



F.C. 10-6-75

Int. Cl.²: C07D

416262

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BETA-NICOTINIL-P-CLOROXI-ALFA-ISOBUTIRATO", a favor de la firma italiana ISTITUTO CHEMIOTERAPICO ITALIANO S.p.A., residente en Via Crocefisso 12, MILAN (Italia)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación de betanicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato que es un producto farmacéutico empleado usualmente en su forma de clorhidrato.

5. A continuación se describen los cuatro métodos de preparar el citado producto.
- (A) Reacción del cloruro del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico con beta-piridil-carbinol;
- (B) reacción de p-clorofenato de un metal alcalino con un alfa-haloisobutirato de beta-piridil-carbinol;
10. (C) reacción de una sal del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico con una beta-halometilen-piridina;



416262

(D) esterificación directa del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico con beta-piridil-carbinol en presencia de catalizadores.

5. Las deficiencias de los métodos (A) y (B) residen en que el beta-piridil-carbinol no es fácilmente adquirible en el mercado y no es fácilmente preparable. Además, el cloruro empleado por el método (A) no es fácilmente adquirible, mientras que el método (B) sufre de rendimientos insatisfactorios.

10. El alfa-haloisobutirato empleado por el método (B) es difícilmente adquirible en una escala comercial. El método (C) se basa en el uso de beta-halometilpiridil que es más bien engorrosa de sintetizar.

15. La invención se basa en el reconocimiento de que el beta-nicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato puede obtenerse fácilmente a una escala comercial partiendo de materias en bruto primarias adquiribles económicamente en el mercado, tal como anilina, beta-picolilamina, ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico y otros materiales de un carácter secundario, de costo despreciables (nitrito sódico, ácido clorhídrico, etc.). El uso de los citados materiales conduce a un rendimiento satisfactorio y las cantidades no reaccionadas de las materias en bruto primarias indicadas anteriormente pueden recuperarse en forma substancial; más particularmente, la última reacción en el procedimiento de acuerdo con la invención reestablece la anilina.

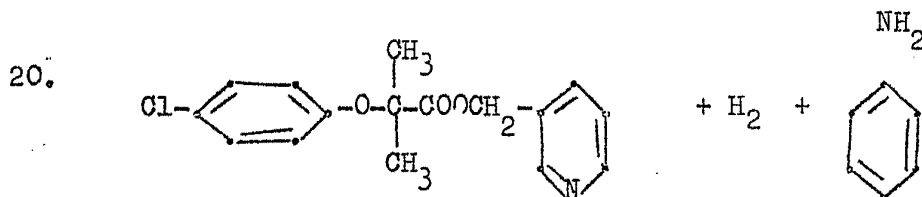
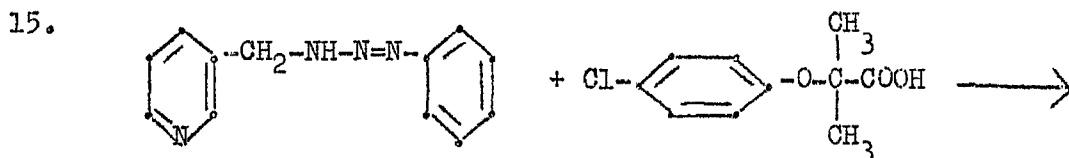
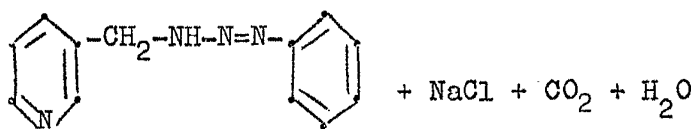
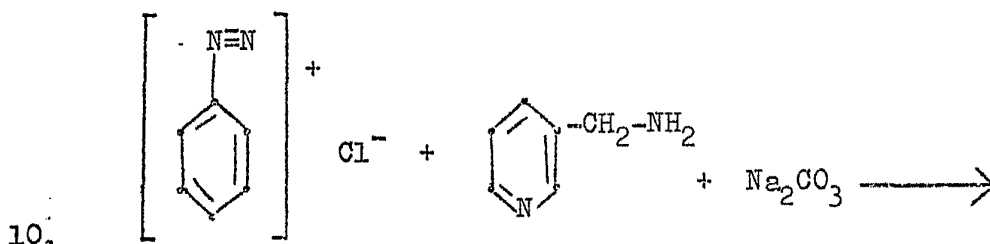
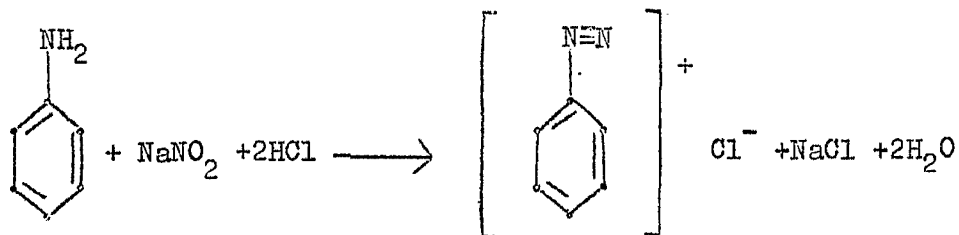
20.

25.

Las reacciones proceden como sigue:



416262



El procedimiento de la invención se distingue por las etapas siguientes:

25. (a) Disociar anilina con nitrito de sodio en pre-



= 4 =

416262

sencia de ácido clorhídrico acuoso a $0+8^{\circ}\text{C}$ para obtener cloruro de fenil-diazonio;

5. (b) reacción de cloruro de fenil-diazonio con beta-picolilamina en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico en un medio de reacción acuoso que contiene un disolvente orgánico inmiscible en agua a una temperatura de -5°C a $+20^{\circ}\text{C}$ para obtener 1-fenil-3(beta-metilenpiridil)triazeno en su forma disuelta en el citado disolvente orgánico.

10. (c) reacción de la solución orgánica del triazeno obtenido como anteriormente con ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico para obtener beta-nicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato.

15. En la etapa (a) la relación anilina/nitrito es de preferencia una relación estequiométrica por lo que la reacción es prácticamente cuantitativa.

20. Es tolerable un exceso de nitrilo de hasta el 10% de la relación estequiométrica; bajo estas circunstancias el exceso de ácido nitroso presente destruiría una reacción completa, tal como por adición de urea. El exceso de anilina debe evitarse en cualquier caso ya que puede dar lugar a complicaciones en el progreso del procedimiento.

25. Aún en la etapa (a) el esquema de reacción referido anteriormente muestra que, teóricamente, deben emplearse dos moles de ácido clorhídrico por cada mol de anilina.

Sin embargo, el procedimiento se realiza de preferencia en presencia de un ligero exceso de ácido clor-



416262

5. hídrico con objeto de evitar reacciones secundarias. En la práctica actual pueden tolerarse hasta cuatro moles de ácido clorhídrico para un mol. de anilina, es decir dos veces la relación estequiométrica; cantidades más elevadas implicarían un consumo inútil de carbonato de sodio (u otro aceptor de ácido clorhídrico) en la etapa siguiente y espumación indeseable.

10. La temperatura preferida en la reacción (a) es 5-8°C. De preferencia, la mezcla de reacción de la etapa (a) se utiliza como tal en la etapa (b). Esta última se realiza de preferencia a la temperatura de 10-12°C. En la práctica actual se prepara separadamente una mezcla orgánica acuosa, que comprende beta-picolil-amina, el aceptor de ácido clorhídrico, agua, y el disolvente orgánico inmiscible en agua; la mezcla de la etapa (a) se vierte gradualmente en la mezcla orgánica acuosa citada mientras se agita vigorosamente. Bajo estas condiciones se absorbe el triazeno que se forma mediante el disolvente orgánico. La reacción se completa prácticamente cuando no se desprende más anhídrido carbónico.

20. La etapa (b) se emplea de preferencia un mol de picolilamina por cada mol de anilina empleada en la etapa (a); cantidades superiores no son ni necesarias ni aconsejables.

25. En calidad de disolvente orgánico inmiscible en agua se puede emplear éter sulfúrico, cloroformo, benceno, 1,2-dicloroetano o acetato de etilo.

En calidad de aceptor de ácido clorhídrico es aconsejable el carbonato de sodio. Si se desca se puede em-



416262

- plear bicarbonato de sodio; sin embargo, esto implica el riesgo de espumación intensa. Debe observarse que la mezcla de reacción de la etapa (a) es ácida, de forma que el cloruro de fenil-diazonio contenido en ella es estable satisfactoriamente. Sin embargo, es aconsejable en cualquier caso evitar mantener la mezcla en reposo durante un tiempo prolongado. Más bien se debe emplear en la etapa (b) directamente al completarse la reacción de la etapa (a) la cual es prácticamente instantánea.
- 5.
10. La mezcla de reacción de la etapa (b) comprende dos fases líquidas, siendo la fase útil la orgánica que contiene el triazeno disuelto en el disolvente orgánico empleado. Una vez esta fase se ha separado, se reacciona en la etapa (c) con una solución de ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico en el mismo disolvente orgánico, tal como éter sulfúrico. Se emplea de preferencia un mol de ácido para cada mol de anilina utilizada en la etapa (a), que implica un ligero exceso de ácido sobre el triazeno; un exceso superior es inútil. La temperatura de reacción es de preferencia de 10°C a 25°C; a temperaturas por debajo de 10°C, la reacción es lenta, a temperaturas que exceden de 25°C. se implica el riesgo de formación de productos secundarios. La reacción se completa cuando no se desprende más nitrógeno gaseoso.
- 15.
- 20.
25. Al evaporar el disolvente de la mezcla de reacción de la etapa (c) se obtiene un residuo oleoso. Al verter este residuo en agua, se disuelven en agua anilina, beta-picolilamina no reaccionada y trazas de beta-piridil-car-

416262

= 7 =



bínel, el ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico no reaccionado y el beta-nicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato precipitado en forma sólida se pueden separar luego por filtración.

5. El precipitado se lava luego con una solución acuosa de bicarbonato de sodio para eliminar el ácido, obteniendo con ello el producto final que puede tratarse subsiguientemente con ácido clorhídrico para obtener el clorhidrato.
10. Anilina y, de preferencia, asimismo beta-piccolilamina no reaccionada se recuperan del filtrado acuoso mediante un procedimiento que comprende esencialmente las etapas de acidificar el filtrado con ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 4; concentrar la solución de ácido;
15. saturar la solución concentrada con carbonato de potasio; extraer la solución con un disolvente orgánico volátil; evaporar el disolvente y recuperar ambas aminas por destilación.

EJEMPLO:

20. 93,13 g (1 mol) de anilina se diazoan a 5°-8°C en presencia de 3 moles de ácido clorhídrico acuoso al 18% por medio de 69 g (1 mol) de nitrito de sodio disueltos en 35 cc de agua.

25. La solución de cloruro de fenil-diazonio resultante se instila mientras se agita vigorosamente, a 10-12°C en una mezcla formada por 108,15 g (1 mol) de beta-piccolilamina, 106 g (1 mol) de carbonato de sodio, en 500 cc de agua y 3.000 cc de éter sulfúrico. Después de 90 minutos se separa la capa etérea; la fase acuosa se extrae

416262



5. con 1.000 cc de éter. Los dos extractos etéreos se juntan y adicionan a una solución de 214,5 g (1 mol.) de ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico en 500 cc de éter. La mezcla se calienta a 25°C durante 2 horas. Cuando no se desprende más nitrógeno se evapora el éter y el residuo oleoso se vierte mientras se agita en 2.700 cc de agua; al filtrar se recogen un precipitado (I) y un filtrado (II).

10. El precipitado (I) se lava con 500 cc de solución de bicarbonato de sodio acuosa al 10% para obtener un residuo sólido (III) y una lejía (IV). Al acidular la lejía (IV) con ácido clorhídrico 1N, hasta un pH de aproximadamente 3, precipita el ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico que, al filtrar y secar, pesa 43 g y pueden reutilizarse en la etapa (c) del procedimiento de acuerdo con la invención. El residuo sólido (III) se seca en vacío

15. a 40°C; se obtienen 200 g de beta-nicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato crudo, de punto de fusión 51-56°C. Este producto se disuelve en 300 cc de benceno anhidro y la solución resultante se mezcla con 26 g de ácido clorhídrico gaseoso. Precipita clorhidrato de beta-nicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato y se separa por filtración y se lava con éter sulfúrico, con lo que se obtienen 212,7 g de producto puro, de punto de fusión 132-133°C. El rendimiento calculado sobre la beta-picolilamina reaccionada asciende a 69% de la teoría.

20. El filtrado (II) se acidula a pH=4 con ácido clorhídrico 5N. La solución ácida se evapora hasta un volumen de aproximadamente 500cc y bajo saturación con carbonato de potasio (aproximadamente 300 g) se extrae tres

416262 = 9 =



veces con 250 cc de cloroformo cada vez. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan subsiguientemente.

5. El residuo líquido de la evaporación se destila en vacío. A una temperatura de 77-78°C y a 15 mm de columna de mercurio se destilan 79 g de anilina. Subsiguientemente, a 104-107°C y 14 mm de columna de mercurio se destilan 10,5 g de beta-picolilamina.

= . =

N O T A

10. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 68.108-A/73 del 18 de Abril de 1973.

15. 1. Procedimiento para preparar beta-nicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato, caracterizado por comprender las etapas de:

(a) diazoar anilina con nitrito de sodio en presencia de ácido clorhídrico acuoso a 0°-8°C para obtener cloruro de fenil-diazonio;

20. (b) hacer reaccionar el cloruro de fenil-diazonio resultante de la etapa (a) con beta-picolilamina en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico en un medio de reacción acuoso que contiene un disolventes orgánico inmiscible en agua, a una temperatura de -5°C a +20°C para obtener 1-fenil-3--(beta-metilenpiridil)-triaceno en su forma disuelta en el

25. citado disolvente orgánico;

25.

B



416262

5. (c) hacer reaccionar la solución orgánica resultante del triaceno con ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico para obtener beta-nicotinil-p-clorofenoxi-alfa-isobutirato; procediéndose finalmente a una ulterior etapa de recuperación de la anilina excedente de la reacción.

10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse nitrito sódico en exceso, no excediendo el citado exceso el 10% de la relación estequiométrica; y por emplearse un mol de anilina, por más de dos moles, pero no por encima de 4 moles, de ácido clorhídrico; conduciéndose la diazoación preferentemente a temperaturas comprendidas entre 5 y 8°C.

15. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa de reacción (b) se realiza de preferencia a 10-12°C, dispersando la masa de reacción de la etapa (a) en una mezcla que comprende beta-picolilamina, aceptor de ácido clorhídrico, agua y el citado disolvente orgánico inmisible en agua, seleccionado entre éter sulfúrico, cloroformo, benceno, 1,2-dicloroetano o acetato de etilo.

20. 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el aceptor de ácido clorhídrico es carbonato o bicarbonato de sodio.

25. 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que en la etapa (b) se emplea sustancialmente un mol de beta-picolilamina por cada mol de anilina empleado en la etapa (a).

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el

Pa

416262

= 11 =



que la etapa (c) emplea sustancialmente un mol de ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico por cada mol de anilina reaccionado en la etapa (a), conduciéndose la reacción preferentemente a 10-25°C.

5. 7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico se evapora de la mezcla de reacción de la etapa (c), el residuo aceitoso es recogido con agua proporcionando con ello una fase acuosa y un precipitado sólido, y el precipitado se lava con bicarbonato de sodio acuoso, recuperándose de dichas aguas de lavado el ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico por acidulación con ácido clorhídrico.
- 10.

15. 8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la recuperación de anilina se efectúa mediante las etapas de: acidular la fase acuosa con ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 4; concentrar la solución acídica; saturar la solución concentrada con carbonato de potasio; extraer la solución con un disolvente orgánico volátil; evaporar el disolvente y recuperar anilina y beta-picolilamina mediante destilación.
- 20.

9. Procedimiento para preparar beta-nicotinil-p-cloroxi-alfa-isobutirato.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 Junio 1973

P. a. JAIME ISERN

P. P.

Firmado JOSE L. MORA

**POOR
QUALITY**