

433421

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl.: C07D 213/80// A61K 31/455
--

CONCEDIDA
-2 JUN. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

*PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS 2-(ANILIN) NICOTINICOS
A PARTIR DE 2-CLORONICOTINONITRILLO*.

Solicitante: La firma española ESPARQUIMA, S.A., con domicilio
en Agastia, 67 - MADRID - 27

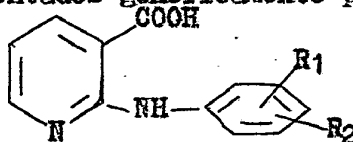
Inventoras : 1.- D. José ACOSTA MIRA.
2.- D^a. Yenia GALLACHO SAMPER.

La presente Patente de Invencion se refiere a un procedimiento de obtención de ácidos 2-(anilín)nicotínicos de aplicacion en la fabricación de productos de efectos -- analgésicos, antiinflamatorios y antiartríticos.

5. En la actualidad, los ácidos 2-(anilín) nicotínicos, se obtienen a partir del ácido 2-cloronicotínico y de las correspondientes anilinas en diversas condiciones, lo que comporta un importante inconveniente derivado de la dificultad de obtener dicho ácido 2-cloronicotínico en condiciones adecuadas de pureza.

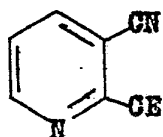
10. Para salvar éste inconveniente se ha creado el procedimiento que aquí se preconiza, y mediante el cual se pueden obtener dichos ácidos 2-(anilín)nicotínicos a partir del 2-cloronicotinonitrilo sin pasar en ningún momento ni en ninguna forma por el ácido 2-cloronicotínico.

Los ácidos 2-(anilín)nicotínicos a obtener, están representados genéricamente por la fórmula (I):



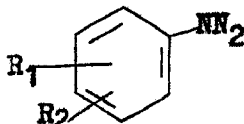
20. en la que R_1 y R_2 ocupan cualquier posición libre del anillo bencénico, pueden ser iguales o distintos y representan a grupos hidroxil, alcoxil, carboxil, carboalcoxil, alkyl, haloalkyl, halógeno o hidrógeno.

25. El 2-cloronicotinonitrilo, producto de partida en el procedimiento que nos ocupa, es de fácil obtención con buenos rendimientos y adecuado grado de pureza, por procedimientos conocidos a partir de la Nicotinamida. Este producto 2-cloronicotinonitrilo, viene dado por la fórmula (II):



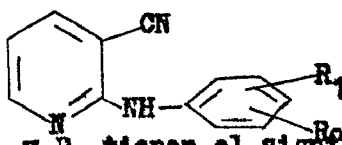
Según la invención, el 2-cloronicotinonitrilo se hace reaccionar en condiciones apropiadas y en presencia de un pozo de ioduro sódico como catalizador, con una anilina simple o sustituida, de fórmula general (III).

5.



en la que R₁ y R₂ significan y pueden ocupar las posiciones respectivas citadas en la fórmula I, en presencia de un disolvente adecuado como alcohol amílico normal, o mejor en presencia de un exceso de la anilina. Así se obtienen los productos de fórmula general (IV):

10.



en la que R₁ y R₂ tienen el significado y las posiciones ya descritas.

15.

En una segunda fase del proceso estos productos 2-anilinnicotinonitrilos (fórmula IV) se transforman, por simple hidrólisis alcalina, en los productos objeto del procedimiento y representados genéricamente por la fórmula I. La hidrólisis alcalina se puede realizar con álcalis como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente adecuado que sea inerte en las condiciones de la transformación.

20.

Para complementar la anterior descripción, y a título únicamente explicativo, pero no limitativo, se citan dos ejemplos de realización con alusión a las figuras 1 a 4 que se acompañan a la presente memoria.

25.

EJEMPLO I

30.

Obtención de 2-(*m*-trifluorometil anilín) nicotino nitrilo.

Se mezclan cuidadosamente una parte de 2-cloronicotinonitrilo, 7,14 partes de m-trifluorometil anilina y 0,1 partes de ioduro sódico y se calienta la mezcla durante un periodo de 5 a 8 horas a 150°C. Una vez fría la mezcla de reacción se vuelca sobre 3,6 partes de una mezcla a partes iguales de alcohol y ácido clorhídrico 3N y se agita a 0°C durante 18 Horas. Se filtra y el sólido amarillo formado se lava ligeramente con agua fría y se seca.

Se obtienen así de 1,2 a 1,5 partes de 2-(m-trifluorometil anilín) nicotino nitrilo p.f. 127-28°C que no necesitan purificación posterior.

En las figuras 1 y 2 se muestran los espectros infrarrojos del 2-cloronicotinonitrilo y del 2-(m-trifluorometil anilín) nicotinonitrilo con objeto de identificativos.

El exceso de m-trifluoro metil anilina se puede recuperar del medio de reacción filtrado, si fuese necesario por imperativos ajenos a la síntesis en sí mediante adición de hidróxido sódico hasta pH 9, separación de las dos fases, lavado con agua abundante de la fase orgánica y secado.

EJEMPLO II

Obtención de ácido 2-(m-trifluoro metil anilín) nicotínico.

Una parte de 2-(m-trifluoro metil anilín)nicotinonitrilo y 20 partes de hidróxido sódico al 10% en etanol, se refluyen durante 2 horas; una vez frío se ajusta el pH a 2cm. con ácido clorhídrico diluido y se filtra. El sólido amarillo así obtenido se lava repetidas veces con agua fría y se seca.

Se obtiene de esta forma 0,9 partes de ácido --
2-(m-trifluorometil anilín) nicotínico de punto de fusión
202°C. Su espectro infrarrojo está representado en la figu
ra 3 y el de la figura 4 es de una muestra genuina de áci-
do niflúmico.

5.
Se hace constar que la anterior enumeración es --
puramente enunciativa y no limitativa, reservándose el inven
tor el derecho que la Ley le confiere para introducir en el
objeto de la misma las mejoras y perfeccionamientos que la
práctica aconseje, siempre que se respeten sus característi
cas esenciales.

10.
El solicitante se reserva el derecho de extender
esta demanda a los países extranjeros, reivindicando la mis
ma prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio
Internacional para la protección de la Propiedad Industrial.

15.
Igualmente el solicitante se reserva el derecho
de introducir en la presente invención cuantos perfeccionamien
tos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud
de los correspondientes Certificados de Adición en la for-
ma señalada por la Ley.

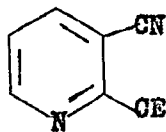
NOTA

20.
La Patente de Invención, que se solicita por vein
te años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación,
deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS
25. 2-(ANILIN) NICOTINICOS A PARTIR DE 2-CLORONICOTINONITRILO",
según las características de las siguientes reivindicacio-
nes.

REIVINDICACIONES

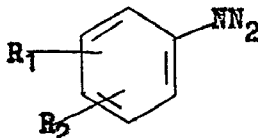
30. 1º.- Procedimiento de obtención de acidos 2-(ani-
lín) nicotínicos a partir de 2-cloronicotinonitrilo, carac-

terizado por llevarse a cabo en dos fases, en la primera de las cuales se hace reaccionar el 2-cloronicotinonitrilo de fórmula



5.

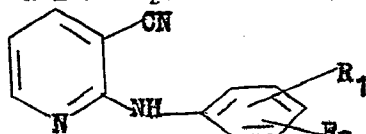
y en presencia de un pozo de ioduro sódico como catalizador, con una anilina simple o sustituida de fórmula general:



10.

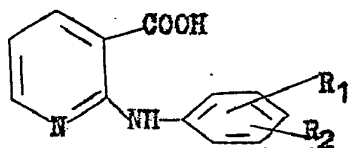
en la que R_1 y R_2 ocupan cualquier posición libre del anillo benzénico, pudiendo ser iguales o distintos y representan a grupos hidroxilo, carboxilo, carboalkoxi, alkyl, haloalkyl, halógeno o hidrógeno, en presencia de un disolvente adecuado, obteniendo así los productos de fórmula general:

15.



en la que R_1 y R_2 tienen el significado y las posiciones designadas; en la segunda fase, estos productos 2-anilinnicotinonitrilos representados por la fórmula anterior, se transforman por simple hidrólisis alcalina en los productos de fórmula general:

20.



en la que R_1 y R_2 tienen el significado y las posiciones repetidas.

25.

29.- Procedimiento de obtención de ácidos 2-(anilín) nicotínicos a partir de 2-cloronicotinonitrilo, según la anterior reivindicación, caracterizado porque el disolvente utilizado en la primera fase es alcohol amílico normal.

30.

3ª.- Procedimiento de obtención de ácidos 2-(ani
lín) nicotínicos a partir de 2-cloronicotinonitrilo, según
la primera reivindicación, caracterizado porque la reacción
de la primera fase tiene lugar en presencia de un exceso de
5. anilina.

4ª.- Procedimiento de obtención de ácidos 2-(ani
lín) nicotínicos a partir de 2-cloronicotinonitrilo, según
las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque la -
hidrólisis alcalina se realiza con álcalis como los hidróxi
10. dos sódico o potásico, en un disolvente adecuado que sea -
inerte en las condiciones de transformación.

5ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS 2-(ANI
LIN) NICOTINICOS A PARTIR DE 2-CLORONICOTINONITRILLO".

Según queda sustancialmente descrito en la pre--
15. sente memoria que consta de siete hojas, escritas a máqui-
na por una sola cara y acompañada de dibujos.

Madrid, 28 DIC. 1974

ESFARQUIMA, S.A.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.


Firmado: M.º Dolores Jerquera

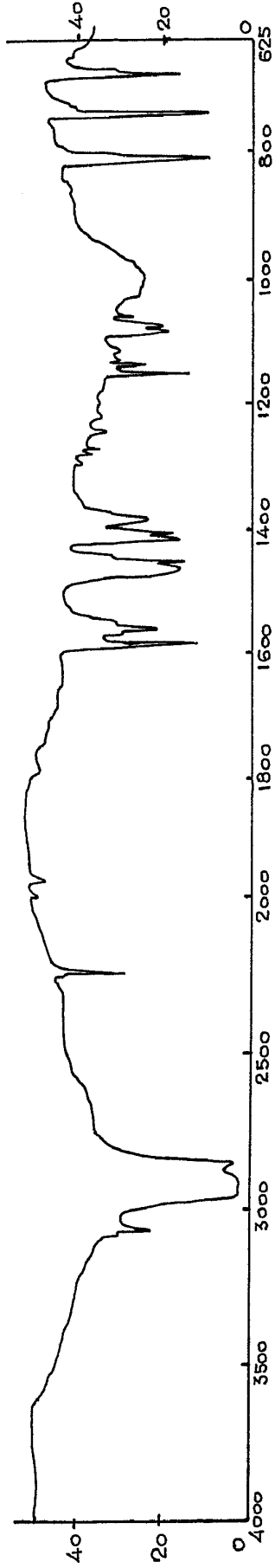


Fig. 1

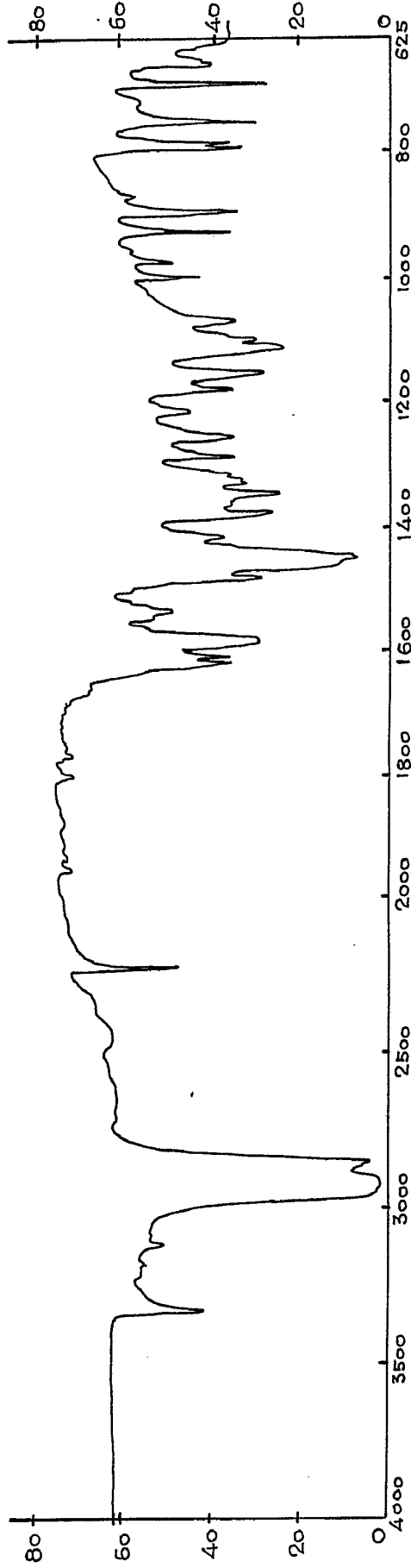
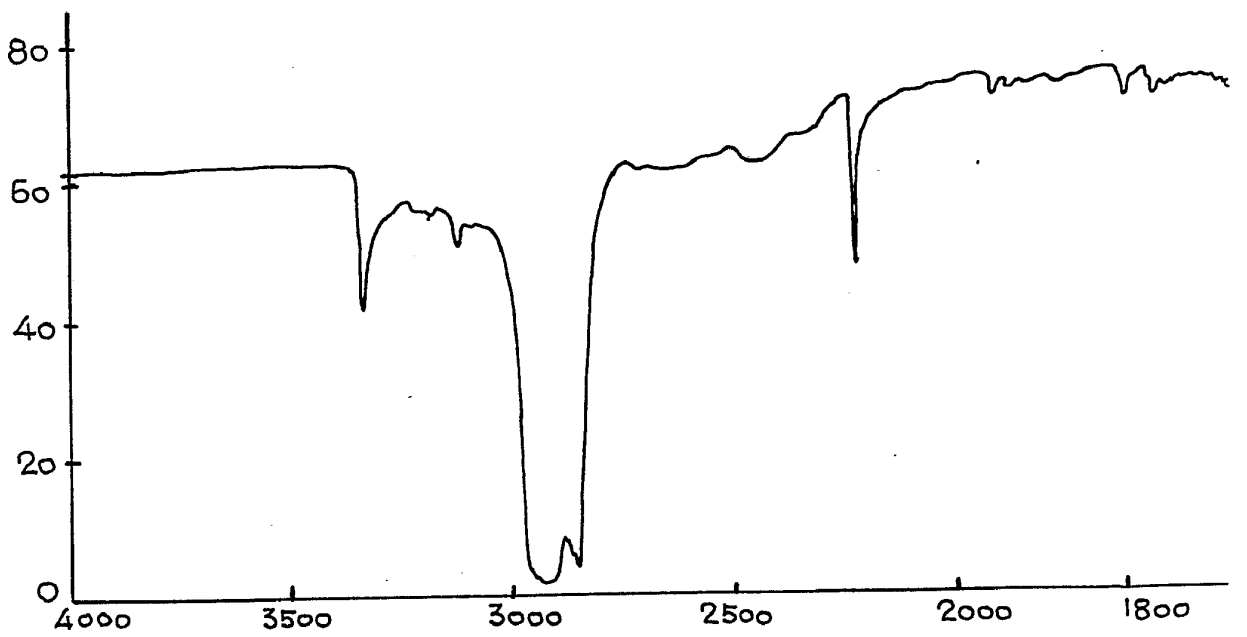
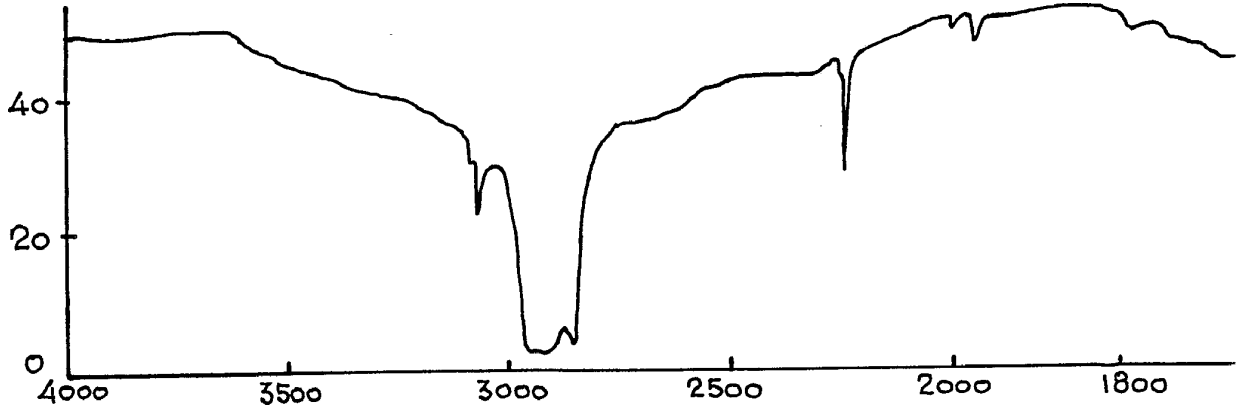


Fig. 2

Escala variable

Madrid, 28 DIC. 1974
P. P. FRANCISCO GARCIA CABRENZO
P.P.

ESFARQUIMA, S.A.



Escala variable

F

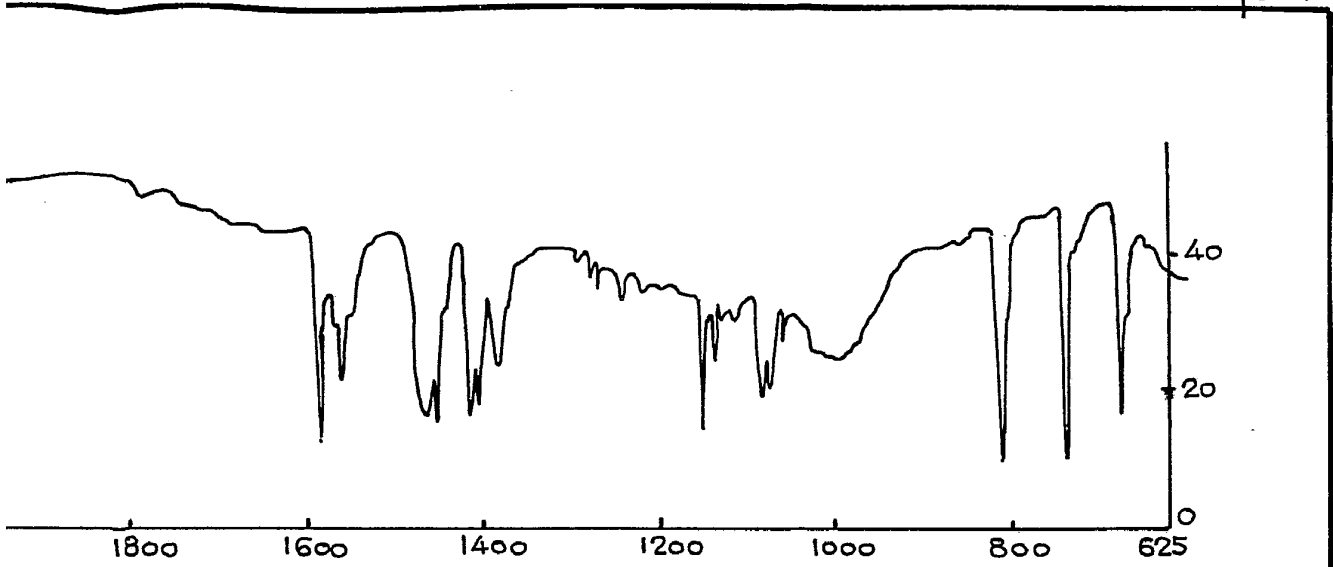


Fig. 1

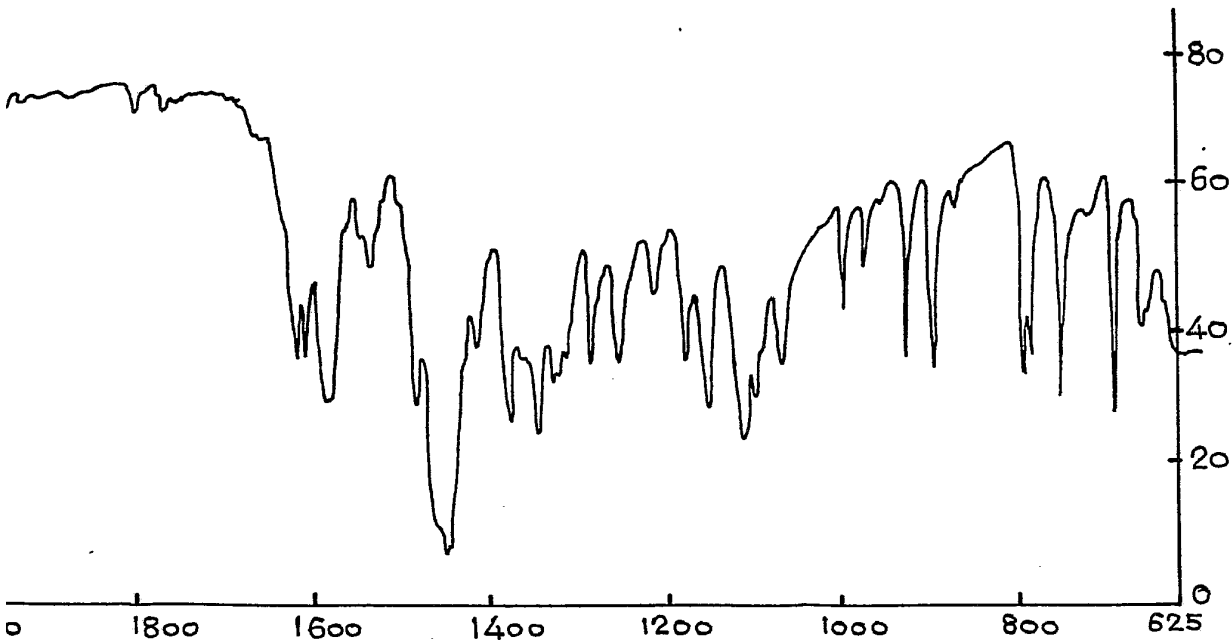


Fig. 2

Madrid, 28 DIC. 1974
P. P. FRANCISCO GARCIA CABREIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

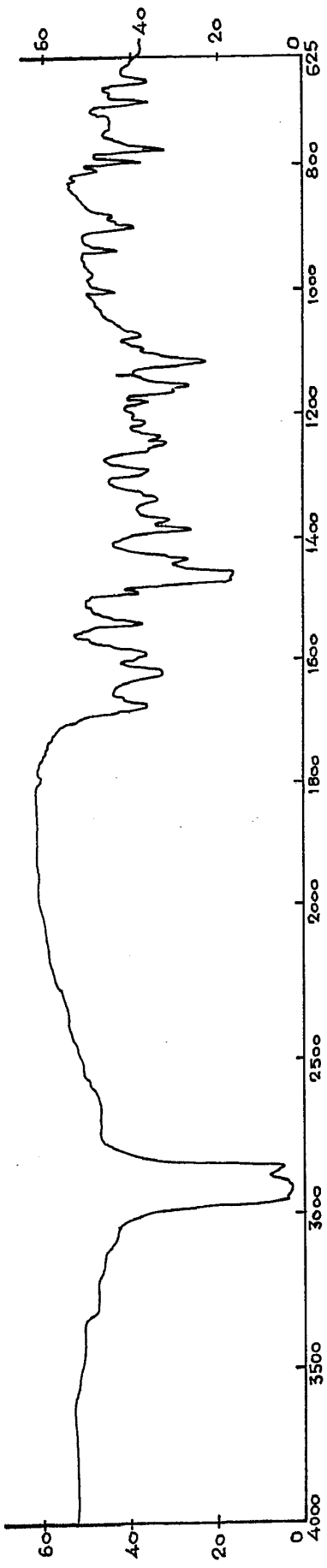


Fig. 3

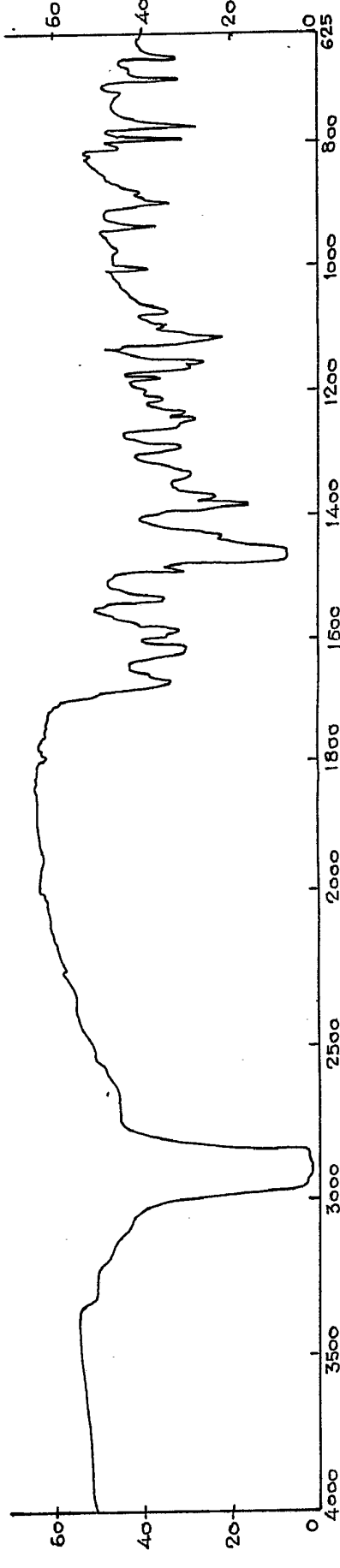


Fig. 4

Escala variable

Madrid, 28 DIC. 1974
P. P.
FRANCISCO GARCIA CABRERO
Firma: M.ª Esther Jorquera

ESFARQUIMA, S.A.

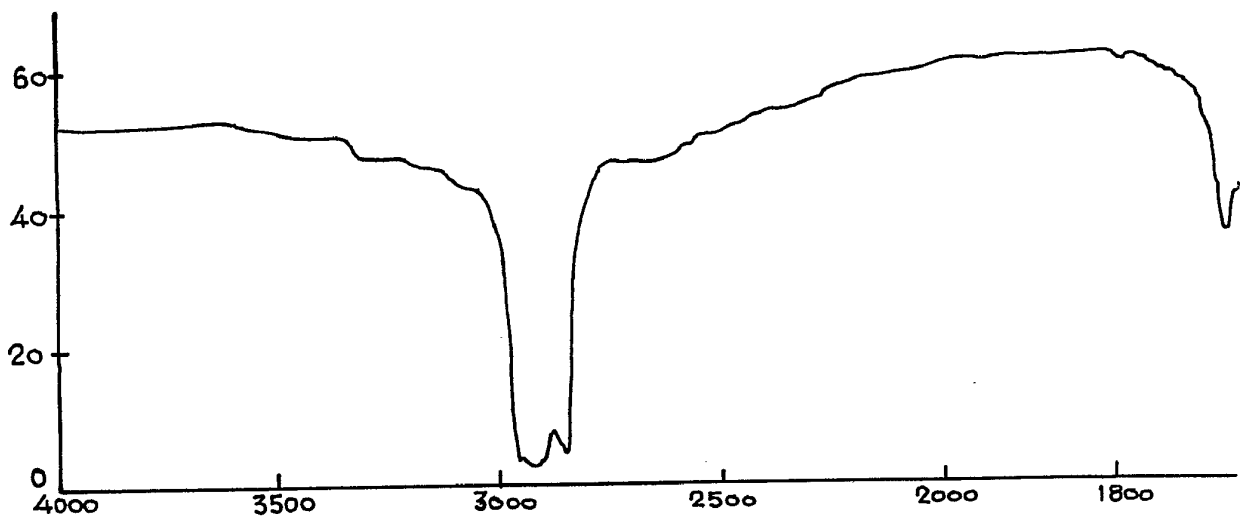


Fig. 3

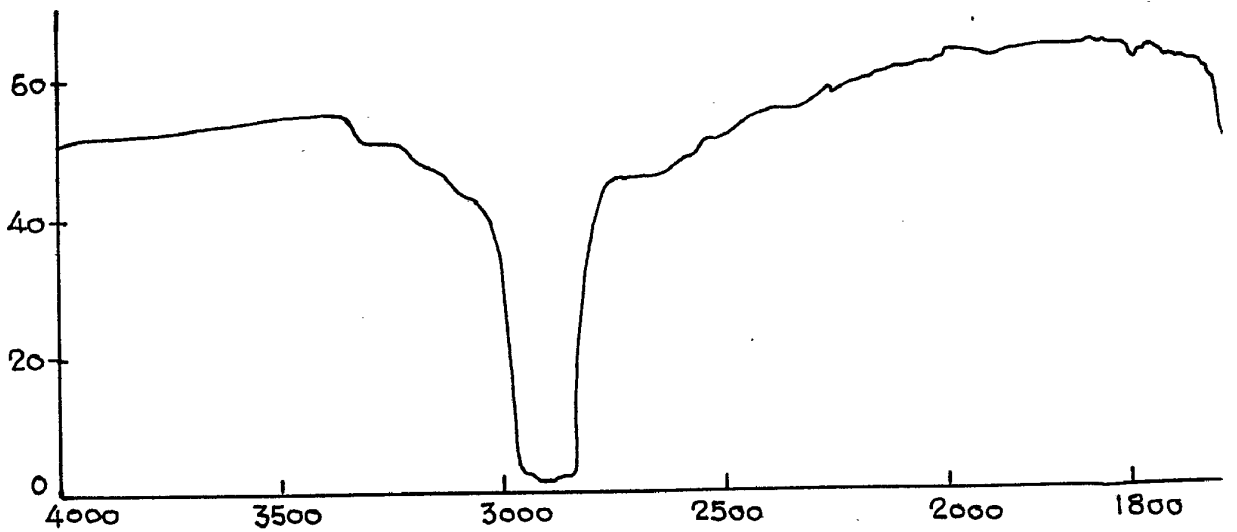


Fig. 4

Escala variable

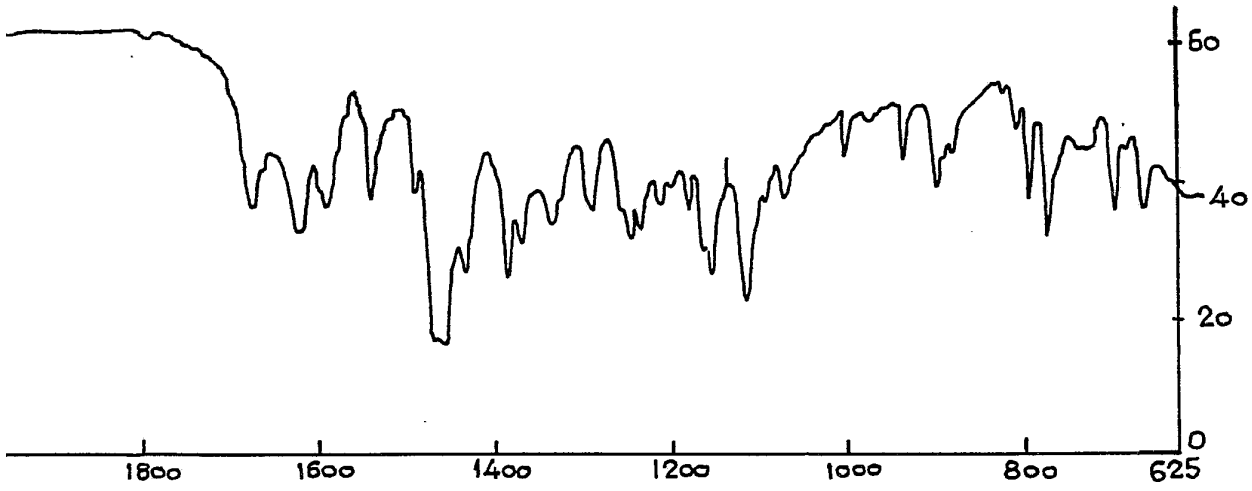


Fig. 3

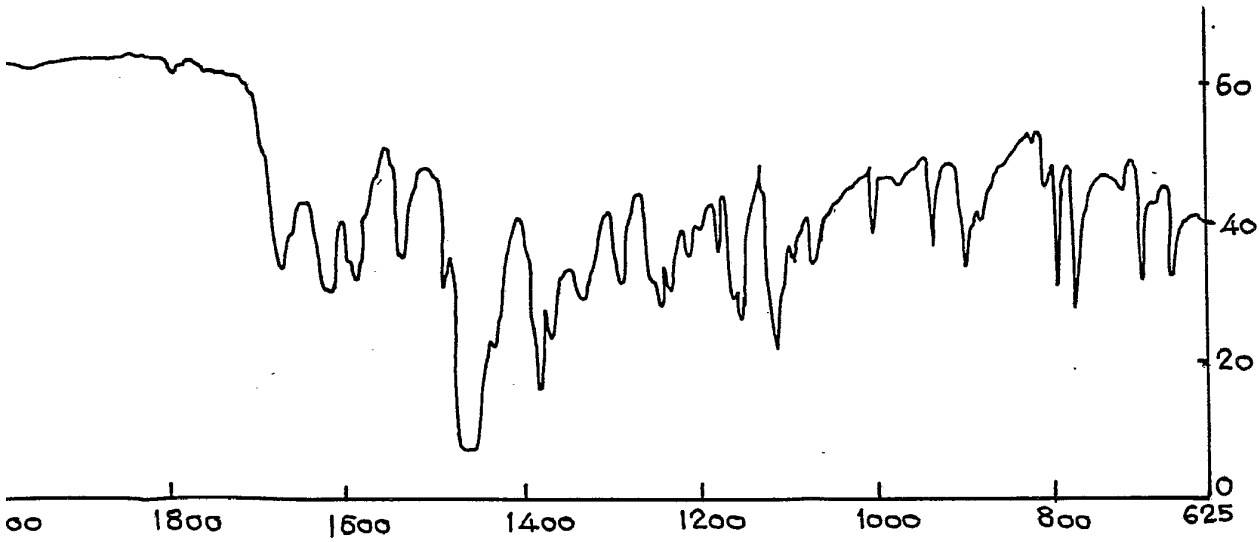


Fig. 4

Madrid, 28 DIC. 1974
P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera