

327049

PATENTE DE INVENCION

=====
Your Case Nº 20.961.
=====

327049



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DEL ACIDO NICOTINICO".

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en : Wayne, New Jersey, EE. UU. de A.

**POOR
QUALITY**

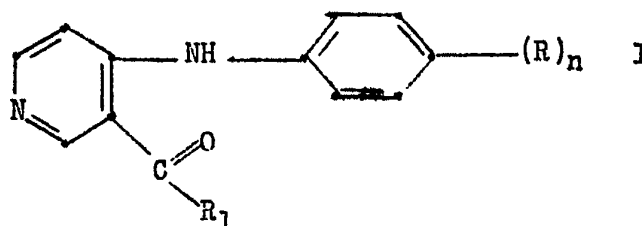
327049



Este invento se refiere a derivados novedosos del ácido nicotínico y a composiciones que contienen a dichos derivados.

Los compuestos novedosos del presente invento pueden ser representados como compuestos de la fórmula

5.



10.

en la cual R es el CF₃, un halógeno o un radical alquilo inferior, R₁ es un radical hidroxilo, alcoxi inferior, di-alquilo inferior-amino alcoxi inferior, amino, alquilo inferior amino o di-alquilo inferior-amino, y n es un número entero de 1 a 3, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15.

Los compuestos de este invento forman sales de adición de ácido solubles en agua. Desde que estos compuestos son agentes terapéuticos valiosos, se prefieren las sales de adición de ácido, medicinalmente aceptables, formadas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables. Estas sales de adición de ácido pueden ser formadas tanto con ácidos orgánicos, como con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfónico, el ácido tartárico y ácidos análogos.

20.

25.

ad

327049



Los derivados de ácido nicotínico de este invento forman sales de metales alcalinos, tales como el sodio y el potasio, sales de aluminio o de magnesio, o sales de metales alcalinotérreos, ejemplos de los cuales son el bario y el calcio.

5.

Las bases libres de los compuestos de este invento son, en general, sólidos cristalinos, por lo menos algo solubles en los disolventes orgánicos corrientes y en el agua.

10.

Los compuestos de este invento son fisiológicamente activos y, por lo tanto, útiles en el campo farmacéutico. Hemos descubierto que resultan particularmente ventajosos como agentes hipotensivos y antiinflamatorios, analgésicos que no forman hábito y diuréticos, en los animales de sangre caliente.

15.

Se ha encontrado que los compuestos de este invento son analgésicos activos para antagonizar el "síndrome de reforzamiento" de la fenil-p-quinona (PPQ). Los compuestos son ensayados empleando una modificación del método descrito por E. Siegmund y otros, en "Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.", 95,

20.

729 (1957). En resumen, el ensayo puede describirse de la siguiente manera: A dos ratones se administra oralmente el compuesto de ensayo 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de 1 miligramo por kilogramo, de fenil-p-quinona. Quince minutos más tarde los ratones son observados durante

25.

un período de tres minutos y se recuenta y registra el número



327049

total de períodos de retorcimiento característicos para ambos animales. El número promedio de retortijones sufridos por 21 pares de animales de control (dosificados oralmente con un 2 por ciento de almidón) fue de 29. A nuestros fines,

5. cualquier compuesto que reduce la incidencia de los retortijones a 18 o menos, se considera activo en el ensayo de PPO; de no ser así el compuesto es rechazado. Estos compuestos evidenciaron poseer actividad antiinflamatoria en un ensayo que implica la reducción del edema causado por la inyección de una solución de 1 por ciento de carageenina en las patas de las ratas.

Estos compuestos evidenciaron además producir diuresis tanto en ratas como en perros. La actividad diurética en ratas adultas fué determinada, por ejemplo, empleando el siguiente

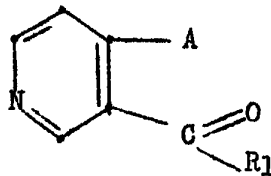
15. procedimiento: A cuatro jaulas (2 ratas por jaula) de ratas machos adultas de un peso entre 180 gramos y 300 gramos se les permitió una ingestión normal de fluidos, con anterioridad al ensayo. La única administración oral de 400 microgramos del compuesto de ensayo fué realizada en 0,5 milímetros de una suspensión acuosa de almidón al 2 por ciento.
20. Cuatro jaulas (2 ratas por jaula) fueron utilizadas como control. Los animales de control solo recibieron la suspensión de almidón. Después de la administración del compuesto, los animales fueron colocados en jaulas de metabolismo. Después
25. de 5 horas se llevaron a cabo observaciones de la cantidad de orina excretada. Estas mediciones de orina fueron luego

327049



ajustadas para compensar los diferentes pesos de los animales individuales. Las muestras de orina de 5 horas de las ratas de control y de las ratas tratadas fueron sometidas a ensayos para determinar su contenido de sodio y de cloro.

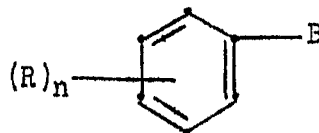
5. Los compuestos del presente invento son preparados haciendo reaccionar a un compuesto de la siguiente fórmula:



10.

en la cual A representa al NO_2 , un halógeno, o un grupo ariloxi o ariltio, y R_1 tiene el mismo significado definido anteriormente, o al l-óxido del mismo, que es hidrogenado para formar el compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la siguiente fórmula:

15.



20.

en la cual B representa a un halógeno o a NH_2 y R y n tienen los mismos significados definidos anteriormente y, si se lo desea, cuando R_1 es un radical alcoxi, el mismo puede ser alquilado o aminado.

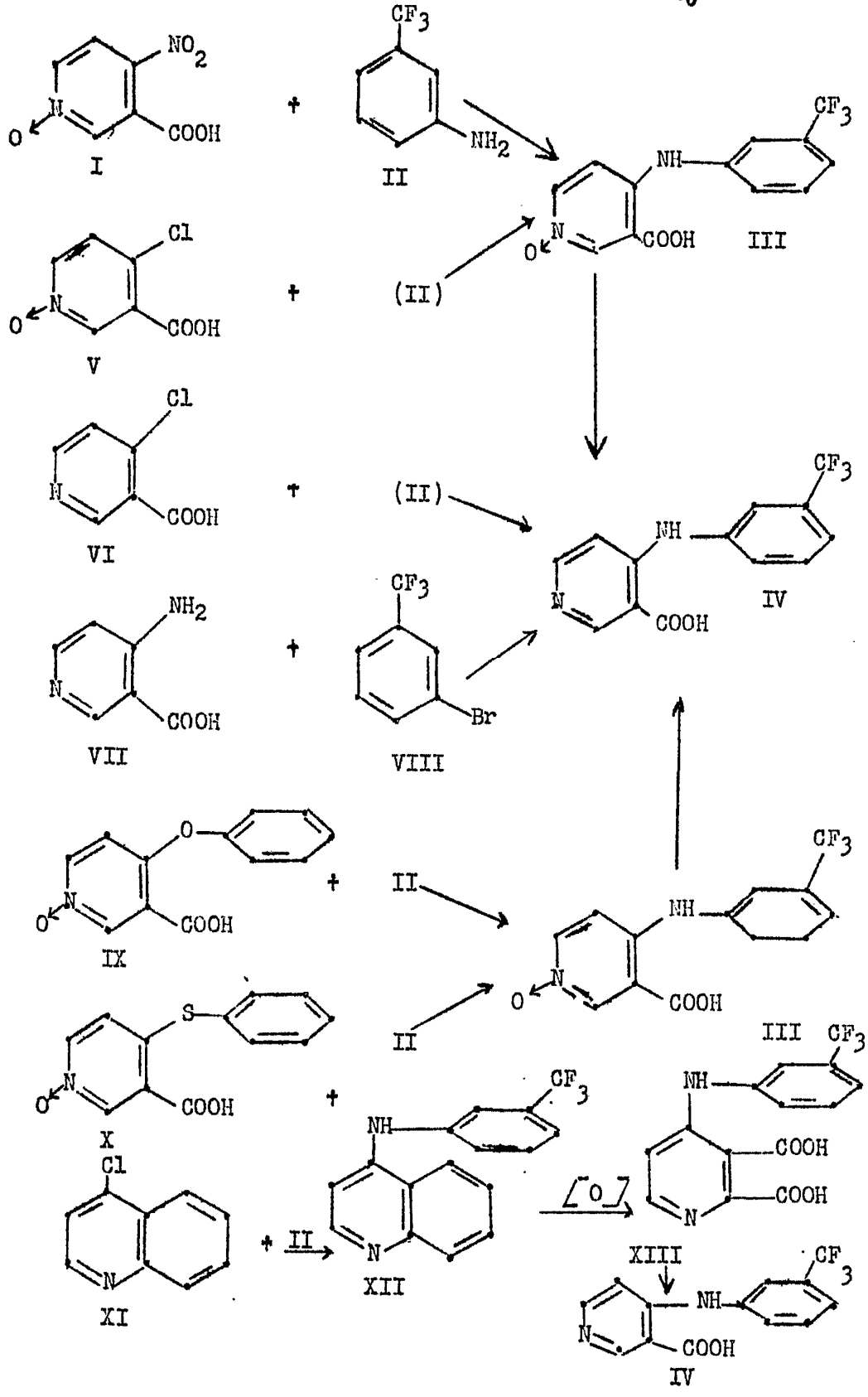
25.

El siguiente diagrama A ilustra un ejemplo específico de la preparación de un producto final determinado de este invento.

327049



Diagrama A



327049

- 6 -



23

- En el diagrama A ilustrado el 1-óxido de ácido 4-nitro-nicotínico (I) es calentado con α, α, α -trifluor-m-toluidina (II) para producir el 1-óxido de ácido 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (III), el cual por hidrogenación con paladio sobre carbón, produce el ácido 4(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (IV). Alternativamente, el 1-óxido de ácido 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (III), puede ser preparado calentando 1-óxido de ácido 4-cloronicotínico (V) con el compuesto (II). También el ácido 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (IV) puede ser preparado calentando al ácido 4-cloronicotínico (VI) con el compuesto (II).

5. Análogamente, empleando las secuencias descritas anteriormente, la utilización de las diferentes aminas de la Lista A produce los correspondientes derivados de ácido nicotínico deseados, incluidos en la lista B:

A	B
2,3-xilidina	ácido 4-(2,3-xilidino)nicotínico
2,6-dicloro-3-toluidina	ácido 4-(2,6-dicloro- <u>m</u> -toluidino)nicotínico
2,6-dicloroanilina	ácido 4-(2,6-dicloroanilino)-nicotínico
<u>o</u> -toluidina	ácido 4-(<u>o</u> -toluidino)nicotínico
<u>m</u> -toluidina	ácido 4-(<u>m</u> -toluidino)nicotínico
<u>p</u> -toluidina	ácido 4-(<u>p</u> -toluidino)nicotínico
3-cloroanilina	ácido 4-(<u>m</u> -cloroanilino)nicotínico
3-bromoanilina	ácido 4-(<u>m</u> -bromoanilino)nicotínico
3-fluor-anilina	ácido 4-(<u>m</u> -fluor-anilino)nicotínico

20. Un método alternativo para preparar a los compuestos de este invento consiste en calentar al ácido 4-amino-nicotínico (VII) con 3-bromo- α, α, α -trifluor-tolueno (VIII) en la presencia de cobre-óxido de cobre y carbonato de potasio.

25.

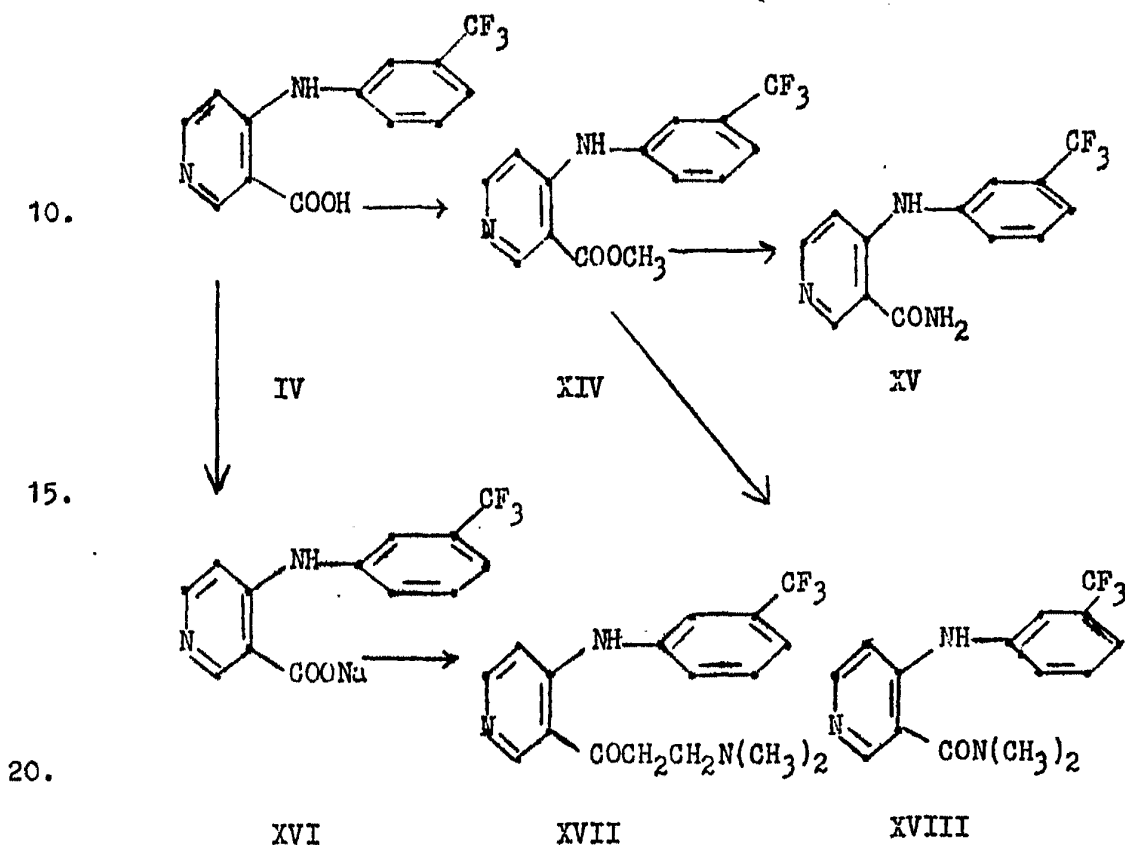


- para producir al ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (IV). El l-óxido de ácido 4-arioloxinicotínico (IX) o el l-óxido de ácido 4-ariltionicotínico (X) es calentado con α,α,α -trifluor-m-toluidina (II) para producir al l-óxido de
5. ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico, el cual, por hidrogenación sobre paladio sobre carbón, produce al ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (IV).
- Los compuestos pueden ser preparados también por calentamiento de la 4-cloroquinolina (XI) con la 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidina) (II) para producir la 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)quinolina (XII). La oxidación del compuesto
10. (XII) produce al ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)quinolínico (XIII) que es descarboxilado para formar al ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (IV).
15. El material de partida, ácido 4-aminonicotínico (VII) puede ser preparado por hidrogenación del l-óxido de ácido 4-nitronicotínico (I). El ácido 4-aril-nicotínico descrito anteriormente puede ser transformado en los correspondientes derivados. Por ejemplo, el éster 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de metilo (XIV), es preparado por el
20. tratamiento del ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico (IV) con metanol y ácido sulfúrico. El tratamiento del compuesto (XIV) con amoníaco proporciona a la 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinamida (XV). El tratamiento del com-
25. puesto (XIV) con dimetilamina produce a la N,N-dimetil 4-



327049

(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotinamida (XVIII). El tratamiento del 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de sodio (XVI) con el cloruro de β -dimetilaminoetilo, proporciona el 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de dimetilaminoetilo (XVII).



25. Los compuestos del presente invento pueden ser administrados como componentes activos de composiciones suministradas en forma de dosis unitarias, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspen-

327049



siones parenterales esterilizadas. La dosis que resulta efectiva puede variar entre 1 miligramo y 200 miligramos por kilogramo dependiendo del animal de sangre caliente de que se trate.

5. Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de los intermediarios y los productos finales, derivados del ácido nicotínico, del presente invento.

EJEMPLO 1

Preparación del 1-óxido de ácido 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)-nicotínico

10. (A) Una mezcla de 3,0 gramos de 1-óxido de ácido 4-nitronicotínico y 12 mililitros de α,α,α -trifluor-*m*-toluidina es calentada a una temperatura de 140°C-150°C durante un período de tiempo de 3 horas. Después de enfriar, la mezcla
15. es disuelta en hidróxido de potasio acuoso al 10 por ciento, y lavada con éter. La capa acuosa es acidificada para producir 1-óxido de ácido 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotínico, como un polvo de color castaño de 277°-280°C de punto de fusión, con descomposición.
20. (B) Una mezcla de 1,0 gramos de 1-óxido de ácido 4-cloronicotínico y 3 mililitros de α,α,α -trifluor-*m*-toluidina, es calentada a la temperatura de 130°C durante un período de tiempo de 1,5 horas, enfriada y filtrada, para obtener 2,0 gramos de cristales de color blanco. El sólido es agitado
25. en 70 mililitros de agua caliente, enfriado y filtrado

327049



para obtener 1,2 gramos de 1-óxido de ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico, en la forma de un polvo color castaño de 282°C de punto de fusión, con descomposición.

5. (C) Una mezcla de 1,0 gramo de 1-óxido de ácido 4-tiofenoxinicotínico y 6 mililitros de α,α,α -trifluor-m-toluidina, es calentada a la temperatura de 180°C durante un período de tiempo de 2 horas. Después de enfriar, la mezcla es diluida con hidróxido de sodio al 10 por ciento, lavada una vez con éter y neutralizada con ácido clorhídrico 6N,
10. para producir 1-óxido de ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico de 277-280°C de punto de fusión. Asimismo, 1,0 gramo de 1-óxido de ácido 4-fenoxinicotínico y 6 mililitros de α,α,α -trifluor-m-toluidina, bajo las mismas condiciones, permiten obtener el mismo producto.

15.

EJEMPLO 2

Preparación del ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico

20. (A) Una suspensión de 4,0 gramos de 1-óxido de ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico y 800 miligramos de un agente catalítico de paladio sobre carbón al 10 por ciento, es hidrogenada a la temperatura de 60°C y la presión de 3,05 kilogramos por centímetro cuadrado durante un período de tiempo de 2,5 horas. El agente catalítico es filtrado y lavado con etanol. Los materiales filtrados combinados son hechos evaporar hasta obtener una masa cristali-
- 25.



327049

- na de color rosa de 258°-260°C de punto de fusión con descomposición, la cual masa es cristalizada en etanol para obtener 2,0 gramos de ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico, en la forma de cristales incoloros de 260°-262°C
5. de punto de fusión con descomposición. Se prepara una muestra para análisis por sublimación a la temperatura de 160°C y una presión de 0,01 milímetro de mercurio, para obtener un punto de fusión de 268-271°C.
- (B) Una mezcla de 1,0 gramo de ácido 4-aminonicotínico, 1,0 gramo de carbonato de potasio, 5 miligramos de óxido cúprico, 5 miligramos de polvo de cobre, 18 gramos de 3-bromo- α,α,α -trifluortolueno y 5 mililitros de n-hexanol, es calentada bajo reflujo en una atmósfera inerte, durante un período de tiempo de 70 horas, enfriada, diluida con éter y filtrada. La pasta marrón resultante es disuelta en una solución de hidróxido de potasio al 10 por ciento, filtrada y neutralizada con ácido clorhídrico 6N. La filtración produce 160 miligramos de un polvo de color marrón que, después de su cristalización en metanol, produce 70 miligramos de
10. ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico de 264°-266°C de punto de fusión. El análisis de espectro de radiaciones infrarrojas pone en evidencia que este producto resulta idéntico a la muestra auténtica descrita en el párrafo A anterior.
15. 20.
25. (C) Una mezcla de 200 miligramos de ácido 4-cloroni-

327049



- cotínico y 1,4 mililitros de α, α, α -trifluor-m-toluidina, es calentada a la temperatura de 150°C durante 1 hora y de 200°C durante 1 hora. Después de enfriar, se agregan 40 mililitros de agua, y la mezcla es destilada hasta que se remueve toda la α, α, α -trifluor-m-toluidina. Durante la destilación se produce en el alambique la cristalización del compuesto. La filtración del mismo produce 265 miligramos de ácido 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotínico de 262°C de punto de fusión, con descomposición. El compuesto de este ejemplo resulta particularmente útil como diurético.
- 5.
- 10.
- (D) Una mezcla de 2,0 gramos de 4-cloro-3-picolina y 8 mililitros de α, α, α -trifluor-m-toluidina, es calentada a la temperatura de 150°C durante un período de tiempo de 1 hora. Después de enfriar, la mezcla es diluida con éter y la capa de éter es lavada con ácido clorhídrico 3N y hecha evaporar para producir 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-3-picolina. Este producto es disuelto en 15 mililitros de ácido sulfúrico y se le agrega gota a gota una solución de 5 gramos de bicromato de sodio en 15 mililitros de ácido sulfúrico, a un régimen tal como para mantener a la temperatura en un valor de 45°C a 50°C . Después del completamiento del agregado, el jarabe de color verde es vertido sobre hielo picado y dejado reposar durante toda una noche. La filtración del mismo produce ácido 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidina)nicotínico crudo que es purificado por cristalización en ete-
- 15.
- 20.
- 25.

327049



nol para obtener un producto de 268-271°C.

- (E) Una mezcla de 2,0 gramos de 4-cloroquinolina y 8 mililitros de α,α,α -trifluor-m-toluidina, es calentada a la temperatura de 150°C durante 1 hora. Después de enfriar,
5. la mezcla es diluida con cloroformo, se la lava con ácido clorhídrico 3N y se la hace evaporar para producir 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)quinolina. Este producto es suspendido en 20 mililitros de ácido sulfúrico a la temperatura de 170°C y se lo trata con 6 gramos de bióxido de manganeso.
10. Después de enfriar, se agrega agua y el ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)quinolínico es filtrado. Este producto es suspendido en ciclohexanol y calentado bajo reflujo durante un período de tiempo de 6 horas. Después de la evaporación del disolvente se obtiene ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidi-
15. no)nicotínico crudo que es purificado por cristalización en metanol para obtener un sólido incoloro de 268°-270°C de punto de fusión.

EJEMPLO 3

Preparación del ácido 4-(2,3-xilidino)nicotínico

20. Una mezcla de 3,0 gramos de óxido de ácido 4-nitro-nicotino y 12 mililitros de 2,3-dimetilanilina es calentada a la temperatura de 150°C durante un período de tiempo de 4 horas, enfriada y vertida en hidróxido de potasio acuoso al 10 por ciento. Después de su extracción con éter, la
25. capa acuosa es filtrada y neutralizada para obtener 1-óxido

327049



de ácido 4-(2,3-xilidino)nicotínico, en la cantidad de 2,5 gramos, como un polvo de color castaño de 262°-265°C de punto de fusión, con descomposición.

5. Este óxido es suspendido en 150 mililitros de ácido acético conteniendo 800 miligramos de un agente catalítico de paladio sobre carbón al 10 por ciento, y es hidrogenado a la temperatura de 60°C y la presión de 3,05 kilogramos por centímetro cuadrado, durante un período de tiempo de 8 horas. El agente catalítico es filtrado y el material filtrado es
10. concentrado para producir, después del agregado de etanol, 1,3 gramos de ácido 4-(2,3-xilidino)nicotínico de 295°-300°C de punto de fusión, con descomposición. Se prepara una muestra para análisis por sublimación a la temperatura de 200°C y una presión de 0,01 milímetro de mercurio, que produce
15. cristales incoloros de 296°-300°C de punto de fusión con descomposición. Este compuesto resulta particularmente útil como agente antiinflamatorio.

EJEMPLO 4

Acido 4-(m-cloroanilino)nicotínico

20. Una mezcla de 2,0 gramos de ácido 4-cloronicotínico y 10 mililitros de m-cloroanilina, es calentada a la temperatura de 170°C durante un período de tiempo de 2 horas, luego es diluida con 25 mililitros de xileno y se la calienta bajo reflujo durante un período de tiempo adicional de
25. 2 horas. Después de enfriar, se obtiene un producto crudo.



Su cristalización en agua produce ácido 4-(m-cloroanilino)-nicotino de 297-300°C de punto de fusión.

EJEMPLO 5

Preparación del ácido 4-(m-toluidino)

nicotínico

5. Una mezcla de 3 gramos de l-óxido de ácido 4-nitronicotínico y 10 mililitros de m-toluidina es calentada a la temperatura de 100°C durante 1 hora y de 140°C durante 4 horas. Después de enfriar se agrega una solución acuosa de
10. hidróxido de potasio al 10 por ciento, y la solución resultante es lavada varias veces con éter. Los extractos de éter son descartados, y la capa acuosa es filtrada y neutralizada con ácido clorhídrico 6N para obtener 3,1 gramos de l-óxido de ácido 4-(m-toluidino)nicotínico de 270°-272°C de punto de
15. fusión.
Una suspensión de 2,5 gramos del l-óxido de ácido 4-(m-toluidino)nicotínico anterior en 200 mililitros de ácido acético conteniendo 800 miligramos de paladio sobre carbón al 10 por ciento, es hidrogenada a la temperatura de 60°C y la
20. presión de 3,05 kilogramos por centímetro cuadrado durante 24 horas. Si se observa una reducción incompleta la reacción puede ser repetida utilizando metanol como disolvente. La filtración del agente catalítico y la concentración del metanol produce ácido 4-(m-toluidino)nicotínico de 280°-282°C de pun-
25. to de fusión.



327049

EJEMPLO 6

Preparación del 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)-nicotinato de sodio

5. Una solución de 1,41 gramos de ácido 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotínico en 50 mililitros de hidróxido de sodio N/10, es hecha evaporar hasta obtener una pasta cremosa de color blanco que es disuelta en etanol, filtrada y concentrada hasta que se produce su cristalización. La filtración del producto permite obtener 400 miligramos
10. de 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotinato de sodio, en la forma de un polvo de color blanco, soluble en agua, de un punto de fusión superior a 400°C.

EJEMPLO 7

Preparación del ácido 4-(2,6-dicloro-*m*-toluidino)nicotínico

15. Una mezcla de 1,0 gramo de ácido 4-cloronicotínico y 5 gramos de 2,6-dicloro-*m*-toluidina, es calentada a la temperatura de 200°C durante un período de tiempo de 2 horas. Después de enfriar se agregan 100 mililitros de agua, y la mezcla es destilada hasta que se haya removido
20. toda la 2,6-dicloro-*m*-toluidina. Después de enfriar, se produce la cristalización en el alambique. La filtración del producto permite obtener 1,3 gramos de ácido 4-(2,6-dicloro-*m*-toluidino)nicotínico de 310°-312°C de punto de fusión.



327049

EJEMPLO 8

Preparación del 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotinato
de N-(2-dimetilaminoetilo)

- Una mezcla de 2,74 gramos de 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotinato de sodio y 1,05 gramos de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina en 30 mililitros de etanol, es agitada durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla es filtrada, y el material filtrado es concentrado bajo una presión reducida. La cristalización en una mezcla de etanol y éter de petróleo produce 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotinato de N-(2-dimetilaminoetilo).

EJEMPLO 9

4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotinato de metilo

- Una solución de 5,0 gramos de ácido 4-(α,α,α -trifluor-*m*-toluidino)nicotínico en 40 mililitros de metanol y 7 mililitros de ácido sulfúrico, es calentada bajo reflujo durante toda una noche. Después de enfriar y diluir con agua, la solución es neutralizada con hidróxido de amonio y extraída con cloroformo. El extracto es lavado con agua, secado, concentrado y hecho cristalizar mediante el agregado de *p*-hexano para obtener agujas de color amarillo de 118°-120°C de punto de fusión. La muestra analítica, de 121°-123°C de punto de fusión, es obtenida en la forma de agujas incoloras, por sublimación.

327049

- 18 -



EJEMPLO 10

Preparación de la 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinamida

- Una solución de 1,47 gramos de 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de metilo y 20 mililitros de amoníaco en 80 mililitros de etanol, es calentada en una autoclave de acero a 50°C durante 80 horas. El residuo que se obtiene al producirse la evaporación de la mezcla hasta la sequedad bajo una presión reducida, es cristalizado en etanol y agua para obtener 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinamida de 237°-239°C punto de fusión.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 11

Preparación de la N,N-dimetil-4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinamida

- Una solución de 1,33 gramos de 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de metilo y 14 mililitros de dimetilamina en 80 mililitros de etanol, es calentada en una autoclave de acero a la temperatura de 50°C durante un período de tiempo de 8 horas. El residuo obtenido por concentración de la mezcla hasta la sequedad es cristalizado en éter para obtener N,N-dimetil-4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinamida de 125°-127°C de punto de fusión.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 12

Acido 4-(m-fluoranilino)nicotínico

- Una mezcla de 4,0 gramos de ácido 4-nitronicotínico y 1-óxido, y 12 mililitros de m-fluoranilina, es calentada
- 25.

327049



- a la temperatura de 200°C durante un período de tiempo de 4 horas, enfriada y disuelta en hidróxido de sodio acuoso al 10 por ciento. Después de la extracción con éter la capa acuosa es filtrada y acidificada. El producto resultante,
5. 3,0 gramos de 1-óxido de ácido 4-(m-fluoranilino)nicotínico, es hidrogenado a la temperatura de 60° y la presión de 2,46 kilogramos por centímetro cuadrado, durante un período de tiempo de 18 horas, en 200 mililitros de ácido acético conteniendo 1,0 gramo de paladio sobre carbón al 10 por ciento.
10. El agente catalítico es filtrado, y el material filtrado es hecho evaporar. El agregado de metanol produce ácido 4-(m-fluoranilino)nicotínico, en la forma de agujas de color blanco, de un punto de fusión de 295°-297°C. Por sublimación puede prepararse una muestra para análisis.

15.

EJEMPLO 13

Acido 4-(4-cloro- α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico

- Una solución de 2,0 gramos de ácido 4-cloronicotínico y 6,0 gramos de 5-amino-2-clorobenzofluoruro en 25 mililitros de N,N-dimetilformamida, es calentada a la temperatura de 90°C durante un período de tiempo de 1 hora. Después de enfriar, se agrega agua y se recoge por filtración el ácido 4-(4-cloro- α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico de 267-269°C de punto de fusión.
- 20.

327049

- 20 -



EJEMPLO 14

Acido 4-(α,α,α -trifluor-p-toluidino)nicotínico

5. Una solución de 2,0 gramos de ácido 4-cloronicotínico y 7,5 gramos de α,α,α -trifluor-p-toluidina en 30 mililitros de N,N-dimetilformamida, es agitada a temperatura ambiente durante un período de tiempo de 5 horas. El agregado de 30 mililitros de agua produce ácido 4-(α,α,α -trifluor-p-toluidino)nicotínico crudo. La cristalización en etanol permite obtener al producto puro de 269°-271°C de punto de fusión.
- 10.

EJEMPLO 15

Acido 4-(p-cloroanilino)nicotínico

15. Una mezcla de 1,5 gramos de ácido 4-cloronicotínico, 5,5 gramos de p-cloroanilina y 50 mililitros de xileno, es calentada a la temperatura de 130°C durante un período de tiempo de 15 minutos. Después de enfriar, se recoge por filtración un sólido de color blanco que se cristaliza en metanol. Por sublimación se obtiene ácido 4-(p-cloroanilino)nicotínico puro, de 277°-280°C de punto de fusión.

20.

EJEMPLO 16

4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de n-butilo

25. Una solución de 3,0 gramos de ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico en 20 mililitros de alcohol n-butílico y 4 mililitros de ácido sulfúrico, es calentada bajo re-



- flujo durante un período de tiempo de 16 horas, enfriada y neutralizada con hidróxido de amonio. El producto es extraído en cloroformo y el extracto es lavado con hidróxido de sodio al 10 por ciento y con agua. Después de evaporar,
5. el aceite resultante es cromatografiado sobre 150 gramos de gel de sílice. Su cristalización en éter y dicloro metano (3:7) produce, después de evaporar, 1,5 gramos de cristales incoloros de 48°-52°C de punto de fusión. El éster es re-cristalizado en una mezcla de éter y n-hexano, y enfriado a
10. la temperatura de -60°C para obtener la muestra para análisis de 44°-46°C de punto de fusión.

EJEMPLO 17

Acido 4-(o-cloroanilino)nicotínico

- Una mezcla de 1,5 gramos de ácido 4-cloronicotínico,
15. 8 mililitros de o-cloroanilina y 50 mililitros de xileno, es calentada bajo reflujo durante un período de tiempo de 1 hora, enfriada y filtrada. El producto crudo es recristalizado en agua, para producir ácido 4-(o-cloroanilino)nicotínico de 288°-290°C de punto de fusión.

20.

EJEMPLO 18

Acido 4-(o-toluidino)nicotínico

- Una mezcla de 1,8 gramos de ácido 4-cloronicotínico y 10 mililitros de o-toluidina, es calentada a la temperatura de 160°C durante un período de tiempo de 1,5 horas. Se
25. agrega xileno y el producto de 282°-284°C de punto de fusión

327049

- 22 -

23



es filtrado. Su cristalización en agua produce ácido 4-(o-toluidino)nicotínico de 290°-292°C de punto de fusión.

EJEMPLO 19

Hidrocioruro del ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotí-
nico

5. Una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso es hecha pasar por una suspensión de 6 gramos de ácido 4-(α,α,α -trifluor-m-toluidino)nicotínico en 500 mililitros de metanol, hasta que se produce la disolución. La evaporación del disolvente produce el hidrocioruro de 278°-286°C de punto de fusión; cloro iónico, calculado: 11,1 por ciento, hallado: 11,2 por ciento.
- 10.

- N O T A -

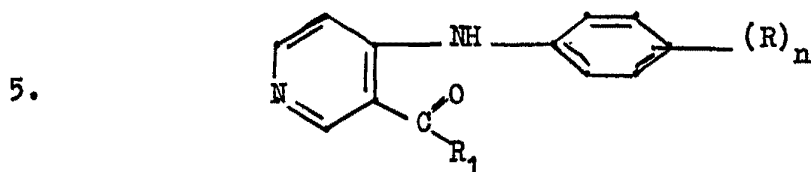
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
20. Nosteamérica, con fecha 28 de Mayo de 1965, bajo el número Ser. 459.893, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA
25. LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO"; caracterizán-



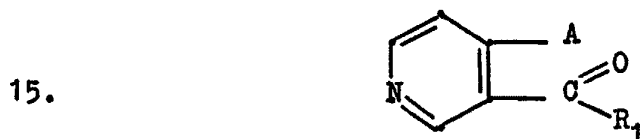
327049

dose por lo siguiente:

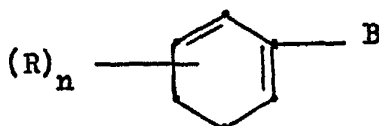
1^a.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido nicotínico de fórmula general:



10. en la que R puede ser igual o diferente y representa el radical CF_3 un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior, n es un número entero de 1 a 3 y R_1 representa a un radical hidroxilo, alcoxi inferior, dialquilo inferior-amino, alcoxi, amino, alquilo inferior amino o dialquilo inferior amino, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



20. en la que R_1 tiene el mismo significado definido anteriormente y A representa un radical NO_2 , un átomo de halógeno, el radical NH_2 o un radical ariloxi o ariltio, o el 1-óxido del mismo, con un compuesto de fórmula general:

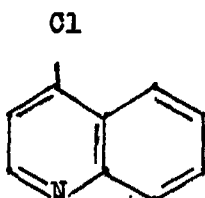


5. en la que B representa un átomo de halógeno o el radical NH_2 , y R y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, para formar el compuesto de la fórmula I, o a su correspondiente 1-óxido, el cual es hidrogenado para formar el compuesto de la fórmula I, y, si se desea,
10. cuando R representa a un radical alcoxi, este compuesto puede ser alquilado o aminado.

- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar una α, α, α -trifluor-m-toluidina, con el 1-óxido de ácido 4-nitronicotínico, recuperándose el ácido 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino) nicotínico.
- 15.

3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

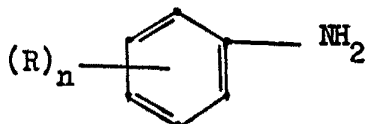
20.



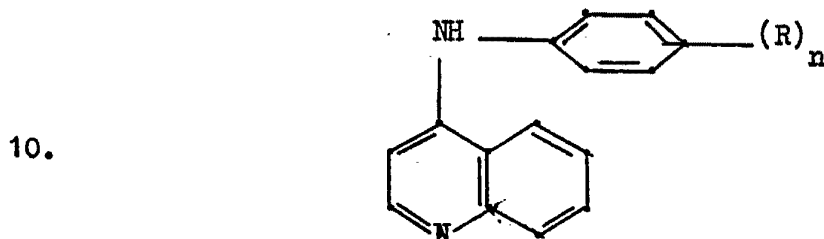
con un compuesto de fórmula general:

327049

- 25 -



5. en la cual R y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, para formar un compuesto de la fórmula:



en la cual R y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, este compuesto se oxida ulteriormente y se descarboxila para formar el compuesto de la fórmula I.

15. 4ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados del ácido nicotínico"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

23 MAY. 1966

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

GOMEZ ACEBO Y MODEI

Firmado: F. Hernández Ruiz