

EX-IT
dm/34900

400523



400523

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus
territorios y plazas de soberanía, a favor de:

INDUSTRIA CHIMICA PRODOTTI FRANCIS S.p.A.

entidad italiana, domiciliada en Via F. Turati, 29,
Milán, Italia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CLORHIDRATO
DE P-CLOROFENOXI-ALFA-ISOBUTIRATO DE BETA-NICOTINILO"

====

Inventor : Stefano Beratto

Prioridad : Solicitud de patente en Austria
nº A 1687/71 V/12e₃ de fecha 26
febrero 1971.

Int. Cl.²: CO7D//A61K

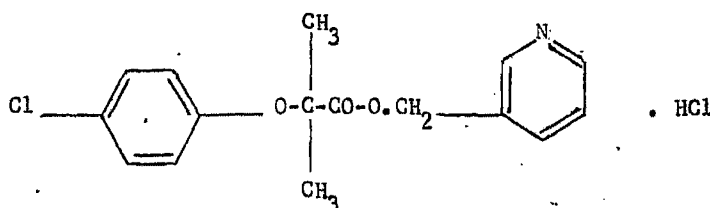


400523

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
~~CLASE~~ CLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del clorhidrato de p-clorofenoxi-alfa-isobutirato de beta-nicotinilo, que tiene la fórmula:



5. Es conocido que los ésteres del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico, en particular el éster etílico conocido con el nombre comercial de "Clofibrato", tienen una acción hipocolesterolémica (como es ampliamente descrito en el Merck Index, 18ª edición, página 270). Es también conocido que el beta-nicotinol tiene una acción vasodilatadora.

10. El éster del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico con el

400523 23



beta-nicotinol tiene una acción al mismo tiempo hipocolesterolémica y vasodilatadora, presentando las ventajas de ambas terapias. Otra ventaja de este éster es la de permitir alcanzar, con una dosis inferior, los mismos efectos que se obtendrían con la administración separada de éster etílico del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico y beta-nicotinol. - - - - -

5.

Además, debe observarse que el éster anteriormente indicado se utiliza en forma de clorhidrato (según la fórmula de estructura ya señalada) puesto que el clorhidrato permite obtener niveles hemáticos superiores a los del éster del que deriva y efectuar la administración por inyección. - - - - -

10.

El método más común para la obtención del clorhidrato de p-clorofenoxi-alfa-isobutirato de beta-nicotinilo consiste en hacer reaccionar el cloruro del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico con el beta-nicotinol en presencia de piridina y tratar luego el éster aislado con ácido clorhídrico gaseoso. Otros detalles de este procedimiento se pueden hallar en la solicitud de patente en Holanda Nº 6.610.738 a nombre de Merck y Co., presentada el 31.1.1966. - - - - -

15.

Entre los inconvenientes del procedimiento de preparación anteriormente indicado se pueden mencionar los siguientes: - - - - -

a) se debe pasar a través del cloruro del ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico, lo que presenta dificultades tanto desde el punto de

20.

23 FEB 1972

400523



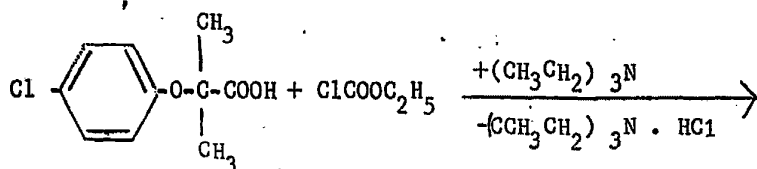
vista de la preparación como del punto de vista de la purificación;

b) el producto final contiene siempre cierta cantidad de ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico que, además, es escasamente activo.

5. Se ha hallado ahora, y ello constituye el objeto de la presente invención, un nuevo procedimiento para la preparación del clorhidrato de p-clorofenoxi-alfa-isobutirato de beta-nicotinilo que elimina el paso intermedio a través del cloruro y que conduce a un producto acabado de altísimo grado de pureza. - - - - -

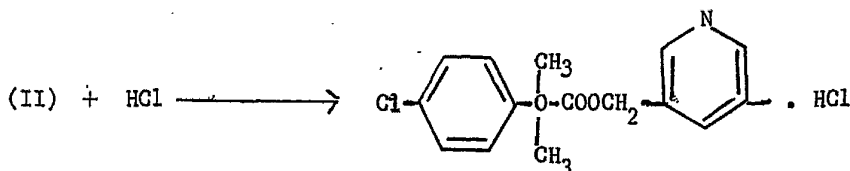
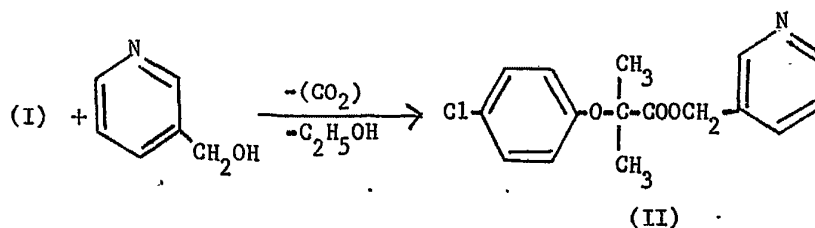
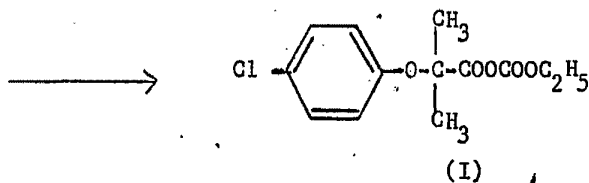
10. Substancialmente el nuevo procedimiento según la presente invención consiste en hacer reaccionar, a temperatura próxima a 0°C y en presencia de trietilamina o tributilamina, el ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico con cloroformiato de etilo obteniendo el correspondiente anhídrido mixto, el cual se hace entonces reaccionar con el beta-nicotinol, a temperatura de 40-80°C, formando el éster correspondiente que
15. luego se pone en contacto con ácido clorhídrico gaseoso, obteniendo el clorhidrato, objeto del procedimiento de la presente invención. - - - - -

El esquema de reacción es el siguiente: - - - - -



400523

23 FEB



5. La preparación de anhídridos mixtos por medio de cloroformiato de etilo está descrita en la literatura (por ejemplo G.P. Schiermenz y H. Engelhard, Berichte, vol. 92, pág. 857 (1959), que se refiere específicamente al uso de tales anhídridos mixtos como intermediós para la posterior transformación de amidas. Por descomposición de los anhídridos mixtos obtenidos del cloroformiato de etilo se obtiene luego el éster etílico. - - - - -

10. La característica original del procedimiento según la invención reside precisamente en hacer reaccionar dicho anhídrido mixto con el alcohol deseado, o sea el beta-nicotinol, para obtener directamente

400523²³



el éster del mismo alcohol. - - - - -

En otras palabras, en la técnica usual la preparación del anhídrido mixto está ligada con la siguiente reacción para la obtención de la correspondiente amida. De otra forma, dada la inestabilidad de los anhídridos mixtos, se obtendría el éster etílico pero en ningún caso se ha sugerido el uso del anhídrido para la obtención del éster deseado. - - -

5.

El anhídrido mixto se prepara en benzol o en otro solvente inerte, pero no se aísla en cuanto en la misma solución se añade en cantidad estequiométrica el beta-nicotinol. - - - - -

10. Esta segunda reacción tiene lugar entre los 40°C y los 80°C. - -

La duración de la reacción es de aproximadamente una hora y el rendimiento es del 70% con respecto al teórico. - - - - -

A temperatura inferior a 40°C, la reacción no tiene lugar completamente, mientras que a temperatura superior a 80°C se tiene la descomposición del anhídrido mixto, sin reacción con el beta-nicotinol. - -

15.

Es también posible evaporar a baja temperatura el solvente del anhídrido mixto y hacer reaccionar el anhídrido con el beta-nicotinol en las mismas condiciones anteriormente descritas. - - - - -

400523²³



Si se trabaja en benzol, al final de la reacción después de enfriamiento se trata con ácido clorhídrico gaseoso y se obtiene el clorhidrato de p-clorofenoxi-alfa-isobutirato^d de beta-nicotinilo. - - - - -

5. Si el benzol se ha evaporado anteriormente, por refrigeración cristaliza el éster deseado que, tomado de nuevo con benzol y tratado con ácido clorhídrico gaseoso, da el producto deseado. - - - - -

La invención se ilustra por medio del ejemplo que sigue que tiene finalidades ilustrativa pero no limitativas. - - - - -

EJEMPLO

10. Se suspenden 21,4 g de ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico en 300 cc de benzol. Bajo agitación se vierten 10,2 g de trietilamina. Se tiene una solución completa. - - - - -

Se enfría a 10°C y a esta temperatura se vierten 15 g de cloroformiato de etilo. - - - - -

15. Al final se agita durante una hora a temperatura ambiente y se filtra el clorhidrato de trietilamina. - - - - -

La solución bencénica se evapora bajo vacío hasta la sequedad

400523²³ FEB 1972



y queda un aceite amarillo oscuro. - - - - -

Se vierten en este aceite 12 g de beta-nicotinol. - - - - -

La reacción es exotérmica con desarrollo de espuma. Se calienta a 80°C durante media hora hasta que cesa el desarrollo de gas. - - - - -

5. Se añade benzol y se hace borbotear ácido clorhídrico gaseoso hasta una precipitación total del clorhidrato de p-clorofenoxi-alfa-isobutirato de beta-nicotinilo. - - - - -

Rendimiento = 70% del teórico

P.F. = 132°/133°C

Título = 99,6%

10.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

REIVINDICACIONES

15. 1.- Procedimiento para la preparación de clorhidrato de p-clorofenoxi-alfa-isobutirato de beta-nicotinilo, en el cual se hace reac-

400523



23 FEB 1972

5. cionar ácido p-clorofenoxi-alfa-isobutírico, en un solvente organico inerte, con cloroformiato de etilo, obteniendo el correspondiente anhídrido mixto, caracterizado porque dicho anhídrido mixto se hace reaccionar, a temperatura comprendida entre 40°C y 80°C, con beta-nicotinol en relaciones estequiométricas, formando el éster correspondiente, que luego se pone en contacto con ácido clorhídrico gaseoso, obteniendo el clorhidrato anteriormente mencionado. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho solvente inerte es benzol. - - - - -

10. 3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CLORHIDRATO DE P-CLOROFENOXI-ALFA-ISOBUTIRATO DE BETA-NICOTINILO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 23 FEB. 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

Por Poder
Firmado: M. Ludevid