

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Se ha inscrito en el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de 1984 y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES 475267

NUMERO	475267
FECHA DE PRESENTACION	

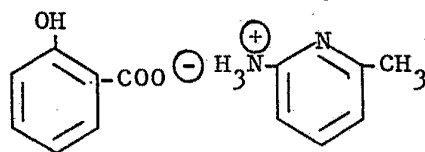
10 A1

PATENTE DE INVENCION

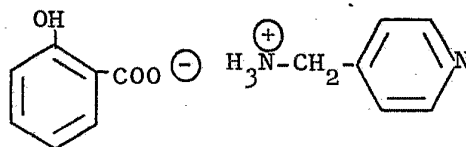
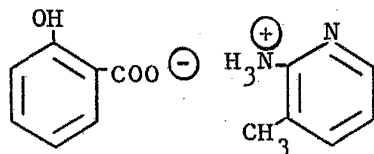
20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
---	---	---
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	---
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
MADRID C/Emilio Vargas, nº 2		
72 INVENTOR (ES)		
Don Fernando MONTORO Don José CALATAYUD Don Angel VILAR		
73 TITULAR (ES)		
ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)		
74 REPRESENTANTE		

Esta invención tiene por objeto la síntesis de nuevos derivados del ácido salicílico. Estos compuestos se caracterizan por poseer unas propiedades analgésicas, antipiréticas y antirreumáticas superiores a los ácidos salicílico y acetilsalicílico, sobre todo en uso tópico.

Este procedimiento de obtención se ha aplicado a tres derivados del ácido salicílico: Salicilato de 2-amino-6-picolina, salicilato de 2-amino-3-picolina y salicilato de 4-aminometilpiridina. Las estructuras respectivas de estos tres nuevos derivados, obtenidos mediante el presente procedimiento, son las siguientes:



15.-



.../...

DESCRIPCION DEL PROCESO

El proceso de obtención de estos nuevos compuestos se lleva a cabo, disolviendo el ácido salicílico en etanol. A esta disolución se le añade, 5.- gota a gota y con fuerte agitación, una solución etanólica de la amina correspondiente a cada caso. Se mantiene la agitación hasta que se forma un precipitado del correspondiente derivado salicílico y, después, durante una hora. El producto 10.- es filtrado y lavado con etanol.

EJEMPLO I

SALICILATO DE 2-AMINO-6-PICOLINA

En un reactor de tres bocas, provisto de agitación, embudo de adición y refrigerante de aire, 15.- se disuelven 13,8 gr (0,1 mol) de ácido salicílico en 80 ml de etanol. Con fuerte agitación se añaden, gota a gota, 10,8 gr (0,1 mol) de 2-amino-6-picolina disueltos en 50 ml de etanol. La agitación se mantiene hasta la formación de un 20.- precipitado y, después, durante una hora. El precipitado de salicilato de 2-amino-6-picolina se filtra, se lava con etanol y se seca a vacío.

Se obtienen 18 gr de salicilato de 2-amino-6-picolina. Por concentración de las aguas madres hasta la mitad de su volumen, se obtienen 25.- adicionalmente 4 gr de producto.

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 163°C

../...

ANALISIS ELEMENTAL

CALCULADO			ENCONTRADO		
%C	%H	%N	%C	%H	%N
63,38	5,73	11,38	63,6	5,6	11,3

ESPECTRO ULTRAVIOLETA. Solución 1% en etanol.

Máximos a 301 ± 2 nm y 230 ± 2 nm con valores de

5.- $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ de 460 y 634 respectivamente.

ESPECTRO INFRARROJO

Una dispersión del producto en BrK presenta bandas de absorción intensas a

3280, 3000, 2800-2600, 1940, 1680, 1640, 1480,

10.- 1350, 1200, 1000 y 860 cm^{-1}

ESPECTRO RMN

Realizado en Dimetilsulfóxido deuterado

Señal (escala δ)	Multiplicidad	Integración	Asignación
8-6,5 ppm	compleja	7 H	Protones aromáticos
2,5 ppm	singlete	3 H	$\text{CH}_3\text{-Ar}$

EJEMPLO II

15.- SALICILATO DE 2-AMINO-3-PICOLINA

En un reactor de tres bocas, provisto de agitación, embudo de adición y refrigerante de aire, se disuelven 13,8 gr (0,1 mol) de ácido salicili-

.../...

co en 80 ml de etanol. Con fuerte agitación se añaden, gota a gota, 10,8 gr (0,1 mol) de 2-amino-3-picolina disueltos en 50 ml de etanol. La agitación se mantiene hasta la formación de un precipitado y, después, durante una hora.

El precipitado de salicilato de 2-amino-3-picolina se filtra, se lava con etanol y se seca a vacío.

Se obtienen 17 gr de salicilato de 2-amino-3-picolina. Por concentración de las aguas madres hasta la mitad de su volumen, se obtienen adicionalmente 6 gr de producto.

Rendimiento: 93%

Punto de fusión: 168°C

15.-

ANALISIS ELEMENTAL

CALCULADO			ENCONTRADO		
%C	%H	%N	%C	%H	%N
63,38	5,73	11,38	63,5	5,8	11,2

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

Una solución del producto al 1% en etanol presenta máximos de absorción a $297 \pm 2 \text{nm}$ y $230 \pm 2 \text{nm}$ con valores de $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ de 430 y 539 respectivamente.

..../...

ESPECTRO INFRARROJO

Una dispersión del producto en BrK presenta bandas de absorción intensas a

3380, 3080, 2700-2400, 1670, 1590, 1580, 1490,
5.- 1390, 1300, 850, 750 cm^{-1}

ESPECTRO RMN

Señal(escala δ)	Multiplicidad	Integración	Asignación
8-6,6ppm	compleja	7 H	Protones aromáticos
2,2 ppm	singlete	3 H	$\text{CH}_3\text{-Ar}$

El espectro ha sido realizado en Dimetilsulfóxido deuterado.

10.- EJEMPLO III

SALICILATO DE (4-AMINOMETIL)-PIRIDINA

En un reactor de tres bocas, provisto de agitación, embudo de adición y refrigerante de aire, se disuelven 13,8 gr (0,1 mol) de ácido salicílico en 80 ml de etanol. Con fuerte agitación se añaden, gota a gota, 10,8 gr (0,1 mol) de (4-aminometil)-piridina, disueltos en 50 ml de etanol. La agitación se mantiene hasta la formación de un precipitado y, después, durante una hora. El precipitado de salicilato de (4-aminometil)-piridina se filtra, se lava con etanol y se seca a vacío.

Se obtienen 17 gr de salicilato de (4-aminometil)-piridina. Por concentración de las aguas madres, hasta un tercio de su volumen, se obtie-

../...

nen adicionalmente 7 gr de producto.

Rendimiento: 97,6 %

Punto de fusión: 91°C

ANALISIS ELEMENTAL

CALCULADO			ENCONTRADO		
%C	%H	%N	%C	%H	%N
63,38	5,73	11,38	63,1	5,6	10,9

5.-

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

Una solución del producto al 1% en agua presenta máximos de absorción a $258 \pm 2 \text{nm}$ y $229 \pm 2 \text{nm}$ con valores de $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ de 120 y 309 respectivamente.

10.- ESPECTRO INFRARROJO

Una dispersión del producto en BrK presenta bandas de absorción intensas a 3060, 2900-2500, 1620, 1570, 1540, 1380, 1000, 840, 750 cm^{-1} respectivamente.

15.- ESPECTRO RMN

Realizado en Dimetilsulfóxido deuterado

Señal (escala δ)	Multiplicidad	Integración	Asignación
9-6,5 ppm	Compleja	8 H	Protones aromáticos
4,2 ppm	singlete	2 H	Ar-CH ₂ -NH ₃ ⁺

.../...

NOTA

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre:

- 5.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO", según las características de las siguientes

REIVINDICACIONES

- 1a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido salicílico con distintas aminas aromáticas heterocíclicas en un medio alcohólico, como el etanol, metanol e isopropanol, preferentemente el primero.
- 15.- 2a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO, según reivindicación anterior, caracterizado porque las aminas aromáticas empleadas para el proceso son: 2-amino-6-picolina, 2-amino-3-picolina y (4-aminometil)-
- 20.- piridina.
- 3a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los productos finales son aislados, en una primera fase, por
- 25.- precipitación y, en una segunda fase, por concentración de las aguas madres, obteniéndose así, una cantidad adicional de los productos finales.

.../...

4a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO, según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola

5.- cara.

Madrid, 21 NOV. 1978

Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S. A.
"ELMU, S. A."


Consejero-Delegado