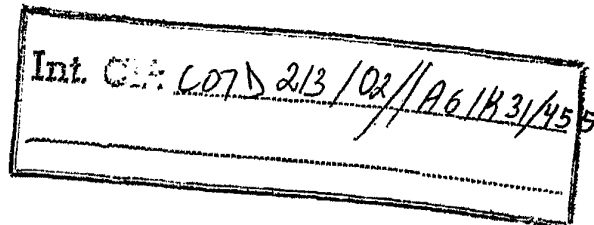


436868

13 MAYO 1975

P.- 60.125

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de PIERRE FABRE S.A.

entidad francesa

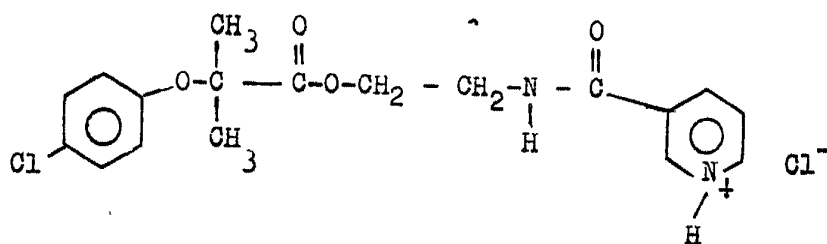
establecida en 125, rue de la Faisanderie, París 16<sup>e</sup>, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL CLORHIDRATO DE LA  
N-NICOTINOIL-O-PARA-CLORO-FENOXI-ISOBUTANOIL-ETANOL-  
-AMINA"

(Clase Internacional C07D)

La presente invención, realizada en el Centro de Investigación Pierre FABRE, tiene por objeto un procedimiento para la obtención de clorhidrato de N-nicotinoil-O-para-clorofenoxi-isobutanoil-etanolamina, de fórmula:

5



10

El derivado obtenido es útil como medicamento que posee acción hipolipémica e hipocolesterolémica.

15

Se admite que existe una relación entre el riesgo de trombosis arterial y la mayoría de las alteraciones del metabolismo de lípidos.

20

Para corregir esas alteraciones, se utilizan habitualmente medicamentos que contienen clofibrato o ácido nicotínico. Sin embargo, esos dos principios activos no actúan exactamente sobre los mismos factores, y su asociación es a menudo necesaria para un tratamiento adecuado de las alteraciones observadas.

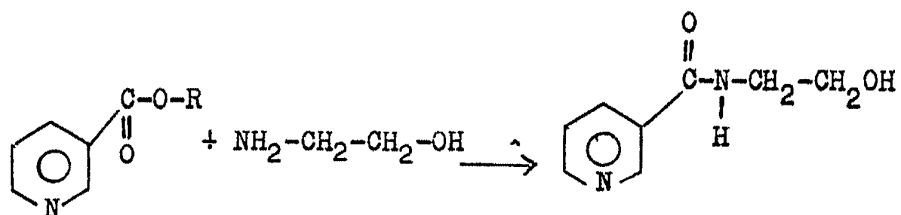
25

El compuesto químico objeto de la presente invención palia este inconveniente, aportando una terapéutica

más completa.

Se puede obtener según el esquema de síntesis siguiente:

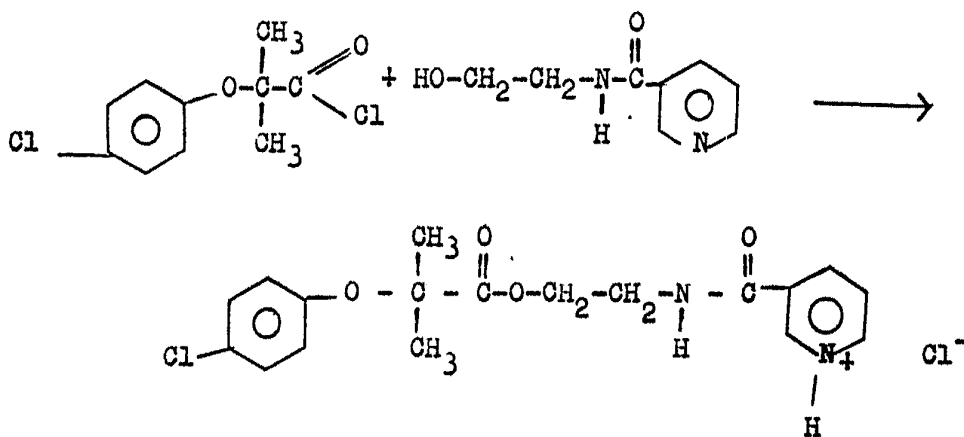
5



10

R = alcoholo inferior

15



20

El procedimiento de obtención del derivado se describe a continuación de manera detallada.

25

I - Preparación de N(hidroxi-2-)-etil-nicotinamida

En un matraz de fondo redondo se introducen sucesivamente 1 mol de nicotinato de etilo y 1 mol de etanolamina.

5 Se calienta la mezcla mediante un baño de aceite, a aproximadamente 150°C, durante 4 horas, con agitación.

10 El etanol formado se destila paulatinamente; cuando se ha recuperado la cantidad teórica de etanol, la reacción ha terminado.

La amida obtenida cristaliza; esta masa se puede recristalizar en cloroformo.

El rendimiento es cuantitativo, de 90 a 100% según los casos.

15 Este derivado tiene un punto de fusión de 92°C; en el infrarrojo, presenta las bandas de absorción características, y sobre todo  $C=O$  (amida) a 1655  $cm^{-1}$ .

20 II - Preparación del clorhidrato de N-nicotinoil-O-para-clorofenoxi-isobutanoil-etanolamina

25 A una solución formada por 1 mol de N-hidroxi-etilnicotinamida en 500 ml de cloroformo se añade, con agitación, una solución de 1 mol de cloruro de p-clorofenoxiisobutiroilo en 200 ml de cloroformo.

Se salienta a reflujo durante 6 horas; por enfriamiento, el producto esperado precipita.

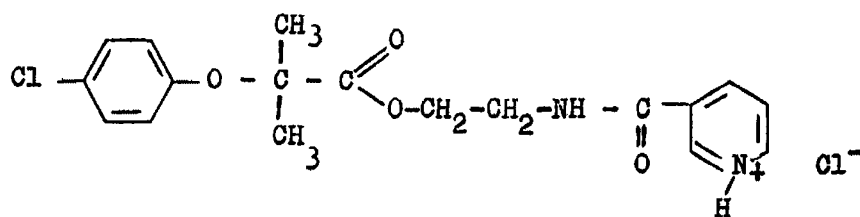
Los cristales se filtran, se filtran con succión, y luego se lavan con un poco de cloroformo.

5

El rendimiento es del 86% de producto recristalizado en etanol a ebullición.

Este derivado de fórmula:

10



15

Fórmula empírica: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Masa molecular: 399,3

Cristales blancos

20

Punto de fusión instantánea: 150°C.

fusión lenta: 130°C

Cromatografía en placa:

- soporte: sílice Merck F 254

- disolvente: ácido acético/dioxano/benceno 4/25/90

25

- revelado: con lámpara ultravioleta

- Rf : 0,5

Caracteres de solubilidad:

Solubilidad al 12% en agua, al 3,5% en etanol, al 5% en propilenglicol y al 16% en N-metilpirrolidona.

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 15 de Mayo de 1.974, bajo el Número 74.16962, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento de preparación del clorhidrato de la N-nicotinoil-O-para-clorofenoxi-isobutanoil-etanol-amina, caracterizado porque se trata N(hidroxi-2-etil)-nicotinamida con cloruro de p-clorofenoxi-isobutiroilo,

25

en un disolvente orgánico.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan cantidades estequiométricas de N(hidroxi-2-etil)-nicotinamida y cloruro de p-clorofenoxi-isobutiroilo.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la operación se efectúa en un líquido inerte que sirve de disolvente o soporte.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque el líquido inerte se elige de entre hidrocarburos saturados, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres-óxidos, compuestos heterocíclicos oxigenados, nitrilos, N,N-dialcohol-amidas, sulfóxidos y mezclas de ellos.

15 5ª.- Procedimiento de preparación del clorhidrato de la N-nicotinoil-O-para-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

20

25

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a  
máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

13 MAYO 1975

P.A.

Alberto de Eizaberry  
For Power

7.5.75/RTA.-