



416847

A1 416.847 760301 C 07 D 21/380

416847

Int. Cl.²: C07D//A61K

F.E. 25-6-75

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de LABORATORIOS HERMES, S.A.

de nacionalidad española

residente en Barcelona, Plaza Duque de Medinaceli, 4

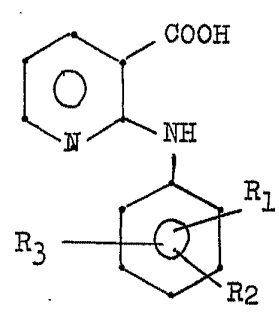
por:

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de derivados del ácido nicotínico, de fórmula general

5.



10. donde R₁, R₂ y R₃ pueden ser grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo u otro análogo, o

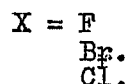
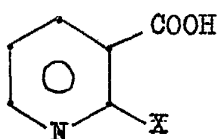
416847



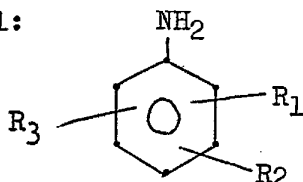
- 2 -

también grupos halcalquilo, tal como el trifluorometil, o también halógenos como el fluor, cloro o bromo. También pueden ser R_1 , R_2 , o R_3 hidrógeno o un grupo alcoxilo inferior, como metóxido, etóxido o metilendioxilo o bien un grupo carboxilo. Los radicales R_1 , R_2 o R_3 pueden ocupar una cualquiera de las cinco posiciones libres del anillo bencénico. Estos compuestos no han sido descritos hasta la fecha, por lo que deben considerarse como compuestos químicos nuevos en los que se han encontrado notables propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

10. El procedimiento de síntesis consiste en hacer reaccionar un mol de un ácido 2-halonicotínico de fórmula:



15. con un mol de la anilina correspondiente de fórmula general:



20. pudiendo tener los sustituyentes R_1 , R_2 o R_3 los mismos valores antes explicados.

La reacción puede efectuarse en el seno de un disolvente inerte, tal como alcohol anhidro, dimetilformamida u otro análogo o empleando, a modo de disolvente, un exceso de la misma anilina reaccionante.

25. Como aceptor del ácido clorhídrico formado en la reacción pueden emplearse bases minerales, tales como carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, óxido cálcico o magnesio o bases orgánicas, tales como amina terciaria, tal como trietilamina, piridina, etilmorfolina u otra de parecidas características.
30. También puede emplearse, como aceptor, un exceso de la misma anili-



na, especialmente si ésta se emplea también como disolvente.

Aunque la reacción puede hacerse sin catalizador alguno, el empleo de un catalizador adecuado permite efectuar la reacción en condiciones más suaves y en menor tiempo. Catalizan la reacción, entre otros, el cobre metálico, las sales de cobre y el yoduro potásico.

5.

La temperatura a la que se efectúan la reacción varía con los restantes factores, tales como el disolvente y catalizador, pero generalmente puede efectuarse entre 80 y 180°.

10.

El procedimiento expuesto se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, que, en modo laguno, pueden considerarse como de carácter limitativo respecto a la protección legal que se solicita.

Ejemplo 1º: Acido 2-(3', 4' - metilendioxifenilamino) piridin-3-carboxílico.

15.

Se mezclan íntimamente 5,00 g. de ácido cloronicotínico y 8,7 g. de 3,4 metilendioxianilina y la mezcla se calienta con agitación enérgica y bajo atmósfera de nitrógeno a 160° durante 1 hr. La masa resultante se disuelve en sosa 2N y se extrae repetidamente con benceno. La fase acuosa se acidula y el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 7,4 g. de ácido 2 (3',4' metilendioxianilino) nicotínico, que, recristalizado en alcohol agua, funde a 204-206°.

20.

Analisis elemental

25.

Calculado para $C_{13}O_4N_2H_{10}$

C 60.70 H 3.92 N 10.89

Hallado C 60.78 H 3.92 N 10.72

Espectro I.R. (5 cm^{-1}): 1650 (C=O ácido), 1610, 1560, 1500, 1220, 1040, 760.

30.

Ejemplo 2º : Acido 2-fenilamino-piridin-3-carboxílico.

- 4 416847



Se mezclan intimamente 5,00 gr. de ácido cloronicotínico y 11 gr. de anilina se sigue el procedimiento del ejemplo 1º.

Rto. 6,3 gr. p. f. 151-153º

Analisis elemental

5. Calculado para $C_{12} N_2 O_2 H_{10}$

Calculado C 67.28 H 4.70 N 13.07

Hallado C 67.50 H 5.01 N 13.03

Espectro I.R. : 3330, 1670, 1605, 1575, 1530, 1430, 1240, 1140, 750, 770.

10. Ejemplo 3º : Acido 2- (2' , 6' dimetilfenilamino) -3- piridin carboxílico.

Según el método del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 gr. (0,032 mols) de ác. cloronicotínico y 10,2 grs. de 2,6 dimetilani-
nilina. Rto. 8 grs. p. f. 266-267º.

15. Analisis elemental

Calculado para $C_{14} O_2 N_2 H_{14}$

Calculado C 69.42 H 5.79 N 11.57

Hallado C 69.40 H. 6.00 N 11.70

Espectro I.R. (5 cm^{-1}) : 1680 (C=O ácido), 1640, 1550, 1500
1240, 920, 770, 600, 555.

20. Ejemplo 4º : Acido 2 - (3' , 4' dimetilfenilamino) -3-
piridin carboxílico.

Según el método del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. (0,032 mols) de ác. cloronicotínico y 12 grs. de 3,4 dimetilani-
lina.

25. Rto. 7,3 grs. p.f. 162-163º.

Analisis elemental

Calculado para $C_{14} N_2 O_2 H_{14}$

Calculado C 69.42 H 5.79 N 11.57

30. Hallado C 69.55% H 5.89% N 11.39%



Espectro I.R. : 3320, 1680, 1620, 1430, 1230, 1140, 765.

Ejemplo 5º : Acido 2-(2', 4' dimetilamino)-piridin-3-carboxílico.

5. Según el método del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 gr. de ácido cloronicotínico y 10 grs. de 2,4 dimetil-anilina.

Rto. 8,1 grs. p. f. 227-228º

Análisis elemental

	Calculado para	C ₁₄ O ₂ N ₂ H ₁₄		
	Calculado	C 69.42	H 5.79	N 11.57
10.	Hallado	C 69.52	H.5.86	N 11.37

Espectro I.R. : 3250, 1670, 1600, 1580, 1500, 1240, 1145, 800, 770, 570.

Ejemplo 6º : Acido 2-(2',5' dimetilfenilamino)-piridin-3-carboxílico.

15. Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. de ácido cloronicotínico con 10 grs. de 2,5 dimetil-anilina.

Rto. 8,0 grs. p. f. 235-237º

Análisis elemental

	Calculado para	C ₁₄ O ₂ N ₂ H ₁₄		
	Calculado	C 69.42	H 5.79	N 11.57
20.	Hallado	C 69.30	H 5.83	N 11.50

Espectro I.R. : 2910, 1630, 1550, 1220, 770

25. Ejemplo 7º : Acido 2-(3', 5' dimetilfenilamino)-piridin-3-carboxílico.

Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. de ác. cloronicotínico con 10 grs. de 3,5 dimetil-anilina.

Rto. 8,0 grs. p.f. 235-237º

30. Análisis elemental

416847

- 6 -



Calculado para $C_{14} O_2 N_2 H_{14}$
 Calculado C 69,42 H 5,79 N 11.57
 Hallado C 69.70 H 5.99 N 11.32
 Espectro I.R. : 1660, 1560, 1330, 1220, 1170, 1130, 800

5. Ejemplo 8º : Acido 2-(2' -etilfenilamino)- piridin- 3-
 -carboxílico.

Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccio-
 nar 5 grs. de ác. cloronicotínico con 10 gr. de O-etilanilina.
 Rto. 8,1 grs. p.f. 198-199º.

10. Analisis elemental

Calculado para $C_{14} O_2 N_2 H_{14}$
 Calculado C 69.42 H 5.79 N 11.57
 Hallado C 69.30 H. 5.93 N 11.51
 Espectro I.R. : 3110, 1680, 1630, 1610, 1590, 1500, 1480, 1240,
 1050, 910, 770, 750.

15. Ejemplo 9º : Acido 2-(4' etilfenilamino) -piridin- 3-
 -carboxílico.

Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccio-
 nar 5 grs. de ác. cloronicotínico con 10 grs. de p-etilanilina.

20. Rto. 8,2 grs. p. f. 217-218º

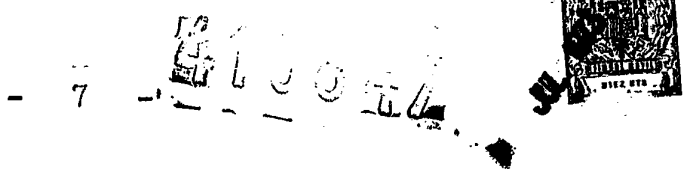
Analisis elemental

Calculado para $C_{14} O_2 N_2 H_{14}$
 Calculado C 69.42 H 5.79 N 11.57
 Hallado C 69.47 H 5.81 N 11.46
 Espectro I.R. : 3320, 1660, 1600, 1580, 1520, 1240, 1140, 800, 770.

25. Ejemplo 10º : Acido 2-(2'-isopropilfenilamino) - piridin
 -3-carboxílico.

Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccio-
 nar 5 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 9 grs. de o-isopropila-
 nilina.

30.



Rto. 7,6 grs. p. f. 165-167°

Análisis elemental

	Calculado para	$C_{15} N_2 O_2 H_{16}$		
	Calculado	C 70.31	H 6.25	N 10.94
5.	Hallado	C 70.08	H 6.03	N 10.91

Espectro I.R. : 3225, 2950, 1660, 1600, 1580, 1510, 1250, 1140, 810, 750.

Ejemplo 11º : Acido 2-(p isopropilfenilamino)-3-piridin carboxílico.

10. Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 8,2 grs. de p-isopropilanilina.

Rto. 5,4 grs. p.f. 234-236°.

Análisis elemental

	Calculado para	$C_{15} N_2 O_2 H_{16}$		
	Calculado	C 70.31	H 6.25	N 10.94
	Hallado	C 70.01	H 6.34	N 10.91

Espectro I. R. : 3300, 2940, 1600, 1510, 1420, 1410, 1250, 1130, 905, 820, 760.

20. U. V. $\lambda = 290\text{mm.}$ $\xi = 19.300$ $\lambda = 350$ $\xi = 4.120$

Ejemplo 12º : Acido 2-(p-n-butilfenilamino) - 3 - piridin carboxílico.

- Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 9,4 grs. de p-n-butilanilina.

25. Rto. 5 grs. p. f. 171-173°

Análisis elemental

	Calculado para	$C_{16} O_2 N_2 H_{18}$		
	Calculado	C 71.11	H 6.67	N 10.37
	Hallado	C 71.02	H 6.93	N 10.57

30. Espectro I. R. : 3310, 1660, 1650, 1610, 1520, 1260, 1130, 905,

416847



820, 765.

U. V. $\lambda = 291 \text{ mm}$ $\xi = 23.400$ $\lambda = 347 \text{ mm}$ $\xi = 4.400$

Ejemplo 13º : Acido 2(2' etil 6' metilfenilamino)-
-3-piridin carboxílico.

5. Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. de ácido 2 -cloronicotínico y 8,52 grs. de 2-etil-6-metilanilina. Rto. 5 grs. p. f. 255-256º.

análisis elemental

Calculado para $C_{15} O_2 N_2 H_{16}$

10.	Calculado	C 70.29	H 6.29	N 10.93
	Hallado	C 70.33	H 6.22	N 11.01

Ejemplo 14º : Acido 2 -(3'-cloro - 2' - metilfenilamino) -3- piridin carboxílico.

15. Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 3 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 6,5 grs. de 3-cloro - 2 - metilfenilina. Rto. 4 grs. p. f. 230-2º.

Análisis elemental

Calculado para $C_{13} O_2 N_2 H_{12} Cl$

	Calculado	C 59.21	H 4.58	N 10.62	Cl 13.44
20.	Hallado	C 59.08	H 4.27	N 10.33	Cl 13.52

Espectro I. R. : 3220, 1680, 1600, 1580, 1500, 1240, 1140, 815, 770.

Ejemplo 15º : Acido -2-(5' -Fluor - 2' -metilfenilamino) 3- piridin carboxílico.

25. Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 3 grs. de ácido 2-cloro-nicotínico con 9 grs. de 5-fluor-2-metilanilina. Rto. 7,6 grs. p. f. 218-220º.

Análisis elemental

Calculado para $C_{13} O_2 N_2 H_{11} F$

	Calculado	C 63.41	H 4.47	N 11.38
30.	Hallado	C 63.41	H 4.46	N 11.35



Espectro I. R. : 3320, 1670, 1620, 1580, 1430, 1240, 770

Ejemplo 16º : Acido 2-(2' - fluor - 5'-metilfenil-amino) piridin - 3 - carboxílico.

5. Según el mismo procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 3,15 grs. del ácido 2-cloronicotínico con 5,-grs. de 2-fluor-5-metil-anilina. Rto. 3 grs. p. f. 208-210º.

Analisis elemental

	Calculado para	C_{13}	O_2	N_2	H_{11}	F
	Calculado	C 63.41		H 4.47		N 11.38
10.	Hallado	C 63.31		H 4.51		N 11.74

Espectro I R. : 1670, 1620, 1420, 1260, 229, 770

U. V. (225, 12.200) (279, 18.800) (299, 19700) (337, 5.490)

Ejemplo 17º : Acido 2-(2'3' dicloro fenilamino)- piridin-3-carboxílico.

15. Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. del ácido 2-cloronicotínico con 10 grs. de 2,3 dicloro-anilina. Rto. 7,2 grs. p. f. 256-8º

Analisis elemental

	Calculado para	C_{12}	O_2	N_2	H_8	Cl_2
20.	Calculado	C 50.88		H 2.83		N 9.89 Cl
	Hallado	C 51.16		H 2.85		N 10.05 Cl 25.02

Espectro I. R. : 1680, 1600, 1420, 1240, 770

Ejemplo 18º : Acido 2-(2'6' diclorofenilamino) - piridin-3-carboxílico.

25. Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 5 grs. del ácido 2-cloronicotínico con 10,28 grs. de 2,6 dicloro-anilina. Rto. 3 grs. p. f. 266-7º.

Analisis elemental

	Calculado para	C_{12}	O_2	N_2	H_8	Cl_2
30.	Calculado	C 50.88		H 2.83		N 9.89 Cl
	Hallado	C 50.98		H 2.77		N 9.98 Cl 25.28

416847



Espectro I. R. : 1680, 1640, 1550, 1500, 780, 770.

Ejemplo 19^a : Acido 2 - (4' cloro - 3' trifluoro-metil-fenilamino) -piridin -3- carboxílico.

5. Según el procedimiento del ejemplo 1^a se hacen reaccionar 16,2 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 40 grs. de anilina. Rto. 24 grs. p.f. 211-2^a.

Análisis elemental

		Calculado para C ₁₃ O ₂ N ₂ H ₈ Cl F ₂					
	Calculado	C	49.21	H	2.52	N	8.83
10.	Hallado	C	49.13	H	2.41	N	8.93

Espectro I. R. : 1670, 1620, 1610, 1540, 1430, 1130.

U. V. (296 mm. 30.000)

Ejemplo 20^a : Acido 2-(2' cloro- 5' - trifluorometil-fenilamino) piridín - 3- carboxílico.

15. Según el procedimiento del ejemplo 1^a se hacen reaccionar 16 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 40 grs. de 2-cloro-5-trifluorometil-anilina. Rto. 18grs. p. f. 231-3^a.

Análisis elemental

		Calculado para C ₁₃ O ₂ N ₂ H ₈ Cl F ₂					
	Calculado	C	49.21	H	2.52	N	8.83
20.	Hallado	C	49.41	H	2.50	N	9.05

Espectro I. R. : 1680, 1610, 1420, 1330, 800, 770.

Ejemplo 21^a : Acido 2-(2'-cloro-5'-metoxifenilamino)-piridín -3- carboxílico.

25. Según el procedimiento del ejemplo 1^a se hacen reaccionar 16 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 40 grs. de 2-cloro-5-metoxianilina. Rto. 19gr.p. f. 192-193^a.

Análisis elemental

		Calculado para C ₁₃ O ₃ N ₂ H ₁₁ Cl.					
	Calculado	C	56.02	H	3.98	N	10.05 Cl 12.72
30.	Hallado	C	55.87	H	3.73	N	10.00 Cl 13.02

416847



Espectro I. R. : 1670, 1600, 1430. 1250, 1230, 770, 630.

Ejemplo 22º : Acido 2-(2' 6' - dicloro- 5' metoxi-fenilamino) - piridin -3- carboxílico.

- Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 16 grs. de ácido 2-cloronicotínico con 32 grs. de 2,6 - dicloro-5-metoxianilina. Rto. 15 grs. p. f. 249-250º.

Análisis elemental

	Calculado para	$C_{13} O_3 N_2 Cl_2 H_{10}$			
	Calculado	C 49.86	H 3.22	N 8.95	Cl. 22.64
10.	Hallado	C 50.02	H 3.53	N 9.02	Cl. 23.01

Ejemplo 23º : Acido 2-(4' hidroxycarbonilmetilamino) -3-piridin carboxílico.

- Según el procedimiento del ejemplo 1º se hacen reaccionar 2, grs. de ácido 2-cloronicotínico con 2,43 grs. de ácido p-amino benzoico. Tro. 2,56 grs. p. f. 272-3º.

Análisis elemental

	Calculado para	$C_{13} O_4 N_2 H_{10}$		
	Calculado	C 60.46	H 3.90	N 10.85
	Hallado	C 60.23	H 3.88	N 10.66

20. Espectro I. R. : 3400, 1680, 1600, 1420, 1250, 810.

- Serán independientes del objeto de la invención los dispositivos utilizados en el procedimiento, los tiempos, temperaturas y demás para la obtención de los compuestos de la naturaleza citados, siempre que las variaciones que se introduzcan no afecten a su esencialidad.

N O T A

R E I V I N D I C A C I O N E S

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

30.

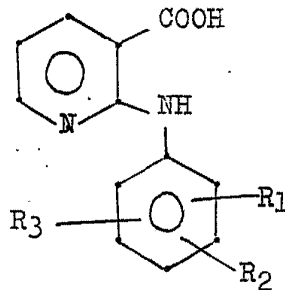
1º.-Procedimiento para la obtención de derivados del

416847



- 12 -

ácido nicotínico, de fórmula general:



10. donde los radicales R_1 , R_2 y R_3 pueden ocupar cualquiera de las posiciones libres del anillo bencénico y pueden representar hidrógeno o restos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, o grupos alquilo halogenados, como el trifluorometil, así como también pueden representar halógenos, tales como F, Cl. o Br., pudiendo ser también restos oxigenados, como metoxilo, etoxilo, metilendioxilo, carboxilo u otro análogo,
15. cuyo procedimiento se caracteriza por el hecho de hacer reaccionar un ácido 2 halonicotínico con la correspondiente anilina empleando un disolvente inerte adecuado o utilizando un exceso de la propia anilina, cabiendo realizar la reacción con ayuda de
20. catalizadores, tales como el cobre y sus sales, el yoduro potásico o sin catalizador alguno, y a una temperatura entre 80 y 180°, dependiendo de la naturaleza de la anilina, del disolvente y del catalizador, pudiendo utilizarse igualmente en la reacción un aceptor de ácido, tal como una amina terciaria, un óxido,
25. hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinoterreo o un exceso de la misma anilina reaccionante.

2ª.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

476847



Consta la presente Memoria descriptiva de trece páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 12 Julio 1973

P. A.
JAIME COMAS
P. P.

Jaime Comas

A