

347 129

15 E



1er CERTIFICADO DE ADICION

Your Case No. 21.774

Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 327.049, presentada el 23 de mayo de 1.966 por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO".

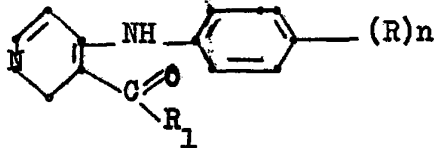
Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

La presente invencion se relaciona con un método para la preparación de derivados de ácido nicotínico.

En la solicitud española 327.049 se ha descrito un método para la preparación de cier

tos derivados de ácido nicotínico que pueden representarse por la siguiente fórmula:

14 NOV. 1961

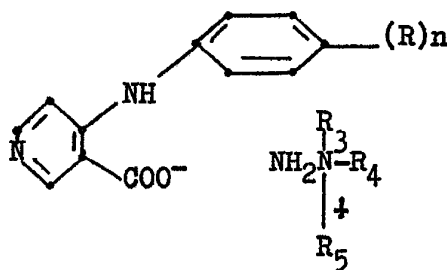


5. y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R puede ser igual o diferente y es CF_3 , halógeno o alquilo inferior, R_1 es hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior dialquilamino inferior, amino, alquil amino inferior o dialquil amino inferior y n es un número entero de 1 a 3.

10. Desde entonces se han llevado a cabo trabajos adicionales en nuestros laboratorios con objeto de preparar nuevos compuestos y una nueva sal de los mismos.

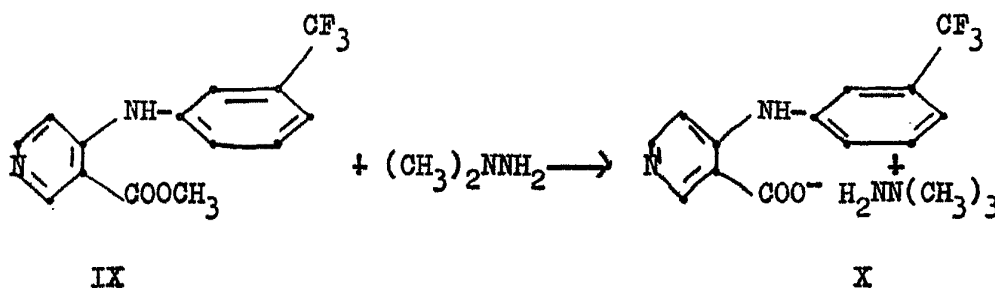
15. Los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención son fisiológicamente activos y por lo tanto útiles en el campo farmacéutico. Hemos comprobado que son particularmente ventajosos como agentes anti-inflamatorios, analgésicos que no forman hábitos y diuréticos en animales de sangre caliente.

20. Los nicotinas preparados por el procedimiento de la presente invención reaccionan con hidrazinas disustituídas asimétricas para proveer sales de ácido nicotínico de fórmula general,



5. en la que R tiene el significado indicado más arriba, y R₃, R₄ y R₅ son alquilo inferior o arilo y R₃ y R₄ tomados juntos con el nitrógeno son pirrolidino, piperidino, morfolino, 4-alquil inferior piperazino, 4-(ϕ -hidroxi-alquilo inferior)piperazino, o hidroxipiperidino.

10. El tratamiento de 4-(α,β,α -trifluor-*m*-toluidino)-nicotinato de metilo (IX) con dimetilhidrazina asimétrica usando un exceso de la hidrazina como disolvente, o en presencia de un disolvente inerte, produce la sal de hidrazinio (X).



15. De manera similar, por el procedimiento anteriormente descrito, la reacción de los diversos nicotinatos 4-sustituídos de la Lista A con la hidrazina sustituida asimétrica de la Lista B produce los derivados de hidrazinio deseados indicados en la lista C:



A

4-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metiilo.

4-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metiilo.

4-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de butiilo.

4-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metiilo.

4-(p-cloro-alfa, alfa, alfa-tri-fluor-m-toluidino)-nicotinato de metiilo.

4-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metiilo.

4-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metiilo.

4-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metiilo.

B

Difenilhidrazina asimétrica.

1-metil-1-fenilhidrazina.

1-aminopirrolidina.

1-aminopirrolidina.

1-aminopirrolidina.

1-amino-4-metilpiperacina.

1-amino-3-hidroxi-piperidina.

1-amino-4-(beta-hidroxi-etil)-pi-perazina.

C

4-(alfa, alfa, alfa-tri-fluor-m-toluidino)-nicotinato de 1-metil-1,1-difenil-hidrazinio.

4-(alfa, alfa, alfa-tri-fluor-m-toluidino)-nicotinato de 1,1-dimetil-1-fenilhidrazinio.

4-(alfa, alfa, alfa-tri-fluor-m-toluidino)-nicotinato de 1-amino-1-butil-pirrolidinio.

4-(alfa, alfa, alfa-m-toluidino)-nicotinato de 1-amino-1-metilpiperidinio.

4-(p-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidino)-nicotinato de 1-amino-1-metilmorfolinio.

4-(alfa, alfa, alfa-tri-fluor-m-toluidino)-nicotinato de 1-amino-1,1-dimetilpiperazino.

4-(alfa, alfa, alfa-tri-fluor-m-toluidino)-nicotinato de 1-amino-3-hidroxi-1-metilpiperidinio.

4-(alfa, alfa, alfa-tri-fluor-m-toluidino)-nicotinato de 1-amino-4-(beta-hidroxi-etil)-1-metilpiperizinio.

Los compuestos se preparan de acuerdo con el método descrito en la solicitud de patente anteriormente mencionada.

Los siguientes Ejemplos ilustran

5. la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de N-metil-4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-



nicotinamida.

- Una solución de 300 g de 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metilo y 300 mg de metóxido de sodio y 1 ml de metilformamida se calienta a 95°C durante 18 horas. Luego de enfriar y diluir con agua, la mezcla de reacción se extrae con éter y la solución etérica se lava con agua, se seca y se evapora para dar 300 mg de cristales de un blanco destefido, con un punto de fusión de 140-144°C.
5. El producto se cristaliza en acetona-hexano para dar N-metil-4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-nicotinamida como cristales blancos, con un punto de fusión de 144-146°C.
- 10.

EJEMPLO 2

15. Preparación de 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-nicotinato de 1,1,1-trimetil-hidrazinio.

- Una solución de 2,2 g de 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-nicotinato de metilo en 15 ml de dimetilhidrazina asimétrica se calienta a reflujo durante la noche. Luego de una evaporación del disolvente, el residuo se cristaliza en diclorometano-éter para dar 2,3 g de 3-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-nicotinato de 1,1,1-trimetilhidrazinio como agujas blancas, con un punto de fusión de 118-121°C.
- 20.

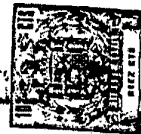
N O T A

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
- 30.

347 129

-6-

15



principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con fecha 14 de noviembre de 1.966, bajo el número Ser. No. 593.638, acogiéndose por 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 Certificado de Adición en España sobre: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 327.049, presentada el 23 de mayo de 1966, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO, caracterizándose por lo siguiente:

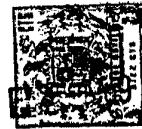
15. 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 327.049, presentada el 23 de mayo de 1.966, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO, caracterizadas porque para la preparación de N-metil-4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotinamida, se hace reaccionar 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de metilo con metóxido de sodio y metilformamida a una temperatura elevada.

20. 2ª.- Mejoras, según la reivindicación 1, caracterizadas porque para la preparación de 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)-nicotinato de 1,1,1-trimetilhidrazinio, se hace reaccionar 4-(α, α, α -trifluor-m-toluidino)nicotinato de metilo con dimetilhidrazina.

30. 3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 327.049, presentada

347-129

15



el 23 de mayo de 1.966, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas

5. a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 ENE 1969

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

GÓMEZ ACEBO Y MODEY

Firmado: F. Hernández Rula