



195508

195508

EB. -

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de Invención, por veinte años, en España, por:
" Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido nicotínico "
a favor de la firma: Nordmark - Werke G. m. b. H., residente en
Uetersen / Holstein - Alemania - Grosser Sand, 92.

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de ésteres del ácido nicotínico de alcoholes primarios, alifáticos, aromáticos, y heterocíclicos.

5 Los ésteres del ácido nicotínico pueden obtenerse por diversos métodos. Como material de partida se emplea entre otros el cloruro o el clorhidrato del ácido nicotínico, los cuales se hacen reaccionar con alcoholes en presencia de medios fijadores del ácido para obtener los ésteres del ácido nicotínico. La obtención, el aislamiento y la manipulación del cloruro del ácido
10 nicotínico y del clorhidrato de este cloruro en cantidades de proporción industrial ofrece sin embargo grandes dificultades.

Ahora bien, se ha descubierto que pueden obtenerse ésteres

22



195508

5 del ácido nicotínico de alcoholes primarios, alifáticos, aromá-
ticos y heterocíclicos, cuando el ácido nicotínico se hace reac-
cionar con una cantidad aproximadamente equimolecular de cloruro
de tionilo en un hidrocarburo líquido inerte a temperatura eleva-
da, se enfría luego la mezcla de reacción a la temperatura del
local, se agrega un alcohol primario alifático, uno primario a-
romático o uno primario heterocíclico y una base orgánica tercia-
ria y se termina la esterificación preferentemente a temperatu-
ra elevada. Una forma adecuada de ejecución del invento consiste
10 en hacer reaccionar 1 mol. próximamente de ácido nicotínico con
próximamente 1 hasta unas 1,5 mol. de cloruro de tionilo en un
hidrocarburo líquido inerte a temperaturas entre 70° y 120°, en
enfriar la mezcla de reacción a la temperatura del local, en
agregar luego una base terciaria y el correspondiente alcohol,
15 por ejemplo alcohol tetrahidrofurfurílico, en elevar inmediata-
mente de modo adecuado la temperatura, por ejemplo a 80°, en enfriar
a continuación la mezcla y en separar el éster.

No era de esperar sin más que por este método se obtuvie-
sen buenos resultados. Así por ejemplo no se obtienen casi nin-
20 gunos rendimientos en éster cuando el ácido nicotínico se calien-
ta con cloruro de tionilo en cloroformo e inmediatamente se agre-
ga por ejemplo alcohol tetrahidrofurfurílico y piridina.

Para la preparación industrial de los ésteres del ácido
nicotínico es decisivo el que según el invento de la presente
25 solicitud de patente pueda llegarse, a los productos finales
perseguidos en un recipiente único de reacción y prácticamente
en una operación única e individual. Otra ventaja del procedi-
miento reivindicado se halla en que basta trabajar con canti-
dades casi equimoleculares de cloruro de tionilo y de alcohol.

30 Los ésteres del ácido nicotínico tienen aplicación en la

195508

3. -



5 terapeutica. Aplicados sobre la piel mejoran el riego sanguíneo local y mediante reflejos vegetativos conducen a la regresión de procesos inflamatorios aun en órganos situados profundamente. Han dado resultados especialmente buenos en el reumatismo de las articulaciones y los músculos. Para estas aplicaciones se prestan disoluciones y pomadas acuosas diluidas o acuoso-alcoho-
licas.

Ejemplo /1/.

10 82 g de ácido nicotínico suspendidos entre 150 cm³ de toluol se tratan, agitando a la temperatura del local, con 60 g de cloruro de tionilo y se calientan durante 4 horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local se agregan a esta mezcla reaccionante 130 g de piridina y 75 g de alcohol tetra-
15 hidrofurfurílico. Inmediatamente siguiendo la agitación se calienta durante otros 60 minutos a 90°. Después de enfriar y cristalizar se separa por filtración la piridina clorhídrica, se lava el filtrado con muy poca agua, se seca con sulfato sódico y se destila.

20 Rendimiento: 90 g de tetrahidrofurfurilato del ácido nicotínico, = 87 % del teórico.

Ejemplo /2/.

25 246 g. de ácido nicotínico suspendidos en 1.500 cm³ de toluol, se tratan, agitando a la temperatura del local con 250 g de cloruro de tionilo; la mezcla se calienta durante 4, horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local, se agregan a esta mezcla 307 g. de alcohol tetrahidrofurfurílico y 1.300 cm³ de una disolución al 20 % de trimetilamina en benzol. Inmediatamente y siguiendo la agitación se calienta todavía durante 70 minutos con reflujo. Se deja enfriar, se separa por filtración
30 el clorhidrato de trimetilamina, se lava el filtrado con poca a-

19 5 5 0 8

4. -



agua, se seca con sulfato sódico y se destila.

Rendimiento: 318 g de tetrahydrofurfurilato de ácido nicotínico = 77 % del teórico.

Ejemplo /3/.

5 246 g. de ácido nicotínico suspendidos en 1.500 cm³ de toluol se tratan, agitando a la temperatura del local, con 250 g de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta durante 5 horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local, se agregan a esta mezcla 180 g de alcohol n-propílico y 1.400 cm³ de una disolución benzólica al 18 % de trimetilamina. Inmediatamente si-
10 guiendo la agitación se calienta todavía durante 90 minutos con reflujo. Después de enfriar se separa por filtración el clorhidrato de trimetilamina, se lava el filtrado con poca agua, se
seca con sulfato sódico y se destila.

15 Rendimiento: 260 g = 78,8 % del teórico.

Ejemplo /4/.

 246 g de ácido nicotínico suspendidos en 1500 cm³ de ben-
zol se tratan, agitando a la temperatura del local, con 250 g.
de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta durante 5 horas a
20 80°. Después de enfriar a la temperatura del local, se agregan
a esta mezcla 1.400 cm³ de una disolución benzólica al 18 % de
trimetilamina, que contiene 222 g de alcohol n-butílico. Inmedia-
tamente siguiendo la agitación, se calienta todavía durante 90
minutos a 80°. Después de enfriar se separa por filtración el
25 clorhidrato de trimetilamina, se lava el filtrado con poca agua,
se seca con sulfato sódico y se destila.

Rendimiento: 315 g de n-butilato del ácido nicotínico =
88 % del teórico.

Ejemplo /5/.

30 246 g de ácido nicotínico suspendidos en 1.500 cm³ de to-

19 5 508

5. -



22 NOV. 1936

luol se tratan, agitando a la temperatura del local, con 260 g de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta durante 4 horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local se agregan a esta mezcla 222 g de alcohol isobutílico e inmediatamente 1.400 cm³ de una disolución benzólica al 20 % de trimetilamina. Inmediatamente y siguiendo la agitación se calienta todavía durante 60 minutos con reflujo. Después de enfriar se separa por filtración el clorhidrato de trimetilamina, se lava el filtrado con poca agua, se seca con sulfato sódico y se destila.

Rendimiento: 305 g de isobutilato del ácido nicotínico = 85,1 % del teórico.

Ejemplo /6./

246 g de ácido nicotínico suspendidos en 1.500 cm³ de toluol se tratan, agitando a la temperatura del local con 260 g de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta durante 5 horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local, se agregan a esta mezcla 1.500 cm³ de una disolución benzólica al 19 % de trimetilamina y luego se agregan 264 g de alcohol isoamílico. Inmediatamente siguiendo la agitación se calienta todavía durante 70 minutos con reflujo. Después de enfriar se separa por filtración el clorhidrato de trimetilamina, se lava el filtrado con poca agua, se seca con sulfato sódico y se destila.

Rendimiento: 295 g de isoamilato del ácido nicotínico = 76,4 % del teórico.

Ejemplo /7/.

246 g de ácido nicotínico suspendidos en 1.500 cm³ de toluol se tratan, agitando a la temperatura del local, con 175 g. de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta durante 4 horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local se agregan a esta mezcla primeramente 264 g. de alcohol act-amílico y luego

19 5 5 0 8

6. -



5 1.500 cm³ de una disolución benzólica al 19 % de trimetilamina. Inmediatamente siguiendo la agitación se calienta todavía durante 80 minutos con reflujo. Después de enfriar se separa por filtración el clorhidrato de trimetilamina; se lava el filtrado con poca agua, se seca con sulfato sódico y se destila.

Rendimiento: 310 g. de act-amilato del ácido nicotínico = 80,0 % del teórico.

Ejemplo /8/.

10 246 g del ácido nicotínico suspendidos en 1.500 cm³ de toluol se tratan, agitando a la temperatura del local, con 250 g. de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta durante 5 horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local se agregan a esta mezcla 206 g de alcohol hexílico y 1.400 cm³ de una disolución benzólica al 19 % de trimetilamina. Inmediatamente
15 y siguiendo la agitación se calienta todavía durante 70 minutos con reflujo. Después de enfriar se separa por filtración el clorhidrato de trimetilamina, se lava el filtrado con poca agua, se seca con sulfato sódico y se destila.

20 Rendimiento: 328 g. de n-éster hexílico del ácido nicotínico = 79,2 % del teórico.

Ejemplo /9/.

25 31 g de ácido nicotínico y 33 g de cloruro de tionilo se calientan agitando en 200 cm³ de toluol durante 5 horas a 100°. Después de enfriar a la temperatura del local se agregan a esta mezcla 42 g de alcohol n-octílico y 188 cm³ de una disolución benzólica al 19 % de trimetilamina. Inmediatamente y siguiendo la agitación se calienta todavía durante 90 minutos con reflujo. Después de enfriar se separa por filtración el clorhidrato de trimetilamina, se lava el filtrado con poca agua, se seca con
30 sulfato sódico y se destila.

195508

7. -

22



Rendimiento: 45 g de n-octilato del ácido nicotínico =
76,2 % del teórico.

Ejemplo /10/.

271 g de ácido nicotínico se suspenden en 1,5 litros de
5 benzol, luego a la temperatura del local y agitando se agregan
238 g de cloruro de tionilo y a continuación se calienta durante
5 horas a 80°.

Después de enfriar a la temperatura del local, se agregan
236 g de trimetilamina en forma de una disolución benzólica al
10 18 % e inmediatamente una mezcla de 324 g de alcohol benzílico
y 118 g de trimetilamina (como disolución benzólica al 18 %),
subiendo la temperatura a 45°. Después de efectuada la adición
se calienta durante 15 minutos a 80°. Después de enfriar se si-
gue trabajando como de ordinario. El rendimiento en éster benzí-
15 lico puro del ácido nicotínico es de 308 g, correspondiente a
66 % del teórico.

Ejemplo /11/.

5 g de benzilato del ácido nicotínico se disuelven en 80
cm³ de alcohol etílico y agitando se agregan 20 cm³ de agua. Fro-
20 tando esta disolución se presenta sobre la piel un enrojecimien-
to acompañado de una fuerte sensación de calor.

Ejemplo /12/.

5 g de benzilato del ácido nicotínico se disuelve en 10 g
de cloroformo y 10 g de parafina líquida y esta disolución se a-
25 grega a una mezcla fundida de 70 g de vaselina y 5 g de parafina
sólida agitando. La mezcla obtenida constituye una pomada que pue-
de frotarse muy bien en la piel. Sobre ella produce un fuerte en-
rojecimiento.

Ejemplo /13/.

30 Una disolución de 0,01 g de benzilato del ácido nicotínico

195508

8. -



disuelto en 5 cm³ de alcohol se agrega agitando a 100 cm³ de agua. Esta disolución se presta muy bien para compresas. El enrojecimiento y la sensación de calor se mantienen prácticamente mientras la compresa se encuentra sobre la piel.

5 N o t a.

La presente patente de Invención, consta de las siguientes reivindicaciones:

Se reivindica la prioridad de la solicitud de patente alemana del día 12 de Enero de 1950, a los efectos de esta solicitud.

10

1. - Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido nicotínico de alcoholes primarios alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, caracterizado porque se hace reaccionar ácido nicotínico con una cantidad aproximadamente equimolecular de cloruro de tionilo en un hidrocarburo líquido inerte a temperatura elevada, se enfría la mezcla de reacción luego a la temperatura del local, se agrega un alcohol primario alifático, uno primario aromático o uno primario heterocíclico y una base orgánica terciaria y se termina la esterificación preferentemente a temperatura elevada.

15

20

2. - Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido nicotínico según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar próximamente 1 mol. de ácido nicotínico con próximamente 1 hasta 1,5 mol. de cloruro de tionilo en un hidrocarburo líquido inerte a temperaturas entre unos 70 - 120° y la esterificación se realiza a unos 80°.

25

3. - Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido

195508

9. -



nicotínico. -

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

5 Consta esta memoria descriptiva de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de Noviembre de 1950. -