

531376

PATENTE DE INVENCION
=====

Case 2212
37/KU/MK



Memoria Descriptiva

sobre:

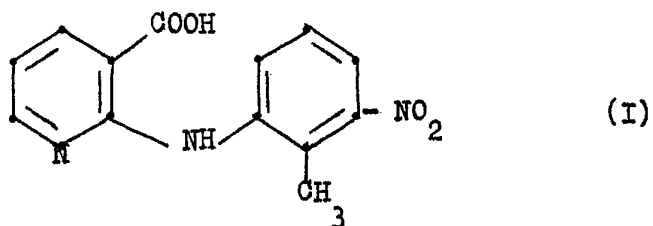
"Procedimiento para la preparación del ácido
2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico."

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en:
BASILEA, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con
nuevos derivados del ácido nicotínico y con un pro-
cedimiento para su producción.

La presente invención proporciona ácido
5. 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico de fórmula I,





y sus sales de metal alcalino y sales alcalino-térreas.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción del ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico y sus sales de metal alcalino y sales alcalino-térreas, caracterizado porque se condensa un derivado del ácido nicotínico de fórmula general II,



en la que X significa un átomo de flúor, cloro, bromo ó yodo ó un radical amino, con un compuesto de fórmula general III,



20. en la que Y significa un radical amino cuando X significa un átomo de flúor, cloro, bromo ó yodo, ó Y significa un átomo de flúor, cloro, bromo ó yodo cuando X significa un radical amino, en un disolvente o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de un catalizador y un agente de condensación básico, y luego se convierte opcionalmente el ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico resultante en sus sales de metal alcalino y sales alcalino-térreas.

30. Ejemplos de catalizadores en el procedimiento del invento son el bronce de cobre ó compuestos de co-



- bre, por ejemplo haluros cuprosos o haluros cúpricos, acetato cúprico u óxido de cobre. Pueden usarse como agentes de condensación básicos las bases inorgánicas u orgánicas terciarias, por ejemplo carbonato de sodio ó de potasio, trietilamina, trimetilemina ó piridina.
5. La reacción se efectúa preferentemente al punto de ebullición del disolvente ó de la mezcla de disolvente usada. El tiempo de reacción es de 6 horas a 5 días. De acuerdo con el invento pueden usarse como disolventes, por ejemplo, el agua, alcohol n-amílico, 4-metil-pentanol-(2) y éter dimetílico de dietilén glicol, y como mezcla de disolventes para la condensación, por ejemplo, alcohol bencílico/ciclohexanol ó 4-metil-pentanol-(2)/alcohol bencílico.
10. Los derivados del ácido nicotínico de fórmula general II usados en el procedimiento del invento pueden usarse ya sea como ácidos libres ó en la forma de sus sales de metal alcalino, por ejemplo la sal de potasio.
15. Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:
20. Se disuelven ácido 2-amino-nicotínico, bronce de cobre y carbonato potásico en alcohol amílico y se calienta la mezcla de la reacción resultante hasta ebullición mientras se agita, preferentemente hasta que ya no destile agua. Seguidamente se añade una solución de
25. 2-yodo-6-nitrotolueno en alcohol amílico que ha sido previamente calentada hasta aproximadamente 40°C y se mantiene la mezcla al punto de ebullición durante otras 24 horas. Luego se enfría la mezcla de la reacción y se separa el material precipitado por filtración y se lava con etanol.
- 30.



Para mayor purificación se suspende primero el residuo del filtro en etanol absoluto y luego en agua y se efectúa la filtración. Se disuelve el residuo del filtro en agua al punto de ebullición, se filtra con carbón y se deja enfriar a la temperatura ambiente.

5. Otro método para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se añade un carbonato de metal alcalino a una solución de ácido 2-cloro-nicotínico en éter dimetílico de dietilén glicol a una temperatura elevada (aprox. 80°C) mientras se agita, se continúa agitando durante aproximadamente 30 minutos y se añaden 2-amino-6-nitrotolueno y bronce de cobre. Seguidamente se mantiene la mezcla de la reacción resultante al punto de ebullición durante 4 días. Luego se enfría a la temperatura ambiente, se separa el material insoluble por filtración y se sigue trabajando el filtrado, por ejemplo mediante evaporación, disolución del residuo, por ejemplo en etanol, nueva precipitación y extracción con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino.

10. Se aísla el ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino) nicotínico obtenido de acuerdo con los dos procedimientos arriba indicados de la solución mediante precipitación con un ácido mineral diluido y se purifica mediante recristalización.

15. Luego puede opcionalmente convertirse el ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico resultante en sus sales de metal alcalino ó sales alcalino-térreas.

Los materiales iniciales usados en el procedimiento del invento son conocidos ó pueden producirse.

20. El ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotí



nico del invento es un compuesto cristalino a la temperatura ambiente; puede ser convertido en las sales correspondientes mediante reacción con bases de metal alcalino ó alcalino-térreas adecuadas. Son ejemplos de tales sales las sales de sodio, de potasio, de litio y de calcio.

5.

El derivado de ácido nicotínico del invento tiene propiedades farmacodinámicas, por lo cual es un medicamento valioso.

10.

Así, se caracteriza por un fuerte efecto inhibidor del edema, produce una mejora en el funcionamiento de las articulaciones patológicamente rígidas y reduce al mínimo la sensibilidad al dolor en las extremidades inflamadas. Una ventaja especial del compuesto del invento es que no influye sobre el nivel de electrólitos y de agua en el organismo, es decir, aún cuando se aplica en cantidades suficientes para exhibir todas sus propiedades farmacodinámicas útiles no produce una retención del líquido en los riñones.

15.

20.

Por lo tanto, el uso del compuesto I está indicado en el tratamiento de condiciones de inflamación agudas y crónicas de orígenes diversos y como analgésico en diversas condiciones de dolor.

Una dosificación diaria adecuada del compuesto I es de 100 a 500 mg.

25.

Un compuesto del invento puede usarse por sí mismo como producto farmacéutico o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica ó parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabaja el compuesto con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes

30.



y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes: para tabletas y grageas; lactosa, almidón, talco y ácido esteárico; para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

5. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes, y aromatizantes.

10. El nuevo derivado del ácido nicotínico también puede usarse en combinación con otros antireumáticos, por ejemplo, con salicilatos, esteroides, derivados de 3,5-dioxo-pirazolidina y/o con analgésicos por ejemplo derivados de pirazol-(5)-ona.

15. Los efectos y usos del nuevo derivado del ácido nicotínico arriba indicados, también pueden aplicarse a sus sales de metal alcalino y sales alcalino-térreas, en cuanto el efecto tóxico del catión no impida su uso en la terapia.

20. En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

EJEMPLO 1: Ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico.

25. Se calienta en un separador de agua sobre un baño de aceite a 180° una mezcla de 138 g de ácido 2-amino-nicotínico, 266 g de carbonato potásico, 24 g de bronce de cobre y 3000 cc de alcohol n-amílico hasta que ya no siga destilando agua. Después de la adición de una solución calentada previamente hasta aproximadamente 40° de 382 g de 2-yodo-6-nitrotolueno en 380 cc de alcohol n-amílico en el transcurso de 10 minutos, se calienta la
- 30.



- mezcla de la reacción en un separador de agua sobre un baño de aceite a 180° durante 24 horas.
- Seguidamente se enfría hasta aproximadamente 40°, se separa el material indoluble por filtración y se lava con etanol absoluto. Se suspende el residuo húmedo a la temperatura ambiente primero en 2,5 litros de etanol absoluto y luego en 2,5 litros de agua, se filtra y se disuelve al punto de ebullición en 9 litros de agua del grifo. Seguidamente se filtra la solución con carbón y se ajusta a un pH de 5 mediante la adición de aproximadamente 330 cc de ácido clorhídrico al 10 % a la temperatura ambiente. Se separa la precipitación resultante por filtración, se seca y se recristaliza en etanol. El ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico puro resultante tiene un P.F. de 242-244°.
- 5.
- 10.
- 15.
- Producción del compuesto potásico del ácido
2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico.
- Se disuelven 5,46 g de ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico en 150 cc de etanol mediante calentamiento y se añade una solución de 1,35 g de hidróxido potásico en 50 cc de etanol. Después de enfriar a la temperatura ambiente se separa el compuesto potásico rojo por filtración, se lava 2 veces, cada vez con 50 cc de etanol, y se seca. P.F. por encima de 300°.
- 20.
- 25.
- Producción del compuesto sódico del ácido
2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico.
- Se disuelven 5,46 g de ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico en 150 cc de etanol mediante calentamiento y se añade una solución de 0,96 g de hidróxido sódico en 50 cc de etanol. Después de enfriar a
- 30.



la temperatura ambiente se separa el compuesto sódico rojo por filtración, se lava 2 veces, cada vez con 50 cc de etanol, y se seca. P.F. por encima de 300°.

EJEMPLO 2: Ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico.

5. Se añaden en porciones a 80° mientras se agita 5,5 g de carbonato potásico a una solución de 12,6 g de ácido 2-cloro-nicotínico en 200 cc de éter dimetilico de dietilén glicol. Se agita durante otros 20 minutos, se añaden 12,2 g de 2-amino-6-nitrotolueno y 1,2 g de
10. bronce de cobre y seguidamente se calienta la mezcla hasta 150° durante 4 días. Después de enfriar a la temperatura ambiente se separa el material insoluble por filtración, se evapora el filtrado a 15 mm de Hg y se disuelve el residuo aceitoso en 100 cc de etanol. Después de enfriar hasta aproximadamente 5° se separa el precipitado
15. cristalino por filtración y se divide entre 50 cc de éter y 50 cc de hidróxido sódico 2 N. Se separa el extracto alcalino, se acidifica con ácido clorhídrico 5 N, y se extrae 3 veces, cada vez con 50 cc de éter. Después de
20. lavar con agua y de secar sobre sulfato magnésico se seca el extracto de éter y se recristaliza el residuo en dimetilformamida/agua (4:1). El ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico resultante tiene un P.F. de 242-245°.

N O T A

25. 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
30. hace constar que el invento se refiere a una solicitud de



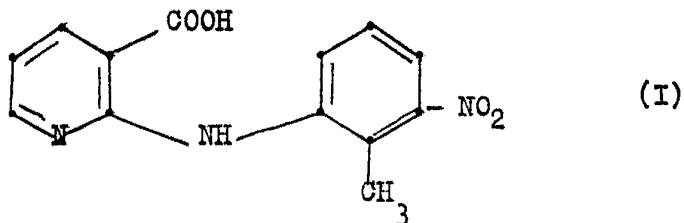
patente presentada en Suiza, con fechas 20 de septiembre de 1965, nº 12.981/65 y 20 de junio de 1966, nº 8899/66, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "Procedimiento para la preparación del ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

10.

1.- Procedimiento para la preparación del ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico de fórmula I:

15.



caracterizado porque se condensa un derivado del ácido nicotínico de fórmula general II:

20.



en la que X significa un átomo de flúor, cloro, bromo ó yodo, ó un radical amino, con un compuesto de fórmula general III:

25.



30.

en la que Y significa un radical amino, cuando X signifi



5. fica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, ó Y significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, cuando X significa un radical amino, en un disolvente ó mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de un catalizador y un agente de condensación básico.

10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la condensación a la temperatura de ebullición del disolvente ó mezcla de disolventes usada.

3.- "Procedimiento para la preparación del ácido 2-(2-metil-3-nitro-fenilamino)nicotínico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

15. Esta memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 SEP 1966

SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmado: E. Hernández Ruiz