

250



358.856

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

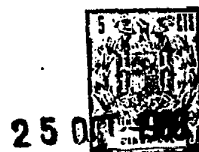
a favor de LABORATORIOS MIQUEL, S. A., entidad española,
domiciliada en Barcelona, calle Viledomat, 71, por "PROCEDI
MIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS ARILOXI
SOBUTÍRICOS".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimien
to para la obtención de derivados de los ácidos ariloxiiso
butíricos.

5. Recientes estudios farmacológicos han demostrado
que una serie de ácidos ariloxiisobutíricos y sus derivados,
muestran una acentuada actividad en la reducción de lípidos
y de colesterol en sangre e hígado, mejorando el cuadro ate
roesclerótico.

10. Por otra parte es conocida la propiedad que prese
tan algunos derivados de la piridina de actuar como protecto



res vasculares en afecciones cardíacas y cerebrales.

Es frecuente ver asociados ambos factores patológicos, principalmente en la senectud, por lo que se ha intentado crear una nueva molécula activa que actué simultáneamente frente a las hipercolesterolemias e hiperlipemias y en los cuadros ateroscleróticos que éstas originan.

5.

Los resultados farmacológicos y clínicos han demostrado que cuando combinamos en una misma molécula los componentes vasodilatadores y antilipémicos, obtenemos unos resultados que mejoran ostensiblemente el estado subjetivo y objetivo del paciente.

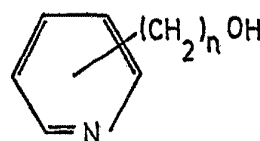
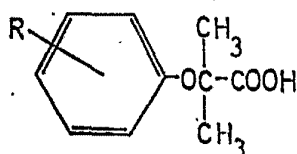
10.

Este invento se refiere a la preparación de un nuevo compuesto químico y en particular a un nuevo compuesto que se puede incluir en la serie de ésteres de los ácidos fenoxiisobutíricos con alcoholes de la serie de los piridinolcanoles.

15.

Más concretamente se refiere a la obtención de un éster en el que la parte ácida está formada por un ácido fenoxiisobutírico portador de un sustituyente en el anillo bencénico y el alcohol está formado por un anillo piridínico con un sustituyente alquílico portador de la función alcohol. Las fórmulas generales, de las que se deriva el ester mencionado, pueden representarse por la siguiente estructura:

20.



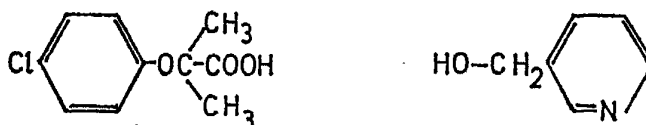
En sus aspectos más limitados, el presente invento



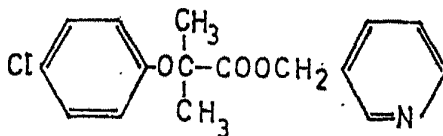
limita los substituyentes en la fracción ácida a la posición para y en la fracción alcohólica a la posición 3 de la piridina.

5. Concretando en el sentido de fijar el tipo y magnitud de los substituyentes en ambas fracciones de la molécula del ester, objeto de este invento, diremos que de entre los substituyentes en posición para, situados en el anillo bencénico de la parte ácida, el preferido de entre el grupo formado por los halógenos, es el cloro.
10. Por otra parte de entre las varias cadenas alquílicas de diferente magnitud que puedan estar unidas al átomo 3 de la molécula de piridina, la preferida es la que posee un grupo metilénico único. Es objeto fundamental de nuestro invento, el que la función alcohólica, está situada en la cadena lateral del núcleo piridínico.
- 15.

Las fórmulas estructurales concretas de la fracción ácida y alcohólica capaces de combinarse para formar el ester objeto de este invento son :



20. Se ha demostrado que para la preparación del ester objeto de este invento, concretamente el p-clorofenoxiisobutirato de 3-piridilcarbinol, cuya fórmula estructural es,





se pueden utilizar los métodos de preparación normales en la síntesis de tal clase de derivados, pero se ha podido comprobar y han resultado útiles para tal fin, el procedimiento que consiste en poner en contacto en presencia de un disolvente, por una parte el cloruro del ácido p-clorofenoxiisobutírico con el alcohol 3-piridilcarbinol ya en presencia de una substancia captadora de cloruro de hidrógeno o sin ella.

Concentrando el método de preparación del producto objeto de este invento, hemos observado que los disolventes más adecuados para utilizarse como medio reaccionante han sido disolventes no polares e inertes, tales como benceno, eter etílico, etc. Por lo que se refiere a la substancia captadora de hidrógeno, en el caso de su utilización, hemos comprobado que son útiles las bases orgánicas capaces de combinarse con el cloruro de hidrógeno que se desprende en la reacción, tales como substancias del grupo de la piridina, quinoleínas, etc, siendo interesante reseñar que puede utilizarse el propio 3-piridilcarbinol como substancia captadora, cuidando en este caso de poner un exceso de este reactivo sobre el calculado para la preparación del éster. Debemos hacer notar que los productos obtenidos por este método de preparación del éster, son distintos si la mencionada preparación se efectúa en presencia de captador de hidrógeno o sin él, ya que en el primer caso obtenemos el éster básico y en el segundo el clorhidrato del mismo.

Otro procedimiento que ha resultado útil para la preparación del éster, objeto de esta invención, ha sido pr

25 OCT



ceder a la condensación del cloruro del ácido p-clorofenoxiisobutírico con 3-piridilcarbinol, mol a mol y en ausencia de disolvente, manteniendo la mezcla a una temperatura de 120-130°C durante un período de 2-3 horas. El producto obtenido directamente en este procedimiento es el clorhidrato del éster.

Haciendo reaccionar el ácido p-clorofenoxiisobutírico con un exceso de 3-piridilcarbinol ya sea en presencia de catalizadores o incluso sin ellos, se ha podido comprobar la formación del éster correspondiente, demostrando ser un método a considerar en la preparación del citado éster.

El éster básico p-clorofenoxiisobutirato de 3-piridilcarbinol, se presenta en forma de un aceite denso, que cristaliza con el tiempo fundiendo a 52-53°C, insoluble en agua, en xilol, en éter de petróleo y en tolueno. Soluble en los disolventes orgánicos corrientes tales como éter, benceno, etc.

La temperatura de ebullición es de 155-157°C a 0,1 mm de presión. La preparación del clorhidrato del éster objeto de este invento se ha conseguido haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno a través de una solución bencénica del producto. El precipitado formado se recristaliza en terc-butanol, obteniéndose unas agujas de punto de fusión 132-134°C. La sal del éster de este invento es insoluble en xileno, tolueno, éter de petróleo; poco soluble en frío en acetonitrilo, n-butanol y terc-butanol; bastante soluble en caliente en los tres últimos disolventes. El producto presenta una acentuada higroscopicidad.



A fin de facilitar la compresión del citado invento se describen unos ejemplos, sin que ello signifique limitación alguna en el alcance de este nuevo procedimiento de preparación del éster mencionado.

5. E J E M P L O 1.

Se adiciona una solución de 23,3 g de cloruro de p-clorofenoxiisobutírico en benceno (100 cc) sobre una solución de 21 g de 3-piridilcarbinol en 200 cc de benceno anhidro, gota a gota y enfriando, manteniendo la temperatura alrededor de los 5°C. Se agita vigorosamente y se abandona el conjunto, una vez terminada la adición, a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra el precipitado y se lava con benceno. El filtrado se lava tres veces con agua fría y se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y se rectifica el aceite residual. La fracción que pasa entre 170-180°C a 1 mm se separa y se rectifica. Punto de ebullición 155-157°C a 0,3 mm. La preparación del clorhidrato del éster preparado según el ejemplo 1 se realiza haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno a través de una solución bencénica del éster básico. Precipitan unos cristales que, recristalizados con terc-butanol, funden a 132-133°C.

10.

15.

20.

E J E M P L O 2.

25.

A temperatura ambiente se adiciona una solución formada por 11,6 g de cloruro del ácido p-clorofenoxiisobutírico en 50 cc de benceno sobre una solución de 5,5 g de 3-piridilcarbinol en 60 cc de benceno. Todo el conjunto se agita convenientemente durante la adición del cloruro de



ácido. Se refluje el conjunto durante 3-4 horas. Se filtra el precipitado del clorhidrato del éster, lavamos dos veces con benceno anhidro y secamos. Se recristaliza de terc-butanol. Punto de fusión 133-134°C.

5. E J E M P L O 3.

2,33 g de cloruro del ácido p-clorofenoxiisobutírico se añaden lentamente sobre 1,1 g de 3-piridilcarbinol, enfriando. Se calienta el conjunto durante 30-40 minutos a temperatura de alrededor 140°C. Se enfría el residuo, se lava con benceno y recristaliza el producto. El clorhidrato del éster funde a 130-132°C.

E J E M P L O 4.

Se suspende 40 g de ácido p-clorofenoxiisobutírico en 100 cc de 3-piridilcarbinol, en presencia de 2 g de ácido p-toluensulfónico. Se calienta el conjunto a 110°C y se va separando el agua formada en la reacción. Una vez recogidos aproximadamente unos 3 g de agua se da por terminado el calentamiento y se enfría el conjunto, Se lava con agua la masa resultante de la reacción y se neutraliza cuidadosamente. El aceite residual se extrae con benceno, se seca, destila y rectifica obteniéndose un producto que tiene una temperatura de ebullición de 150-155°C a 0,3 mm de presión.

Serán independientes del alcance de la presente invención, los detalles accesorios que no alteren la esencialidad de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para su puesta en práctica, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

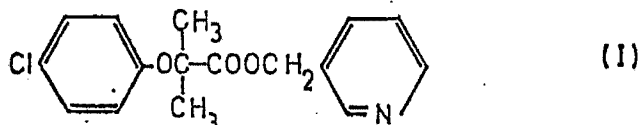


25

N O T A .

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

1. Procedimiento para la obtención de derivados de los ácidos ariloxiisobutíricos, de fórmula:



5. caracterizado por el hecho de hacer reaccionar cloruro del ácido p-clorofenoxisobutírico con 3-piridilcarbinol en presencia de una sustancia captadora de cloruro de hidrógeno.

10. 2. Procedimiento para la obtención de derivados de los ácidos ariloxiisobutíricos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar cloruro de ácido p-clorofenoxiisobutírico con 3-piridilcarbinol en presencia de un disolvente y prescindiendo de la utilización de sustancias captadoras de cloruro de hidrógeno, de modo que este último interviene en la reacción dando lugar a la
15. formación del clorhidrato de la sustancia (I).

20. 3. Procedimiento para la obtención de derivados de los ácidos ariloxiisobutíricos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de poner en contacto el cloruro del ácido p-clorofenoxiisobutírico con 3-piridilcarbinol sin disolventes y calentando el conjunto.

4. Procedimiento para la obtención de derivados de los ácidos ariloxiisobutíricos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de poner en contacto el ácido

25 OCT 1968



p-clorofenoxiisobutírico con 3-piridilcarbinol en presencia de catalizadores.

5. Procedimiento para la obtención de derivados de los ácidos ariloxiisobutíricos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer pasar una corriente de cloruro de hidrógeno por una solución del producto (I) en disolventes orgánicos.

6. Procedimiento para la obtención de derivados de los ácidos ariloxiisobutíricos.

10. La presente memoria consta de nueve hojas foliada, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 25 de octubre de 1968.

LABORATORIOS MIQUEL, S. A.

p.a.

L. PONTI

I. PONTI