

ANULADO P.- 43.924

376254 6425/69 AJA
PROHIBIDA LA CONSULTA
Y LA EXPEDICION DE
COPIAS Y CERTIFICACIONES

Memoria descriptiva **376254**



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de FISON'S LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en Harvest House, Felixstowe, Suffolk, Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-AMINO-5-NITROPIRIDINA, 2-AMINO-3-NITRO-5-CLOROPIRIDINA O 2-AMINO-3-NITRO-5-BROMOPIRIDINA"

(Clase Internacional C07d)

13.2.70.

19 FEB



La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la nitración de ciertas aminopiridinas.

5 En la nitración convencional de aminopiridinas, empleando ácido sulfúrico como medio de nitración, sólo es posible obtener rendimientos moderados de los derivados nitrados deseados.

10 Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que puede llevarse a cabo de modo efectivo la nitración de 2-aminopiridina o 2-amino-5-cloro (ó bromo)-piridina, produciendo los derivados nitrados con mejores rendimientos, empleando un medio de nitración diferente. La nitración puede ser efectuada con un agente de nitración, por ej. NO_2H , o por intercambio de un grupo nitrato en la molécula.

15 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-amino-5-nitropiridina, 2-amino-3-nitro-5-cloropiridina o 2-amino-3-nitro-5-bromopiridina, procedimiento que comprende nitrar respectivamente 2-aminopiridina o una sal de la misma, 2-amino-5-cloropiridina o una sal de la misma, o 2-amino-5-bromopiridina o una sal de la misma, en un medio líquido de nitración que comprende trióxido de azufre, agua, y al menos un compuesto de boro seleccionado del grupo
20 que consta de ácido bórico y óxido bórico, en una relación empírica de 1 mol de compuesto de boro (calculado en forma de B_2O_3) a 6-12 moles de trióxido de azufre y a 2-10 moles de agua, para formar una sal del compuesto deseado, y convertir esta sal en el compuesto deseado.

30
13.2.70.

Los derivados nitrados son útiles, por ejem-

19 FEB 1954

plo, como compuestos intermedios. Así, los productos nitrados en posición 3- pueden ser reducidos al grupo NO₂, y después ser cerrado en anillo, para formar útiles imidazopiridinas.

5 Los componentes del medio de nitración especificados anteriormente pueden no estar presentes como tales en el medio de nitración, pero es conveniente considerarlos así con el fin de definir el medio. El medio tiene la constitución que se obtiene mezclando los componentes
10 especificados en las proporciones especificadas. Así pues, pueden proporcionarse un mol de trióxido de azufre y un mol de agua empleando un mol de SO₄H₂ (es decir, ácido sulfúrico del 100%).

15 El medio de nitración ha de ser líquido. El medio de la presente invención puede solidificar por reposo.

Los materiales de partida son solubles en el medio de nitración, pero puede haber presente otro disolvente más; no obstante, éste no es lo preferido. Estos disolventes adicionales pueden seleccionarse del grupo que
20 consta de ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, sulfolano y acetonitrilo. El medio de nitración preferido para emplear en la presente invención comprende 4 a 6 moles de ácido sulfúrico (que de este modo proporciona 4-6 moles
25 de agua y 4-6 moles de trióxido de azufre), 1 mol de compuesto de boro (calculado como B₂O₃), y 4-6 moles adicionales de trióxido de azufre.

30 El material de partida de piridina sustituida puede ser añadido en la proporción de 0,5-2 moles (preferiblemente alrededor de 1 mol) por mol de compuesto de boro.
13.2.70.

10 FEB 1971



ro (calculado en forma de B_2O_3). Pueden emplearse proporciones inferiores y superiores del material de partida de piridina sustituida, pero este procedimiento no es económico en general. La piridina sustituida puede estar en

5 forma de una sal de la misma, sales de las que se prefiere el nitrato (y en este caso no es esencial un agente aparte de nitración). No obstante, esta sal no se emplea usualmente. El compuesto de boro puede ser proporcionado por medio de una reacción in situ de un borato inorgánico,

10 por ej. un borato de metal alcalino o un borato de metal alcalinotérreo. No obstante, este sistema no se prefiere. Si se suministra ácido nítrico por reacción in situ de un nitrato inorgánico con el medio de reacción, las proporciones molares definidas anteriormente son las posteriores a la conversión en ácido nítrico. Lo mismo se aplica

15 al caso de que el compuesto de boro se suministre inicialmente en forma de un borato inorgánico. Puede añadirse cualquier cantidad de ácido nítrico o nitrato inorgánico durante la adición del compuesto de piridina, o después

20 de la misma, o en porciones alternando con esta adición, y puede ser añadido en forma de disolución en ácido sulfúrico, que puede contener o no compuesto de boro disuelto. Preferiblemente, el compuesto de piridina se añade con anterioridad al agente de nitración.

25 El medio de nitración puede ser preparado simplemente mezclando los componentes, por ejemplo añadiendo el compuesto o compuestos de boro y óleum a ácido sulfúrico que tiene una concentración inicial de, por ejemplo, 98-100%, con enfriamiento si es necesario. El medio de

30 nitración puede ser preparado también convenientemente em

13.2.70.

376254



pleando una valoración conductimétrica. Como la valoración de ácido sulfúrico en óleum da un valor conductimétrico mínimo para la composición correspondiente a SO_4H_2 del 100%; la valoración de ácido u óxido bórico en ácido sulfúrico da un valor mínimo para la composición que corresponde a $\text{B}(\text{SO}_4\text{H})_4\text{H}_3\text{O}^+$; la valoración de ácido nítrico en ácido sulfúrico da un punto de inflexión en los valores para la composición correspondiente a $\text{SO}_4\text{H}^-\text{NO}_2^+$, y los ácidos nítrico y bórico equimolares valorados en ácido sulfúrico dan un valor mínimo para la composición correspondiente a $\text{NO}_2^+ + \text{B}(\text{SO}_4\text{H})_4^-$, las disoluciones de componentes pueden normalizarse fácilmente y después puede prepararse fácilmente, a partir de las mismas, el medio óptimo de reacción.

Usualmente, la reacción es efectuada a desde -5°C a $+100^\circ\text{C}$, y preferiblemente desde $+5^\circ\text{C}$ a $+35^\circ\text{C}$, siendo usualmente el tiempo de reacción del orden de 3-24 horas. El producto puede ser aislado de cualquier manera convencional, y preferiblemente por inmersión o vertido en agua de hielo y separación de la sal por filtración. Alternativamente, la disolución de reacción puede ser enfriada y el producto separado por filtración en forma de su sal. Este producto de sal puede ser hidrolizado por agua o un álcali acuoso para dejar en libertad el compuesto libre.

La invención es ilustrada por medio de los Ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

19,5 ml. de óleum (65% de SO_3) fueron mezclados con 80 ml. de ácido sulfúrico del 100%, y en la mez-

30
13.2.70.

19 FEB



cla se disolvieron 6,2 g. de ácido bórico, con enfriamiento.

5 50 ml. de este medio de nitración fueron enfriados a 20°C y se le añadieron 5,0 g. de nitrato de 2-amino-5-cloropiridinio, con enfriamiento y agitación durante 1 hora. La disolución fue calentada después a 30°C, y se dejó reposar durante 1 hora. Después, la disolución fue vertida sobre hielo, neutralizada con NaOH acuoso, filtrada, y el producto fue secado por aire. El producto era 2-amino-5-cloro-3-nitropiridina, y el rendimiento del 74% (3,6 g. de 93% de pureza).

Ejemplo 2

15 50 ml. de óleum (65% de SO₂) fueron mezclados con 25 ml. de ácido sulfúrico del 100%, y en la mezcla se disolvieron 24,7 g. de ácido bórico (0,4 moles), con enfriamiento. En esta disolución se disolvieron, con enfriamiento, 12,8 g. de 2-amino-5-cloropiridina (0,1 moles), y la disolución fue enfriada después a 13°C. Después se añadió a la disolución, durante 10 minutos y con enfriamiento simultáneo con hielo, una mezcla de 4,4 ml. de ácido nítrico (0,1 moles), 4,1 ml. de ácido sulfúrico, y 0,1 ml. de óleum. La disolución fue agitada a 5-10°C durante 2 horas, y después calentada y dejada reposar a 20°C durante 3 horas. La mezcla fue sumergida o vertida en hielo, neutralizada parcialmente con NaOH acuoso, y filtrada. Se obtuvo 2-amino-5-cloro-3-nitropiridina con un rendimiento del 83% (14,9 g. de pureza del 96%).

Ejemplo 3

30 Fue disuelto ácido bórico (24,8 g.) en ácido sulfúrico del 100% (34,7 ml.) por calentamiento suave. La

13.2.70.

19 FEB



mezcla obtenida fue enfriada y se añadieron cuidadosamen-
te 49,5 ml. de óleum del 65%. Todavía durante el enfriamien
to se añadió 2-aminopiridina (14,1 g.). Después se añadie
ron a 0-5°C 15 ml. de una mezcla que constaba de 4,38 ml.
5 de ácido nítrico fumante, óleum del 65% suficiente para
absorber el agua del nítrico, y el ácido sulfúrico del
100% restante, y la mezcla resultante fue agitada a la
temperatura indicada durante 2 horas. Después se dejó que
se calentase hasta la temperatura ambiente (17-20°C), y
10 después fue agitada durante 64 horas (aunque la reacción
era casi completa con certeza en un intervalo de no más
de 12 horas). La mezcla fue vertida después sobre 300 g.
de hielo triturado, fue agitada y filtrada. El líquido de
filtración fue neutralizado justamente con NaOH 10N, y el
15 precipitado amarillo formado fue separado por filtración
y lavado bien con agua. Las aguas madres neutralizadas
fueron sometidas a extracción continua con éter para ob-
tener una recolección adicional de producto. Los rendimien
tos totales fueron 10,7% de 3-nitro-2-aminopiridina y
20 84,8% de 5-nitro-2-aminopiridina, determinados por análi-
sis cuantitativo de cromatografía de capa delgada.

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 6 de Febrero de 1.969, ba-
jo el número 6425/69, se acoge a los beneficios del artí
25 culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

13.2.70.

376254



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 siguientes:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de
2-amino-5-nitropiridina, 2-amino-3-nitro-5-cloropiridina
o 2-amino-3-nitro-5-bromopiridina, por nitración, respectivamente, de 2-aminopiridina o una sal de la misma, 2-amino-5-cloropiridina o una sal de la misma, o 2-amino-5-bromopiridina o una sal de la misma, en un medio de nitración
10 líquido que incluye trióxido de azufre y agua, para formar una sal del compuesto deseado y conversión de esta sal al compuesto deseado, caracterizado porque se usa como medio de nitración un medio que comprende trióxido de azufre,
15 agua y al menos un compuesto de boro seleccionado del grupo que consiste en ácido bórico y óxido bórico en una proporción empírica de 1 mol de compuesto de boro (calculado como B_2O_3) a 6-12 moles de trióxido de azufre a 2-10 moles de agua.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa un medio de nitración que comprende el compuesto de boro, trióxido de azufre y agua en una relación empírica de 1 mole de compuesto de boro (calculado como B_2O_3) a 8-12 moles de trióxido de azufre a 4-6 moles de agua.

25 3.- Un procedimiento para la preparación de

13.2.70.

19 FEB 1970



2-amino-5-nitropiridina, 2-amino-3-nitro-5-cloropiridina
o 2-amino-3-nitro-5-bromopiridina.

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

5 Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 19 FEB. 1970.
P. A.

Alberio de Lizasoain
Por Poder
[Handwritten Signature]

G.D.S.
13.2.70.

376254