sub>2</sub>	HCl	175 - 179

Tabla 1 (Continuación)


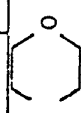
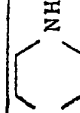

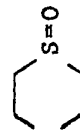

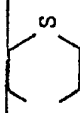
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Y	aislado como	Punto de fusión °C
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	138 - 140
8	H	 -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	192 - 193
9			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	220 - 223
10			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	2 HCl	260 - 265 (descomp.)
11			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	240
12			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	240
13			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	CN	HCl	264 - 267
14			-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	161 - 163

Tabla 1 (Continuación)

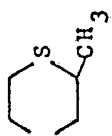

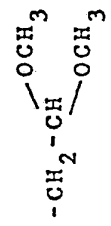

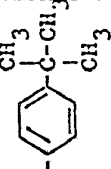
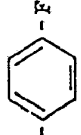
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Y	aislado como	Punto de fusión °C
15			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-NO <sub>2</sub>	HCl	215 (descom.)
16			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	Base	69
17	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	Base	57
18	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	177
19	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	71 - 73
20	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	202 - 204
21	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	210 - 214

Tabla 1: (Continuación)

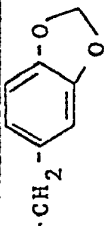
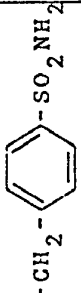

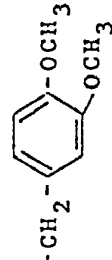
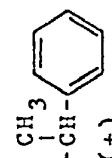
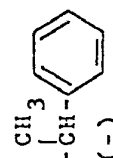

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Y	aislado como	Punto de fusión °C
22	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	188 - 190
23	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	222 - 225
24	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	159 - 161
25	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	222 - 225
26	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	194 - 196
27	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	194 - 196
28	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	Base	102 - 103

Tabla 1 (Continuación)

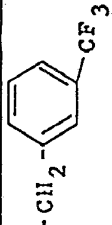


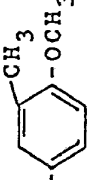
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Y	aislado como	Punto de fusión °C
29	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	Base	117 - 119
30			-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	202 - 204 (descomp.)
31			H	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	213 (descomp)
32	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	176
33	H		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	Base	107 - 109
34	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	CN	HCl	200 - 202
35	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	150 - 152

Tabla 1 (Continuación)




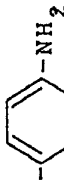
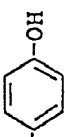



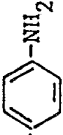
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Y	aislado como	Punto de fusión °C
36	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S- 	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	102 - 103
37	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S- 	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	153 - 154
38	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S- 	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	113 - 114
39	H	-CH <sub>2</sub> -  -CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	142 - 144
40	H	-CH <sub>2</sub> -  -CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	Base	170 - 172
41	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S- 	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	CN	HCl	161 - 162
42	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S- 	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	159 - 160
43	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S- 	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NC <sub>2</sub>	HCl	194 - 195

Tabla 1 (Continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Y	aislado como	Punto de fusión °C
44	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	HCl	103 - 104
45	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S- 	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	2 HCl	246 - 248

Ensayo farmacológico y resultados1. Efecto broncoespasmolítico

El ensayo de los compuestos según la invención en cuanto a su actividad broncoespasmolítica se realiza en lo esencial con la disposición experimental descrita por H. Konzett y R. Rössler (Arch. exp. Path. u. Pharmak. 195 (1940) 71), en comparación con el conocido agente broncoespasmolítico teofilina-etilendiamina, en la que se investiga la inhibición de espasmos bronquiales experimentales - provocados por administración intravenosa de aminas espasmogénicas, tales como acetilcolina, histamina y serotonina en cobayos de ambos sexos en estado de narcosis por uretano (1,25 g/kg por vía intraperitoneal).

Las sustancias de ensayo se administraron en solución acuosa, por vía intravenosa (i.v.) o por vía intraduodenal (i.d.). Los compuestos insolubles en agua se aplicaron i.d. en suspensiones en carboximetilcelulosa. Los valores  $DE_{50}$ , que designan aquella dosis en mg/kg con la que el espasmo generado experimentalmente se reduce a la mitad, frente al de los animales no tratados, se determinaron gráficamente a partir de las curvas dosis-actividad.

2. Toxicidad aguda

La determinación de los valores  $DL_{50}$  o de los máx

25

050180

genes  $DL_{50}$  (dosis letal en el 50 por ciento de los casos) se realizó según normas, a través de la mortalidad producida en el espacio de 7 días en ratones NMRI, después de una sola administración por vía intraperitoneal (i.p.)

5

Los resultados de estas investigaciones, que demuestran la superioridad de los compuestos de la fórmula I según la invención frente al preparado patrón teofilina-etilendiamina (en especial también con consideración de las relaciones más favorables de  $DL_{50}$  a  $DE_{50}$ ), están resumidos en la siguiente tabla 2.

10

15

20

25

050180

Tabla 2

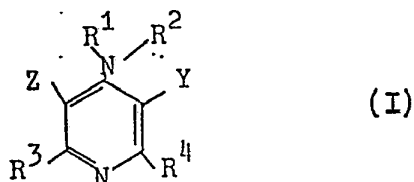
Compuesto del ejemplo	Tipo de aplicación	Efecto broncoespasmolítico (DE <sub>50</sub> en mg/kg) frente a			Toxicidad DL <sub>50</sub> (ratón i.p.) mg/kg
		acetilcolina	histamina	serotonina	
1	i.v.	1,47	1,05	1,32	160*
	i.d.	4,13	2,6	2,52	(145 - 177)
9	i.v.	3 - 10	1 - 3		300 - 1000
13	i.v.	3	1 - 3	3	150 - 300
	i.d.	3 - 10	1 - 3		
14	i.v.	1 - 3	3	3 - 10	300 - 600
15	i.v.	3 - 10	3 - 10		150 - 300
17	i.v.	3 - 10	> 10		400 - 800
18	i.v.	1 - 3	3	1 - 3	150 - 300
22	i.v.	3 - 10	3		
23	i.v.	1 - 3	3 - 10		600 - 1200
24	i.v.	1 - 3	0,3 - 1,0	1 - 3	> 600
32	i.v.	3 - 10	1	1 - 3	150 - 300
teofili- na-eti- lenda- mina	i.v.	8,3	5,6	7,3	217*
	i.d.	10 - 20			(210 - 223)

\* determinada según Litchfield y Wilcoxon  
(J. Pharmacol. exp. Ther. 96 (1949) 99)

REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 4-aminopiridinas de la fórmula (I)

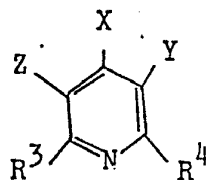


15 en que  $R^1$  significa hidrógeno o alcoholo con hasta 6 átomos de carbono, y  $R^2$  significa a) alcoholo con hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido hasta tres veces con al menos un radical de entre el grupo de halógeno, hidroxilo, formilo acetalizado con un alcohol con hasta 3 átomos de carbono, alcoholitio con hasta 3 átomos de carbono, feniltio o los correspondientes grupos alcohol- y fenil-sulfoxi y sulfona, pudiendo llevar en cada caso el anillo fenílico hasta tres sustituyentes de entre el grupo de alcoholo, halogenoalcoholo, alcoxi, mono- o di-alcoholamino en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en cada radical alcoholo, halógeno, nitro, amino e hidroxilo, o b) fenil

20

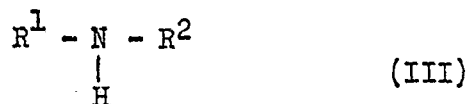
25

alcoholo e difenilalcoholo con hasta 6 átomos de carbono en la parte alcoholo recta o ramificada, pudiendo estar sustituidos los anillos fenílicos hasta tres veces con al menos un radical de entre el grupo de alcoholo, alcoxi, halogenoalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, el grupo sulfamóilo o el radical metilendioxi, o  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno en posición 4, forman un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros con hasta dos heteroátomos, que puede estar sustituido con alcoholo con hasta 2 átomos de carbono, siendo el segundo heteroátomo oxígeno, azufre, que puede llevar hasta dos átomos de oxígeno, c nitrógeno, y  $R^3$  y  $R^4$  son en cada caso iguales o diferentes, y significan alcoholo con hasta 9 átomos de carbono, pudiendo también ser hidrógeno uno de los dos radicales, Y significa un grupo nitro o ciano, y Z significa hidrógeno o halógeno, así como de sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)



(II)

se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (III)



5    teniendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y y Z los significados antes mencionados y representado X un átomo de halógeno, y se aísla el producto obtenido, en el que los compuestos de la fórmula I se aíslan como bases libres, o forman sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos adecuados.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en el caso de la reacción de compuestos de la fórmula II con las aminas de fórmula III se trabaja en un disolvente o medio de reparto, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente correspondiente, de preferencia entre 20° y 100°C.

15

3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 4-AMINOPIRIDINAS".

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

20

25

050180

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. ENE 1980

. P.A.

5

Fernando de Elizaburo  
Por Poder.

10

15

20

25

CR. 050180