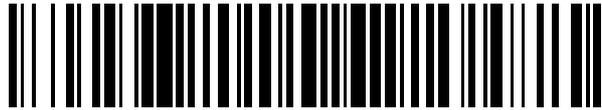


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 918**

51 Int. Cl.:

C07C 201/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2011 E 11817220 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2658839**

54 Título: **Proceso para la fabricación de Nicorandil**

30 Prioridad:

28.12.2010 IT MI20102419

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

02.01.2015

73 Titular/es:

**PROCOS S.P.A. (100.0%)
Via Matteotti 249
28062 Cameri NO, IT**

72 Inventor/es:

**BAROZZA, ALESSANDRO;
COLOMBO, MATTEO;
ROLETTO, JACOPO y
PAISSONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 525 918 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

Proceso para la fabricación de nicorandil

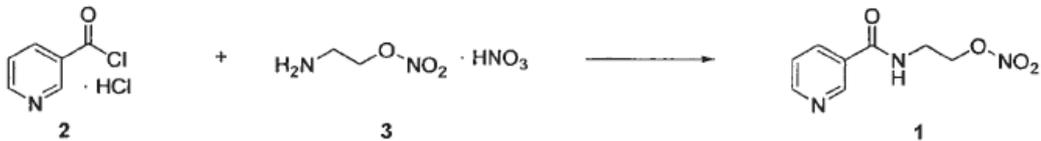
5 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de Nicorandil (1), 2-(nicotinamida)etil nitrato a partir de N-(2-hidroxi)etilnicotinamida (15), mediante la nitración con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético.

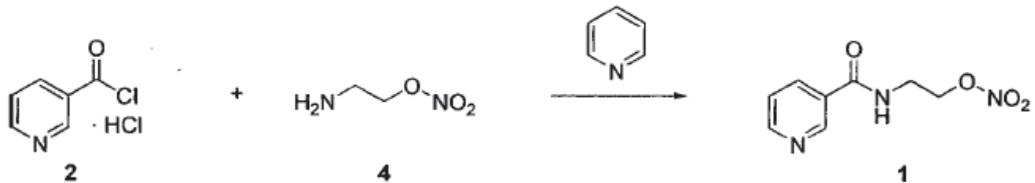
10 Antecedentes de la invención

El Nicorandil es un vasodilatador usado para tratar la angina de pecho. Se conoce un número de métodos de síntesis.

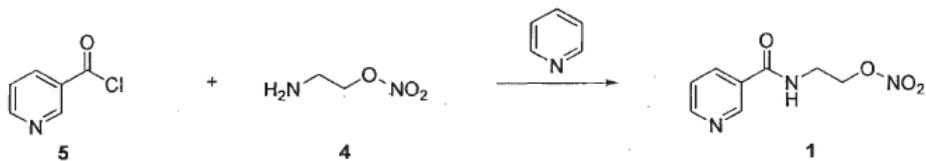
15 La DE 2714713 revela la preparación del Nicorandil (1) a partir de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (2) y la sal nítrica de 2-aminoetil nitrato (3)



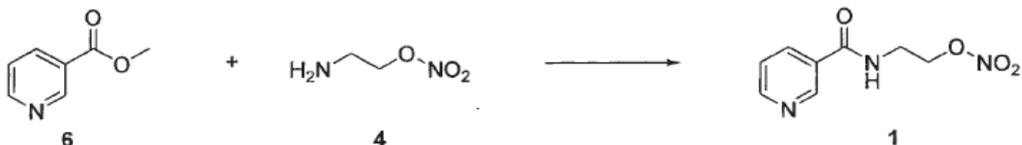
20 Una versión ligeramente modificada del esquema propuesto en el documento DE 2714713 se utiliza en varias referencias. US 4200640 revela la preparación del Nicorandil a partir de hidrocloruro de cloruro de nicotinoilo (2) y 2-aminoetil nitrato (4) en presencia de piridina



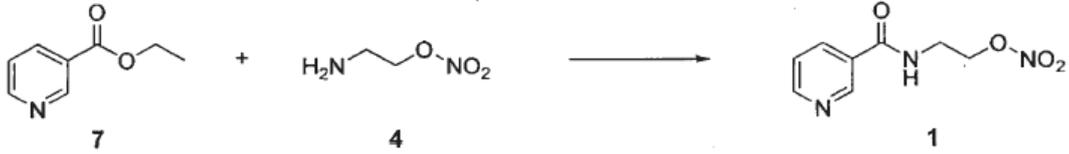
25 En el "Journal of Pharmaceutical Sciences (1999), 61 (5), 304-305", la reacción se efectúa a partir de cloruro de nicotinoilo (5), que se trata con 2-aminoetil nitrato (4), de nuevo en presencia de piridina



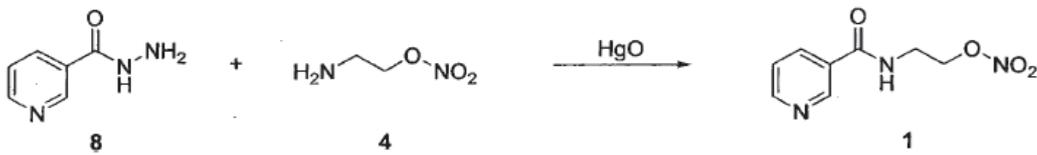
30 mientras IN178880 realiza la síntesis con el éster metílico del ácido nicotínico (6)



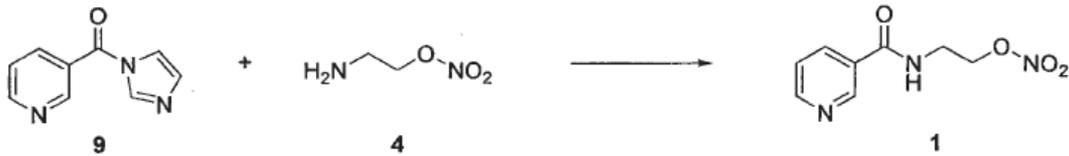
35 En "Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2001, 105 (1), 169-71" el método del documento DE 2714713 se presenta y se compara con un método que utiliza el éster etílico del ácido nicotínico como producto de partida (7)



- 5 La ES 534942 revela la preparación de Nicorandil por medio del tratamiento de la hidrazida del ácido 3-piridincarboxílico (8) con 2-aminoetil nitrato (4) en presencia de HgO

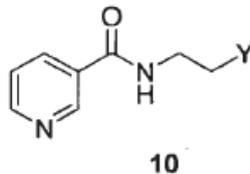


- 10 La ES 549223 revela un procedimiento para la síntesis de Nicorandil haciendo reaccionar el derivado de imidazolida del ácido nicotínico (9) con 2-aminoetil nitrato (4)

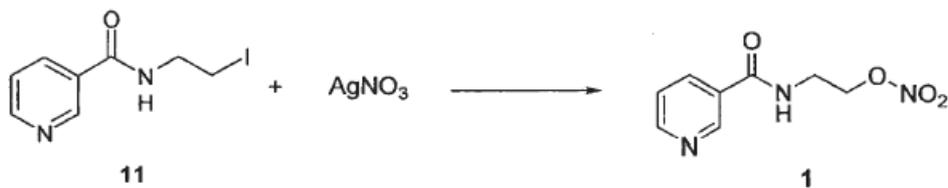


- 15 En todos estos métodos de síntesis, se utiliza el 2-aminoetil nitrato o una sal del mismo como producto de partida. La síntesis industrial de 2-aminoetil nitrato es muy arriesgada en términos de seguridad, ya que los ésteres de nitrato de bajo peso molecular son conocidos por tener un alto riesgo inherente con su potencial explosivo, según lo confirmado por las severas restricciones que rigen el transporte de estas sustancias.

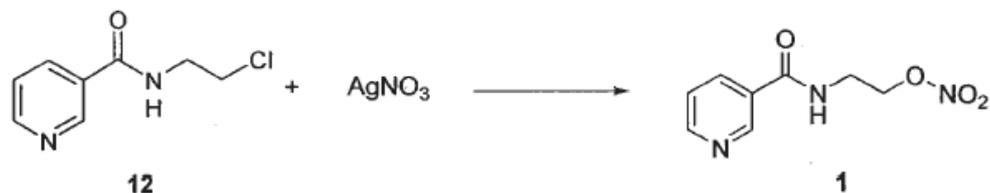
- 20 Otra ruta de síntesis, ampliamente descrita en la literatura, utiliza nitrato de plata para realizar una sustitución nucleófila en un compuesto de fórmula general (10), en donde Y es por lo general un átomo de halógeno



- 25 La ES 548692 aplica el método a partir del derivado del yodo (11)



- 30 mientras ES 543857 empieza a partir del derivado del cloro (12)

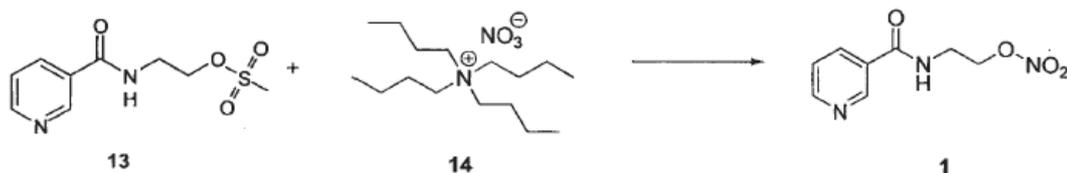


5

Los métodos de síntesis que utilizan sales de plata no son muy adecuados para su aplicación industrial debido a su alto costo y a los procedimientos particulares que se requieren para el tratamiento de las mezclas de reacción y las aguas residuales de proceso.

10

La JP 61015847 revela la posibilidad de realizar una sustitución nucleófila (formalmente con el ion nitrato) en un compuesto de fórmula general **10**, donde Y = MeSO₃ (**13**), en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como nitrato de tetrabutilamonio (**14**), usando dioxano a 90°C como disolvente.



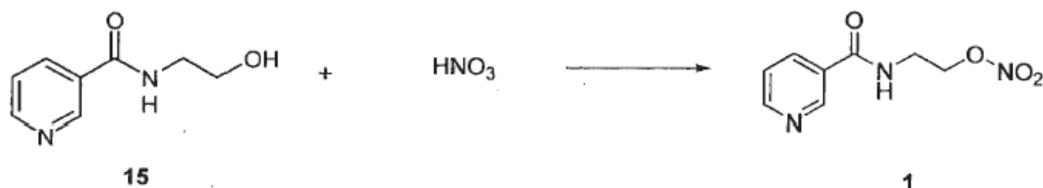
15

Los compuestos de fórmula 10 son inestables a temperatura ambiente debido a la presencia del grupo saliente, produciendo muy fácilmente subproductos de eliminación.

20

El método Nicorandil para sintetizar a partir de intermedios de fórmula **12** o similares también es desventajoso, ya que implica intrínsecamente una etapa de síntesis más que las rutas tradicionales.

Numerosas referencias citan la posibilidad de nitración directa del oxígeno de N-(2-hidroxiethyl) nicotinamida (**15**)



25

La preparación de **15** se describe ampliamente, por ejemplo, en Chem. Ber 87, 1628-31 (1954), ES 536328, ES 542899, y es fácil de realizar.

30

Los agentes de nitración más comúnmente utilizados para llevar a cabo tales nitraciones son el ácido nítrico fumante utilizado en ausencia de otros solventes (ES 531337, ES 542899, "Yiyao Gongye (1983), (11), 2-3", JP 02207072, PL 162496), ácido nítrico fumante en presencia de un disolvente clorado (RO 114613), o una mezcla de nitración que consiste de ácido nítrico y ácido sulfúrico (ES 531337, ES 536328, RU 2147577 y RU 2341517), también en presencia de pequeñas cantidades de agua (<15%).

35

Un método que identifica las condiciones de nitración con un mezcla de ácido sulfúrico / ácido nítrico en presencia de agua, lo que potencialmente no presenta ningún riesgo de detonación, se tratará más adelante en "Russian Journal of Applied Chemistry (2009), 82 (10), 1776-1779". La repetición de los métodos de síntesis propuestos (ejemplos comparativos 1, 2 y 3 a continuación) demuestra que si el proceso descrito en la literatura se lleva a cabo exactamente en conformidad con las condiciones indicadas, los datos de rendimiento y de calidad reportados (ejemplo comparativo 1) se reproducirán, pero en el caso de variaciones incluso pequeñas en la temperatura (ejemplo comparativo 2), que pueden ocurrir durante el avance del proceso debido al dimensionamiento inadecuado del sistema de regulación de temperatura o a un mal funcionamiento del

40

aparato, o variaciones en el tiempo de permanencia de la masa de reacción (ejemplo comparativo 3), pueden provocar fenómenos de degradación potencialmente peligrosos.

Un estudio más preciso de la estabilidad térmica de la masa de reacción final, se llevó a cabo utilizando el calorímetro SYSTAG RADEX, para un proceso de fabricación del Nicorandil con la mezcla de ácido sulfúrico / ácido nítrico hidratada como se indica en "Russian Journal of Applied Chemistry (2009), 82 (10), 1776-1779 " y verificado en el ejemplo comparativo 1, indica un fenómeno de degradación potencialmente explosiva (Figura 1).

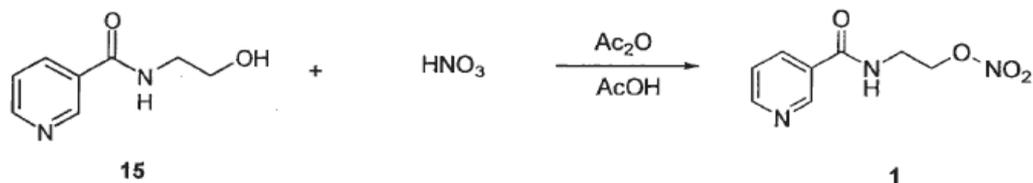
Aunque las condiciones de reacción propuestas (bajas temperaturas y una estricta regulación de la temperatura) permiten un buen resultado que se obtendrá en términos de rendimiento y calidad del producto aislado, los márgenes de tolerancia para un proceso peligroso, también son demasiado estrechos para un proceso que se describe como seguro.

En general, todos los métodos que utilizan ácido nítrico (fumante, en la mezcla de ácido sulfúrico / ácido nítrico o en presencia de otros disolventes) están sujetos a estas limitaciones. Una de las razones puede ser el uso en los métodos de un exceso estequiométrico significativo de ácido nítrico, que es útil para desplazar la reacción hacia la formación del derivado nitro, debido al efecto de masa (obtención de conversiones aceptables), pero muy perjudicial, ya que aumenta la posibilidad de reacciones de oxidaciones colaterales. Incluso la precaución de trabajar a temperaturas muy por debajo de la temperatura ambiente puede no ser suficiente para controlar el proceso; en el caso de mal funcionamiento del sistema de refrigeración, la temperatura de la masa podría aumentar, con el riesgo de desencadenar reacciones peligrosas

Una aplicación industrial segura de estos métodos requiere, por tanto plantas que estén dimensionadas apropiadamente en términos de funcionamiento de regulación de la temperatura, equipadas con sistemas de control respectivos o de enfriamiento rápido (aunque los sistemas de enfriamiento generalmente se basan en la dilución inmediata de la masa de reacción fuera de control, necesitaría volúmenes de gestión muy grandes, lo que requieren la adopción de pequeños lotes industriales y sería en la práctica, perjudicial para la productividad de los procesos).

Los procesos de síntesis del Nicorandil descritos en la literatura son por lo tanto desventajosos en términos de seguridad económica e industrial; en consecuencia, existe la necesidad de un proceso con características de eficiencia económica y seguridad al mismo tiempo.

Descripción de la invención



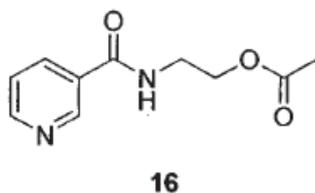
Actualmente, se ha encontrado un nuevo procedimiento para la preparación del Nicorandil a partir de N-(2-hidroxiethyl)nicotinamida (15), en donde la reacción de O-nitración se lleva a cabo con una mezcla de nitración que consiste en ácido nítrico, ácido acético y anhídrido acético. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura de 10-30°C, preferiblemente 22°C, en un procedimiento semicontinuo, adicionando el intermedio 15 a la mezcla de nitración que consiste en ácido nítrico, ácido acético y anhídrido acético. Dicha mezcla de nitración se prepara a partir de una solución de ácido nítrico al 68% en ácido acético, se adiciona gota a gota el anhídrido acético, y se mantiene el sistema a la temperatura de 10-30°C, preferiblemente de 15-20°C; la reacción es exotérmica y rápida, y la emisión de calor es en consecuencia controlable mediante la regulación de la rata de adición.

Para preparar la mezcla de nitración, por cada parte en peso del HNO₃ al 68%, se utilizan 4-10 partes de ácido acético (preferiblemente 4,5) y 2-5 partes de anhídrido acético (preferiblemente 3). Los inhibidores de oxidación, como el descrito en ES 531337, que absorben los óxidos de nitrógeno presentes en el sistema, no son necesarios, ya que en el ácido nítrico al 68% están virtualmente ausentes. Dicha mezcla de nitración es estable al calor a las temperaturas especificadas para su producción.

La relación estequiométrica molar de HNO₃ con el sustrato a ser nitrado (15) utilizado es 2-2,4, preferiblemente 2,2, pero como el ácido nítrico es la especie de ácido con el más bajo pKa en el medio de reacción, se debe tener en cuenta que 1 eq será consumido para dar la sal nitrato (15). El exceso estequiométrico real de HNO₃, dependiendo de la reacción de nitración, por lo tanto será de 0-40% (20% en el caso preferido). El exceso de ácido nítrico usado en el procedimiento de

acuerdo con la invención es mucho menor que el necesario para llevar a cabo la reacción con otros sistemas de nitración (mezcla de ácido sulfúrico/ ácido nítrico o ácido nítrico fumante), reduciendo así la posibilidad de desencadenar reacciones de oxidación peligrosas.

- 5 Al adicionar el sustrato que se nitra durante un período de 15-150 minutos (preferiblemente 45 minutos) a la mezcla de nitración en el sistema, se agita y se controla con termostato a la temperatura indicada, se obtiene el producto deseado con una conversión casi cuantitativa del intermedio 15. Como la reacción es rápida y exotérmica, la emisión de calor se puede regular mediante el ajuste del momento de la adición.
- 10 El subproducto principal de la reacción es acetato de 2-(nicotinamida)etilo (16) que, bajo las condiciones de reacción descritas, está presente en la mezcla de reacción en una concentración por debajo del 2%.



- 15 La mezcla de reacción final, caracterizada en términos de estabilidad de calor con el calorímetro SYSTAG RADEX (Figura 2), no mostró los fenómenos térmicos en el rango de temperatura analizado (30-70 ° C).

La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de amoníaco al 24%, utilizando una cantidad tal que el pH es básico en el final de la adición.

- 20 El Nicorandil en bruto se aísla por filtración después del control con termostato de la mezcla heterogénea a la temperatura de 0-15°C (preferiblemente 5°C). El sólido aislado se recristaliza en agua y se seca bajo vacío a 40°C durante 48 horas. El producto obtenido se analiza con la técnica de HPLC usando una columna Kinetex HILIC y solución reguladora de formiato 0,1 M / acetonitrilo como fase eluyente. La pureza del sólido obtenido es > 99,5%.

- 25 El rendimiento del aislamiento, a partir del intermedio 15, supera el 90%.

El proceso de síntesis de Nicorandil es más ventajoso que los procedimientos conocidos porque, además de resolver el problema de la inestabilidad de la mezcla de reacción, con el consiguiente riesgo potencial de las explosiones, también se caracteriza por un rendimiento más alto.

30

Descripción de las figuras

- 35 **Figura 1:** La muestra de la mezcla de reacción, se carga en un recipiente (vidrio de acero) y se inserta en un horno ajustado a una temperatura constante (25°C), mostró un fenómeno significativo de autocalentamiento seguido por descomposición muy grave (definido en el diagrama como "detonación" en vista de la tasa de aumento de temperatura asociado con este). Si los valores de temperatura encontrados se corrigen de acuerdo a la inercia térmica del sistema, el resultado es un fenómeno térmico que podría aumentar la temperatura de la muestra en aprox. 438K; sin embargo, la medición realizada subestima el evento, porque no se lleva a cabo bajo condiciones adiabáticas, pero manteniendo los entornos de la muestra a temperatura ambiente.

40

Figura 2: La muestra se analizó usando un recipiente de vidrio de acero y un programa de calentamiento de 10 K/2h de 30°C a 70°C. El termograma resultante puede ser interpretado de manera similar a un termograma DSC en una escala de tiempo. Los fenómenos exotérmicos dan un efecto positivo (EXO UP).

45

La invención se describirá con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

50

Síntesis del Nicorandil

Se cargan 6,00 g de ácido acético glacial, seguido por 1,35 g del ácido nítrico al 68%, en un matraz de reacción de 100 mL de tres bocas, purgado con nitrógeno y equipado con un agitador magnético de anclaje, sonda de temperatura y embudo de adición. El sistema se estabiliza térmicamente a una temperatura de 22°C, y se adicionan 4,00 g de anhídrido acético en

aprox. 15 minutos. El sistema se agita durante aprox. 15 minutos; a continuación se adiciona, en porciones, 1,00 g de N-(2-hidroxietil) nicotinamida en ≈15 minutos, sin superar 22°C. El sistema se agita durante 30 minutos a 22°C, y a continuación se comprueba el progreso de la reacción por HPLC. El contenido de N-(2-hidroxietil) nicotinamida es <1%. El contenido del matraz se vierte lentamente en amoníaco acuoso al 24% (14,0 g), teniendo cuidado de no exceder la temperatura de 35°C. La temperatura se reduce a 5°C y se mantiene durante aprox. 30 minutos. El sólido se aísla por filtración, se lava con 1 ml de agua.

El sólido se seca a 40°C durante 48 horas, para obtener 1,13 g de Nicorandil en bruto (rendimiento 89,1%).

Ejemplo 2

Ampliación preliminar

Se cargan 300 g de ácido acético glacial, seguido de 67,5 g de ácido nítrico al 68%, en un matraz de reacción de 1000 mL de tres bocas, purgado con nitrógeno y equipado con agitador magnético de anclaje, sonda de temperatura y embudo de adición. El sistema se estabiliza térmicamente a una temperatura de 18°C, y se adicionan 200 g de anhídrido acético en aprox. 45 minutos, teniendo cuidado de no exceder la temperatura de 25°C y detener la adición si se supera ese umbral. La reacción es muy rápida, y por lo tanto es controlable por medio de la alimentación de reactivo. El sistema se agita durante aprox. 30 minutos, después se enfría a 15°C, y se adicionan 50,0 g de N-(2-hidroxietil) nicotinamida en cinco porciones idénticas de 10,0 g, con 15 minutos de diferencia, teniendo cuidado de volver la temperatura a 15°C antes de adicionar cada porción. El sistema se agita durante 90 minutos a 22°C, y el progreso de la reacción a continuación se comprueba por HPLC. El contenido de N-(2-hidroxietil) nicotinamida es <1%. Los contenidos del matraz se vierten lentamente en amoníaco acuoso al 24% (700 g), teniendo cuidado de no exceder la temperatura de 35°C. La temperatura se reduce a 5°C y se mantiene durante aprox. 60 minutos. El sólido se aísla por filtración, lavándolo con ≈ 50 ml de agua.

El sólido se seca a 40°C durante 16 horas, y se obtiene 59,3 g de Nicorandil en bruto (rendimiento 93,8%).

Ejemplo comparativo 1

Síntesis a partir de la mezcla de ácido sulfúrico / ácido nítrico (tiempo de reacción de 90 minutos, temperatura 10°C)

Se cargan 18,4 g de ácido sulfúrico concentrado en un matraz de reacción de 100 mL de tres bocas, purgado con nitrógeno y equipado con agitador magnético de anclaje, sonda de temperatura y embudo de adición. La mezcla se enfría a 0°C y 16,9 g de ácido nítrico al 68%, luego se deja caer en el, operándose con cuidado en vista de la fuerte reacción exotérmica. El sistema se estabiliza térmicamente a una temperatura de 10°C y se adicionan 10,0 g de N-(2-hidroxietil) nicotinamida en aprox. 5 minutos, manteniendo dicha temperatura. El sistema se agita durante 30 minutos, y a continuación la conversión se prueba por HPLC. El contenido de N-(2-hidroxietil) nicotinamida residual es 33,5%. La mezcla de reacción es incolora. La mezcla se deja bajo agitación a 10°C durante una hora más, y a continuación se vuelve a probar la conversión. El contenido de N-(2-hidroxietil) nicotinamida residual es 25,3%. La mezcla de reacción toma color amarillo-marrón. Los contenidos del matraz se vierten lentamente en amoníaco acuoso al 24% (45,6 g), teniendo cuidado de no exceder la temperatura de 35°C. La temperatura se reduce a 5°C y se mantiene durante aprox. 30 minutos. El sólido se aísla por filtración, se lava con 10 ml de agua.

El sólido se seca a 40°C durante 24 horas, y se obtienen 7,6 g de Nicorandil en bruto (rendimiento 60,2%).

Ejemplo comparativo 2

Síntesis a partir de la mezcla de ácido sulfúrico / ácido nítrico (tiempo de reacción de 90 minutos, temperatura 20°C)

Se cargan 18,4 g del ácido sulfúrico concentrado en un matraz de reacción de 100 ml de tres bocas purgado con nitrógeno y equipado con agitador magnético de anclaje, sonda de temperatura y embudo de adición. La mezcla se enfría a 0°C y a continuación, se dejan caer en este 16,9 g de ácido nítrico al 68%, operándose con cuidado en vista de la fuerte reacción exotérmica. El sistema se estabiliza térmicamente a una temperatura de 20°C y se adicionan 10,0 g de N-(2-hidroxietil) nicotinamida en aprox. 5 minutos, manteniendo dicha temperatura. El sistema se agita durante 30 minutos. Se observa una emisión evidente de vapores nitrosos en este punto, y la masa se vuelve marrón. Se detiene la prueba.

Ejemplo comparativo 3

Síntesis a partir de la mezcla de ácido sulfúrico / ácido nítrico (tiempo de reacción 150 minutos, la temperatura de 10 ° C)

ES 2 525 918 T3

5 Se cargan 18,4 g de ácido sulfúrico concentrado en un matraz de reacción de 100 mL de tres bocas, purgado con nitrógeno y equipado con agitador magnético de anclaje, sonda de temperatura y embudo de adición. La mezcla se enfría a 0°C y a continuación se dejan caer en este 16,9 g de ácido nítrico al 68%, operándose con cuidado en vista de la fuerte reacción exotérmica. El sistema se estabiliza térmicamente a una temperatura de 10°C, y se adicionan 10,0 g de N-(2-hidroxietil) nicotinamida en aprox. 5 minutos, manteniendo dicha temperatura. El sistema se agitó durante 30 minutos, y a continuación la conversión se prueba por HPLC. El contenido de N-(2-hidroxietil) nicotinamida residual es 31,5%. La mezcla de reacción es incolora. La mezcla se deja bajo agitación a 10°C durante una hora más, y a continuación se vuelve a probar la conversión. El contenido de N-(2-hidroxietil) nicotinamida residual es de 25,0%. La mezcla de reacción toma un color amarillo-marrón.

10 Si se deja la masa de reacción a 10°C durante una hora más, se observará la formación de vapores nitrosos de color marrón. El contenido de N-(2-hidroxietil) nicotinamida residual es 23,8%. Se detiene la prueba.

15

Reivindicaciones

- 5
1. Un proceso para la preparación de Nicorandil, que comprende la O-nitración de N-(2-hidroxietil) nicotinamida con una mezcla de ácido nítrico no fumante, ácido acético y anhídrido acético.
2. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde la temperatura de reacción varía de 10 a 30°C.
- 10
3. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 2, en donde la reacción se lleva a cabo a 22°C, en el modo de semilotes, adicionando la N-(2- hidroxietil) nicotinamida sobre la mezcla de ácido nítrico, ácido acético y anhídrido acético.
4. Un proceso como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la mezcla de nitración se compone de una parte de ácido nítrico al 68%, 4-10 partes de ácido acético y 2-5 partes de anhídrido acético.
- 15
5. Un proceso como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 4, donde la relación molar del ácido nítrico con N-(2-hidroxietil) nicotinamida es 2-2,4.

Figura 1

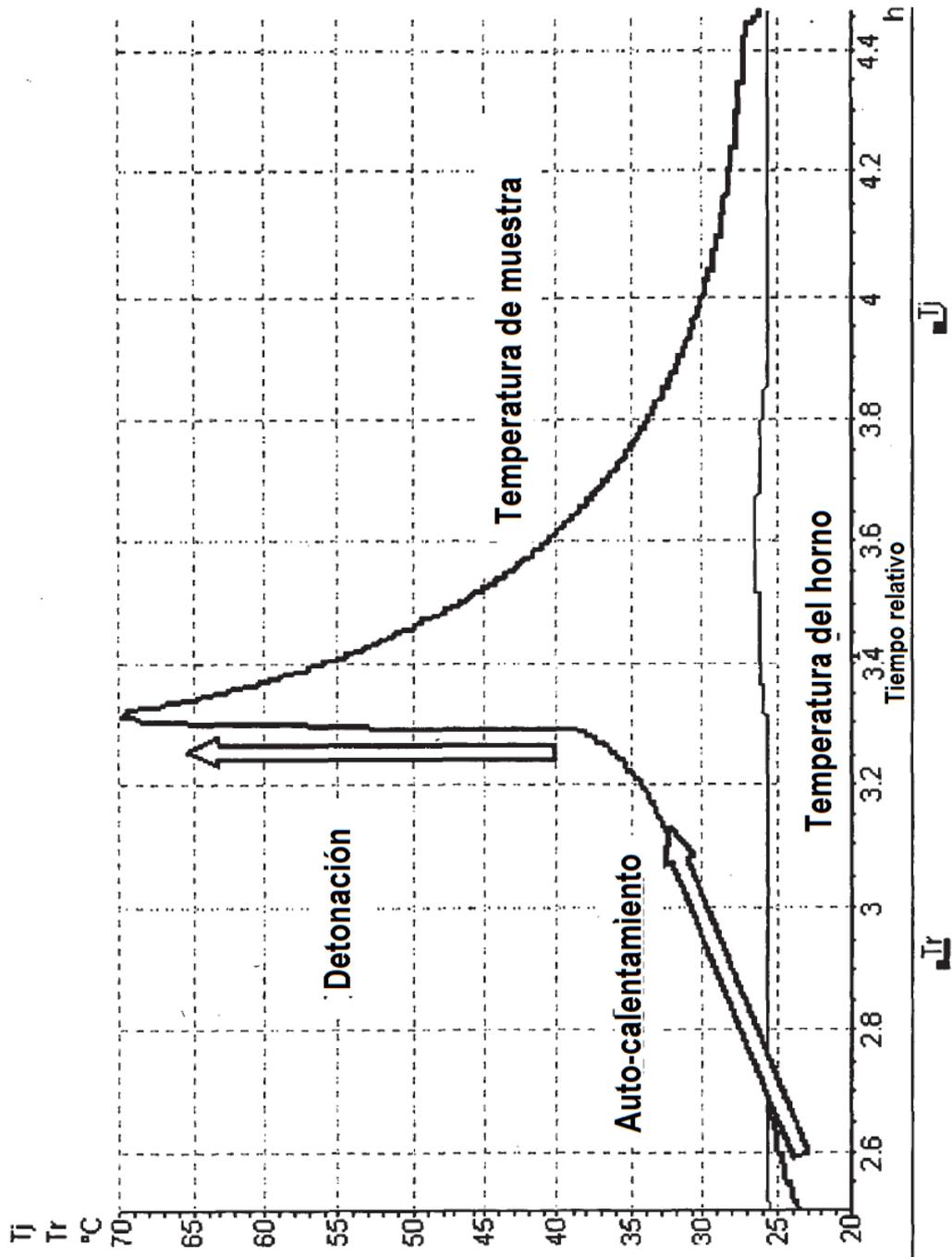


Figura 2

