

440711

- 4 SET. 1975

P. 60.970

File Gz//schö

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl.: C07D//A61K

A nombre de MERZ & CO.

entidad alemana

establecida en Eckenheimer Landstrasse 100-104,  
6 Frankfurt am Main, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTER  $\alpha$   
- [2-(PARA-CLOROFENOXI)-ISOBUTIRIL]- $\beta$ -NICOTINQIL  
GLICOLICO"

POOR  
QUALITY

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico.

5 El éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico es un compuesto químico conocido y funde a 47°C. Como componente de preparados farmacéuticos, el éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico manifiesta efecto hipolipidémico en el caso de hiperlipidémias y en el caso de índices elevados de triglicéridos y de  
10 colessterina. En el caso de investigaciones clínicas se ha puesto de manifiesto que al ingerir sendas porciones de 300 mg de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico por paciente y día se disminuyeron de manera importante los contenidos de colessterina, triglicéridos, fosfátidos y ácidos grasos libres en la sangre de los pacientes.  
15

Ya se conoce un procedimiento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico. De acuerdo con la patente alemana 1.941.217 se hace reaccionar ácido 2-(para-clorofenoxi)-isobutírico con  
20 un exceso de etilén-glicol en presencia de cantidades catalíticas de ácido fosfórico y de ácido para-toluenal-fónico para formar el semiéster, y este semiéster es llevado a reaccionar con un exceso de cloruro de ácido nicotínico en tetrahidrofurano, enfriando con hielo. Después de la recristalización  
25 en acetato de etilo se obtiene con un rendimiento de 70%

clorhidrato de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico con un punto de fusión de 100°C.

Si bien este procedimiento conocido conduce con rendimientos útiles al compuesto deseado, tiene no obstante diferentes desventajas. El cloruro de ácido nicotínico hecho reaccionar con el semiéster constituye un compuesto sensible a la hidrólisis, por lo cual la reacción debe ser llevada a cabo excluyendo la humedad. Además de ello, en esta reacción resulta ácido clorhídrico libre, que plantea exigencias especiales en cuanto a la estabilidad frente a la corrosión de los equipos utilizados.

Es misión del presente invento desarrollar un procedimiento mejorado para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico, que evite las desventajas antedichas y conduzca con un rendimiento mejorado al producto deseado.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico está caracterizado porque se hace reaccionar éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroacetílico con una sal de metal alcalino del ácido nicotínico. En las condiciones de reacción previstas de acuerdo con el invento resulta en este caso la deseada base de éster con rendimientos de 90 a 95%.

Para un técnico en la materia es sorprendente

que en el caso de la reacción del cloruro alcohílico superior, éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico, con el derivado de piridina, sal de ácido nicotínico, no aparezca prácticamente ninguna cuaternización del nitrógeno piridínico, ya que del manual SYNTHETISCHE ARZNEIMITTEL, editado por Dr. W. Knobloch, Akademie-Verlag, Berlin 1961, página 531, es sabido que en el caso de la reacción de piridina con cloruro de cetilo o con otro cloruro de alcohol superior se obtiene predominantemente cloruro de N-cetilpiridinio.

5

10

Partiendo de esta reacción bien conocida resulta sorprendente el hecho de que en la reacción, prevista de acuerdo con el invento, de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico con una sal de metal alcalino del ácido nicotínico no se produzca prácticamente ninguna alcoholación del nitrógeno piridínico, sino que se obtenga con rendimientos de 90

15

a 95% el deseado éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico.

En el procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico se hace reaccionar éster cloroetílico de ácido para-clorofenoxi-isobutírico con una sal de

20

metal alcalino del ácido nicotínico. De modo preferible se emplea en tal caso la sal sódica del ácido nicotínico (nicotinato de sodio (Na)), si bien también son apropiadas otras

25

sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo el nicotina-

to de litio (Li) o el nicotinato de potasio (K). La reacción de ambos participantes en la reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente polar, que hierve a temperatura elevada; disolventes útiles para ello son por ejemplo tetra-  
5 hidrofurano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, prefiriéndose de acuerdo con el invento de modo especial la reacción en dimetilformamida, ya que en este caso se obtienen los mejores rendimientos de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico. El procedimiento de acuerdo con  
10 el invento se lleva a cabo a temperatura elevada. Temperaturas de 120 a 180°C son bien apropiadas para la reacción de los participantes previstos en la reacción en un disolvente polar. A estas temperaturas es necesaria, para una reacción ampliamente completa, una duración de la reacción de aproximadamente  
15 20 a 200 minutos, en donde a temperaturas de reacción más elevadas tiempos de reacción ya más cortos conducen a una reacción satisfactoria.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -  
20 nicotinoilglicólico conduce a rendimientos especialmente buenos si se hace reaccionar éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico con nicotinato de sodio durante  
30 a 120 minutos en dimetilformamida hirviendo. Convenientemente se separan por destilación en este caso a partir de la  
25 dimetilformamida hirviendo al mismo tiempo aproximadamente

5% de dimetilformamida, con el fin de eliminar desde la mezcla de reacción impurezas volátiles resultantes. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción es enfriada a la temperatura ambiente y el cloruro de sodio formado es separado por filtración. El cloruro de sodio separado por filtración es lavado varias veces con pequeñas cantidades de dimetilformamida, la dimetilformamida de lavado es reunida con la solución de reacción, y a partir de ésta se separa totalmente la dimetilformamida por destilación en vacío a temperatura moderadamente elevada. El éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico bruto, casi exento de dimetilformamida, que queda como residuo, es recogido con isopropanol, tras añadir un agente blanqueante es agitado durante aproximadamente 40 a 120 minutos en isopropanol hirviendo y a continuación de ello se separa por filtración el agente blanqueante desde la solución caliente. Un agente blanqueante bien apropiado es, por ejemplo, Tonsil 70 CC. La solución moderadamente caliente, separada por filtración, con el producto deseado, es mezclada a continuación con isopropanol frío, aproximadamente en la proporción 1:1, comenzando la cristalización del éster deseado. Después de aproximadamente 6 a 10 horas a 6 hasta 8°C se ha separado ampliamente por cristalización el producto buscado, y la papilla cristalina es separada por centrifugación, desmenuzada y secada. En tal caso resulta éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico en forma de producto con color desde

blanco hasta amarillo claro en un rendimiento de aproximadamente 70 a 75%. En el tratamiento de las aguas madres se aíslan nuevamente alrededor de 20% de éster, de modo que con el procedimiento de acuerdo con el invento se logra un rendimiento total de aproximadamente 90 a 95%.

Los participantes en la reacción, disolventes y sustancias auxiliares, empleados en el procedimiento de acuerdo con el invento, son en general materiales de partida bien accesibles y pueden ser adquiridos de manera comercialmente usual. Si el éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico no estuviera disponible en la cantidad necesaria y/o con la pureza precisa, este éster puede obtenerse con facilidad por ejemplo a partir de cloroetanol y ácido para-clorofenoxi-isobutírico. Por ejemplo se calientan a aproximadamente 100°C 4 moles de cloroetanol con 1 mol de ácido para-clorofenoxi-butírico en presencia de cantidades catalíticas de trifluoruro de boro (aproximadamente 5%, referido al ácido) y a esta temperatura se hacen reaccionar en el espacio de 50 a 60 minutos. A continuación el cloroetanol en exceso es separado por destilación, el residuo es recogido en cloroformo y es lavado varias veces con solución al 10% de NaHCO<sub>3</sub>. A continuación se destila fraccionadamente, pudiendo destilarse sin descomposición, en el vacío de trompa de agua, el éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico; punto de ebullición 181°C/13 Torr.

El siguiente ejemplo sirve para explicar el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo

5 En un matraz de reacción provisto de agitador y de columna se disponen previamente  
8,310 kg de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico,  
4,350 kg de nicotinato de sodio y  
10 60,000 litros de dimetilformamida

y se hacen reaccionar con agitación y calentamiento a 150-155°C en el espacio de 60 minutos. Durante el transcurso de la reacción se eliminan 3 litros de dimetilformamida a través de la columna de destilación a presión normal. Una vez terminada la reacción se enfría la carga de reacción a temperatura ambiente y se elimina la sal común separada mediante filtración. El lavado ulterior de la torta de filtración se efectúa con alrededor de 8 litros de dimetilformamida.

15 Se somete al producto filtrado a una destilación en vacío a 15-20 Torr, eliminándose aproximadamente 60 litros de dimetilformamida. El residuo de destilación es agitado a reflujo con 5 litros de isopropanol y 0,5 kg de carbón activo durante 60 minutos, y a continuación es filtrado en un filtro de presión. La torta de filtración se lava con aproximadamente 2 litros de isopropanol. El producto filtrado es

mezclado finalmente con 3 litros de isopropanol frío y es llevado a cristalización a 10°C.

5 Después de reposar durante la noche se centrifuga el producto de reacción y se le seca a 30°C en la estufa de secado en vacío. Las aguas madres se utilizan en la siguiente carga de reacción, en lugar del isopropanol.

Se obtienen alrededor de 10 kg de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico con un punto de fusión de 46-48°C (91% de la teoría).

10 El producto tiene los siguientes datos característicos de análisis:

	C:	calculado:	59,40%,	encontrado:	59,22%
	H:	"	4,95%,	"	4,98%
	Cl:	"	9,80%,	"	9,59%
15	N:	"	3,85%,	"	3,88%

20 El éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico preparado de acuerdo con el invento es un polvo cristalino de color amarillo pálido, que puede ser utilizado como sustancia activa en preparados farmacéuticos. La administración por vía oral, por ejemplo en la forma de tabletas, grageas, cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura, conduce en hombres y animales a una importante disminución del contenido de colessterina, de triglicéridos, de fosfátidos y de ácidos grasos libres en la sangre.

25

5

El éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico puede ser incorporado también en las tabletas, grageas y cápsulas que liberan de modo retardado la sustancia activa. Un medicamento apropiado para administrar por vía oral consiste por ejemplo en cápsulas de gelatina, que en 245 mg de mezcla de cera contienen sendas porciones de 300 mg de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 5 de Septiembre de 1974, bajo el Nº 38778/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

## REIVINDICACIONES

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:

5  
10  
12.- Procedimiento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico, caracterizado porque se hace reaccionar éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico con una sal de metal alcalino del ácido nicotínico.

15  
22.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se hace reaccionar éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico con nicotinato de sodio.

32.- Procedimiento según las reivindicaciones 12 ó 22, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar que hierve a temperatura elevada, especialmente en dimetilformamida.

20  
42.- Procedimiento según las reivindicaciones 12 a 32, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 120 a 180°C.

25  
52.- Procedimiento según las reivindicaciones 12 a 42, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un intervalo de tiempo de 20 a 200 minutos.

6ª.- Procedimiento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico, caracterizado porque se hace reaccionar éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -cloroetílico con nicotinato de sodio durante 30 a 120 minutos en dimetilformamida hirviendo.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque una vez terminada la reacción se separa ampliamente por destilación la dimetilformamida, y el residuo es llevado a cristalización en isopropanol.

8ª.- Procedimiento para la preparación de éster  $\alpha$ -[2-(para-clorofenoxi)-isobutiril]- $\beta$ -nicotinoilglicólico.

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 SET. 1975

Fernando de Elacburu  
Por Poder