

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 519**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/557** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2010 E 10711860 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2398779**

54 Título: **Nuevo método de preparación de ácido nitroorótico**

30 Prioridad:

**23.02.2009 CN 200910007568**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.02.2014**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.  
KG (100.0%)  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**DACH, ROLF;  
JIANG, XIANGRUI;  
SHEN, JINGSHAN;  
SUO, JIN y  
ZHU, YI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

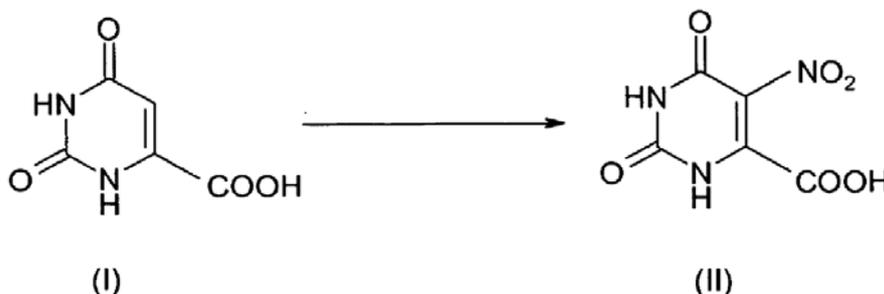
**ES 2 444 519 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevo método de preparación de ácido nitroorótico

El tema de la presente invención es un método nuevo para preparar ácido nitroorótico (II), el cual se obtiene por nitración del ácido orótico (I) conforme al esquema de reacción siguiente:



5

Esquema de reacción 1

10

El ácido nitroorótico es un producto intermedio clave en la síntesis del dipiridamol, que es un principio activo que se encuentra en Persantin® (principio activo único) y Aggrenox® (en combinación con ácido acetilsalicílico). El Persantin® es un medicamento utilizado para prevenir la trombosis y los trastornos embólicos. El Aggrenox® es un medicamento utilizado para la prevención del ictus.

Del modelo anterior se conocen diversos métodos para preparar el ácido nitroorótico.

15

Una síntesis de sal de potasio del ácido nitroorótico a partir de ácido orótico ha sido descrita por M. Bachstsz en Ber.dtsch.chem.Ges.63 (1930)1000. La síntesis se realizaba únicamente a escala de laboratorio utilizando una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico como reactivos. La mayor parte del residuo no reaccionaba o bien se descomponía, de manera que a consecuencia de ello el rendimiento del producto era muy bajo.

20

En Ann. 456(1924) 165, H. Biltz y E. Kramer se describe la preparación del ácido nitroorótico en forma de agujas amarillas que se descomponen a 236°C haciendo reaccionar el ácido orótico con ácido nítrico fumante, sin dar detalles acerca de las condiciones de reacción o del rendimiento.

25

F.G. Fischer y J.Roch (Ann. 572(1951)217) describen un proceso a escala de laboratorio para preparar la sal de potasio del ácido nitroorótico usando 4-metil-2-tiouracilo como material de partida. El producto se obtenía con un rendimiento del 50-55%.

30

Ambos R. Behrend y O. Roosen (Ann. 251 (1889)238) y H. Biltz y M. Heyn (Ann. 413(1916)110) describen la síntesis de la sal de potasio del ácido nitroorótico a partir del metiluracilo a escala de laboratorio.

35

La patente DD 126 811 describe una síntesis del ácido 5-nitrooracilcarboxílico (4) (ácido nitroorótico) a partir del 4-metiluracilo. El material de partida se nitra utilizando ácido nítrico concentrado para dar el producto intermedio 4-metil-5-nitrooracilo, que luego es oxidado sin aislamiento previo, mediante la adición de ácido nítrico concentrado para dar el ácido nitroorótico.

40

En la actualidad, el ácido nitroorótico necesario para la fabricación de Persantin se produce mediante un proceso a gran escala basado en la nitración y oxidación del 6-metiluracilo usando ácido nítrico fumante. Para la etapa de nitración, la temperatura de reacción se tiene que mantener en el intervalo entre 20°C y 30°C. La etapa de oxidación requiere una temperatura de hasta 100°C

45

Debido a la elevada temperatura de reacción durante la etapa de oxidación, el sistema global de reacción se puede inestabilizar si la temperatura no se controla del modo apropiado. Las mediciones técnicas que se necesitan para regular el sistema y para controlar la temperatura con el final de evitar la descomposición, por ejemplo, son muy caras. El máximo rendimiento del proceso habitual es aproximadamente del 80% de la teoría. Un producto secundario de este proceso es el dióxido de nitrógeno, un gas tóxico. Por cada mol del material de partida 6-metiluracilo, se liberan 6 moles de dióxido de nitrógeno que deben ser desechados de forma apropiada.

Objetivo de la invención

50

El objetivo de la presente invención es vencer los problemas relacionados con el método actual para fabricar ácido nitroorótico, mejorar el método conocido para preparar ácido nitroorótico, en particular con respecto al aspecto

económico (rendimiento, costes y disponibilidad del material de partida) y al ecológico (protección del medio ambiente) de un método a gran escala, e incrementar la seguridad del método.

Tema de la invención

5 El tema a debatir de la presente invención es un método nuevo mejorado para la preparación de ácido nitroorótico a través de la nitración del ácido orótico conforme al esquema de reacción 1.

10 Sorprendentemente, se ha descubierto que el método conforme a la invención resuelve los problemas relacionados con la actual vía sintética.

15 Sobre todo, el desarrollo de humos nitrosos tóxicos como el dióxido de nitrógeno se puede evitar por completo utilizando el método conforme a la invención, porque en lugar de ácido nítrico fumante tal como ocurre en el modelo anterior, se utiliza ácido nítrico al 65%. Este reduce la polución así como los riesgos, y es una ventaja con respecto a la seguridad y a la protección ambiental.

20 Además, el educto se encuentra fácilmente disponible en buena calidad y a un precio razonable, porque se utiliza ampliamente (varios cientos de toneladas al año) como ingrediente para la comida animal. Los reactivos son muy comunes y en los productos químicos caros también, de manera que el coste de los materiales es bajo.

Los costes energéticos se reducen porque la temperatura de reacción es notablemente inferior a la del método conocido del modelo anterior. Además, debido a la baja temperatura de reacción en particular durante la etapa de oxidación, no se necesitan mediciones técnicas caras para la regulación del sistema y el control de la temperatura.

25 Tanto el rendimiento del producto (aproximadamente el 90%) como su pureza son elevados respectivamente, muy elevados. Esto incrementa la rentabilidad del método y simultáneamente reduce los esfuerzos necesarios para la purificación.

30 Contrariamente al proceso conocido, incluso a escala de producción, el método de la invención no requiere ningún equipo especial para controlar la reacción por cuestiones de seguridad.

35 Otra ventaja del método conforme a la invención es que se puede realizar como un método semi-discontinuo, es decir, que el educto (ácido orótico) no necesita ser añadido todo a la vez, sino que se puede añadir por partes a la mezcla de ácido sulfúrico y de ácido nítrico. La parte siguiente de ácido orótico se añade a la mezcla de reacción únicamente después de que la parte anterior ya se haya mezclado con el producto. Este procedimiento, que no era posible siguiendo el método anterior, ayuda a controlar la reacción de un modo simple y eficaz. Se pueden evitar así picos de energía y temperatura.

40 Adicionalmente, tras el templado de la mezcla de reacción en agua, el producto que contiene agua así obtenido se podrá utilizar directamente en la etapa siguiente sin que sea necesario secarlo previamente, ahorrando tiempo y costes. Debido a la elevadísima pureza, no es preciso aislar el producto de la posterior etapa en la síntesis del dipiridamol.

45 Finalmente, el ácido sulfúrico utilizado en la reacción se puede reciclar directamente tras su concentración. De esta forma se reducen los costes y a su vez se protege el medio ambiente.

Descripción detallada de la invención

50 El ácido nitroorótico (II) se fabrica por nitración del ácido orótico (I) conforme al esquema de reacción 1.

55 Como reactivo se utiliza una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado (pero no fumante). Preferiblemente, la concentración del ácido sulfúrico es del 98% y la concentración del ácido nítrico es del 65%. En general se mezclan el ácido sulfúrico y el ácido nítrico en una proporción molar entre 1:1 y 6:1. Preferiblemente, el porcentaje de ácido sulfúrico frente a ácido nítrico es de 3:1 (en moles).

La nitración se lleva a cabo a una temperatura de unos 40-80°C. La temperatura de reacción preferida es de unos 40°C a 60°C; incluso más preferida es una temperatura entre 50 y 60°C.

60 No se añade etanol a la mezcla de reacción.

El ácido nitroorótico producido de esta manera es capaz de formar hidratos.

### Ejemplo

65 Ácido nitroorótico (obtenido por nitración del ácido orótico)

## ES 2 444 519 T3

Enfriando a menos de 50°C, se añadían 420 ml (7,68 moles) de ácido sulfúrico concentrado (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, aprox. 98%) a 169 ml (2,56 moles) de ácido nítrico del 65% (HNO<sub>3</sub>). Seguidamente se añadían unos 200 g de ácido orótico (1,28 moles; pureza 99,64%). La mezcla de reacción se calentaba a 50-55°C agitando durante 3 horas.

- 5 Tras completar la nitración, se dejaba que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente (aproximadamente 10-15°C) y luego se vertía en 800 ml de agua enfriándose así a menos de 30°C. Mientras se enfriaba la mezcla resultante a aproximadamente 0-10°C, se agitaba lentamente. El producto precipitado se filtraba y lavaba con una pequeña cantidad de agua fría y luego se secaba a unos 50-60°.
- 10 Rendimiento: 230g (90%) a base de material anhidro  
Pureza: 98,89% (HPLC)  
Descomposición por encima de 230°C  
MS (ESI):202 (MH<sup>+</sup>)  
<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O ppm): 122,6, 150,1, 151,7, 158,3, 162,7

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Método para la preparación de ácido nitroorótico, que se caracteriza por que el ácido nitroorótico es nitrado a una temperatura de unos 40-80°C usando una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado no fumante.
- 10 2. Método conforme a la reivindicación 1, que se caracteriza por que la concentración de ácido nítrico es de un 65%.
3. Método conforme a la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza por que la nitración se realiza a una temperatura entre 40 y 60°C.
- 15 4. Método conforme a la reivindicación 3, que se caracteriza por que la nitración se lleva a cabo a una temperatura entre 50 y 60°C.
5. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 4, que se caracteriza por que la relación molar entre el ácido sulfúrico y el ácido nítrico se encuentra entre 1:1 y 6:1.
- 20 6. Método conforme a la reivindicación 5, que se caracteriza por que la relación molar entre el ácido sulfúrico y el ácido nítrico es aproximadamente 3:1.
- 25 7. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 6, que se caracteriza por que el ácido orótico se añade gradualmente a la mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico.
8. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 7, que se caracteriza por que la mezcla de reacción no contiene etanol.
- 30 9. Método conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la producción industrial a gran escala.
10. Método para la preparación de dipiridamol, que se caracteriza por que
- 35 a) El ácido nitroorótico se prepara mediante el método conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y  
b) Dicho ácido nitroorótico se hace reaccionar con otros eductos apropiados para dar dipiridamol conforme a las síntesis conocidas.