

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | |
|---------|------------------------------|---------|
| (18) ES | (11) NÚMERO AA2795 | (19) A1 |
| | (21) FECHA DE PRESENTACION | |
| | (22) | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|-------------------------------|----------------------------|
| (30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO 29614 A/74 | (32) FECHA 20-11-74 | (33) PAIS Italia |
|---|-------------------------------|----------------------------|

| | | |
|--------------------------|---|--|
| (43) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61H | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|---|--|

| |
|--|
| (64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(P-CLOROFENOXI-FENOXI) - -PROPIONATO DE (PIRIDIL-3-)-METILO" |
|--|

| |
|--|
| (71) SOLICITANTE (ES) POLI INDUSTRIA CHIMICA, S.p.A. |
|--|

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Piazza Agrippa 1 MILANO (Italia). |
|---|

| |
|---|
| (72) INVENTOR (ES) Dr. G. MASSAROLI |
|---|

| |
|--|
| (73) TITULAR (ES) POLI INDUSTRIA CHIMICA, S.p.A. |
|--|

| |
|---|
| (74) REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial. |
|---|



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

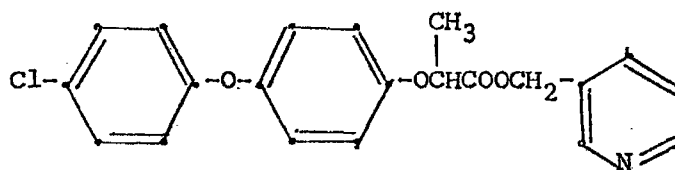
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(P-CLOROFENOXI-FENOXI)-PROPIONATO DE (PIRIDIL-3-)-METILO", a favor de la firma italiana POLI INDUSTRIA CHINICA S.p.A., residente en Piazza Agrippa 1 MILANO (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento tiene por objeto el 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propionato de (piridil-3)-metilo, de fórmula (I)

5.



10.

y los métodos respectivos de preparación. Dicho compuesto está dotado de interesantes propiedades hipocolesterolemizantes e hipolipemizantes, por lo cual son objeto también del invento composiciones farmacéuticas contenedoras del compuesto (I) en calidad de



principio activo.

5. Se ha comprobado en particular que la administración oral por 10 días consecutivos del compuesto (I) a ratas en dieta normal y la administración oral por 5 días consecutivos a ratas alimentadas con dieta hipercolesterólica de Tensho y col. (J. Pharm. Soc. Jap. 1972, 92, 879) permiten obtener disminuciones de la colesterolemia, de la lipidemia y de la trigliceridemia de la misma magnitud que las obtenibles con dosis 10 veces superiores de p-clorofenoxi-isobutirato de etilo. El compuesto de este
10. invento puede obtenerse por esterificación del ácido 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico con 3-piridilmetanol según los métodos ya de sí conocidos para
15. la preparación de los ésteres a partir de un ácido, una sal de éste o un derivado de éste y de un alcohol o un derivado de éste.

20. En particular, además de la esterificación catalizada por los ácidos minerales fuertes y por los tamices moleculares, se puede utilizar la reacción de las sales (metálicas o de bases orgánicas terciarias) del ácido 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico con las
25. 3-halogenmetilpiridinas en disolventes, de preferencia polares, como los alcoholes, las cetonas, los éteres cíclicos, las amidas alifáticas simples y similares.



- Como derivados funcionales del ácido 2-(p-
-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico se pueden utilizar,
por ejemplo, sus haluros, los cuales se hacen reaccio-
nar en disolventes apolares con 3-hidroximetilpiridina
5. en presencia de sustancias substractoras de ácido
halohídrico, como los carbonatos metálicos y las bases
orgánicas terciarias; o sus ésteres alquílicos inferiores
o sus imidazolidas, que se hacen reaccionar con 3-hi-
droximetilpiridina en presencia de cantidades catalí-
10. ticas de alcóxidos alcalinos.

Los ejemplos que siguen ilustran la prepa-
ración de los compuestos que son objeto de este invento,
sin limitar en ningún modo el alcance de éste.

Ejemplo 1

15. En una solución de 11,1 g (0,102 moles)
de 3-hidroximetilpiridina en 50 cc de tolueno anhidro
se instila a 30° C la solución de cloruro de 2-(p-
-clorofenoxi-fenoxi)-propionilo obtenida a partir de
10 g de ácido (0,0343 moles) en 25 cc de tolueno an-
20. hidro.

- Se agita a 30° C por 3 horas, se filtra
el clorhidrato de 3-hidroximetilpiridina, se concentra
el filtrado con presión reducida y se cristaliza el
residuo a partir de éter isopropílico. Se obtienen
25. 11 g, con un rendimiento del 84 %. Punto de fusión:
61-62° C.



| | | | | | | |
|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|----|-----------------|---------------------------------------|
| Análisis elemental | Para | C ₂₁ | H ₁₈ | Cl | NO ₄ | |
| | calc. | C | 65,71 | H | 4,72 | N 3,64 |
| | hall. | | 65,48 | | 4,73 | 3,57 |
| | MeOH | 267 m/μ | (E1% 102) | | | E ₁ ¹ % 1 cm |
| | λ _{max} | 277 m/μ | (" 76,8) | | | |

5.

Ejemplo 2

10.

15.

A una solución de 3,82 g (0,035 moles) de 3-hidroximetilpiridina y 6,77 g (0,067 moles) de trietilamina en 50 cc de tolueno anhidro se añade, a 30° y agitando, la solución de cloruro del ácido 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico (obtenida a partir de 10 g de ácido [0,0343 moles] en 30 cc de tolueno. Después de 3 horas de agitación a 30° C, se filtra el clorhidrato de trietilamina, se concentra el filtrado con presión reducida y se cristaliza el residuo a partir de éter isopropílico, con lo que se obtienen 7,88 g (60 %) de producto, de punto de fusión 61-62° C.

Ejemplo 3

20.

25.

Se calienta a 50-60° C con presión de 15-20 mm, por 3 a 8 horas (hasta reacción completa) una mezcla de 10 g (0,0312 moles) de 2-[p-clorofenoxi-fenoxi]-propionato de etilo, 10,2 g (0,0935 moles) de 3-hidroximetilpiridina y 0,175 g de butilato potásico terciario. Se neutraliza el álcali con ácido acético, se diluye



19

5. con agua, se extrae en éter el producto oleoso, se lava con agua el extracto, se seca sobre sulfato sódico y después de evaporar el disolvente se procede tal como ya se ha descrito, con lo cual se obtienen 6,5 g (54,5 %) de producto, de punto de fusión 61-62° C.

Ejemplo 4

10. A una solución de 10,5 g (0,0372 moles) de ácido 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico y 7,5 g (0,074 moles) de trietilamina en 50 cc de dimetilformamida se añade a gotas una solución de 6,1 g (0,0372 moles) de clorhidrato de 3-clorometilpiridina en 20 cc de dimetilformamida. Se agita por 3 horas a 30° C, se diluye con agua, se extrae el producto oleoso en éter y se procede luego como en el Ejemplo 3. Se obtienen 15. 7,2 g (51 %) de producto, de punto de fusión 61-62° C.

= . =

N O T A

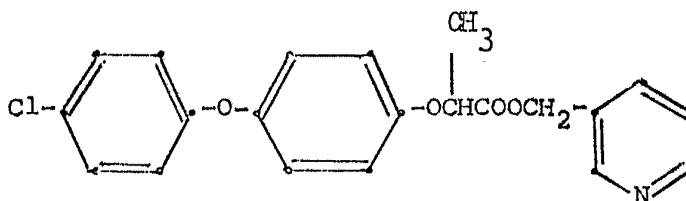
20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 29614 A/74 del 20 de Noviembre de 1974.

1. Procedimiento para la preparación de 2-(p-



-clorofenoxi-fenoxi)-propionato de (piridil-3)-metilo,
de fórmula (I)

5.



10.

que constituye la materia activa en la formulación de composiciones farmacéuticas de actividad hipocolesterole-
nizante y/o hipolipemizante, caracterizado por hacerse
reaccionar el ácido 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico
con 3-hidroximetilpiridina, en presencia de ácidos mine-
rales fuertes.

15.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1,
caracterizado porque en una variante de su realización,
la reacción se verifica partiendo de las sales metálicas
o de bases orgánicas terciarias del citado ácido 2-(p-
-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico con 3-halogenmetilpiri-
dinas, en disolventes adecuados, de preferencia polares.

20.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1,
caracterizado porque en otra variante de su realización,
la reacción se verifica partiendo de los haluros del ci-
tado ácido 2-(p-cloro-fenoxi-fenoxi)-propiónico con la
citada 3-hidroximetilpiridina, en presencia de carbona-
tos metálicos o de bases orgánicas terciarias en disol-
ventes anhidros, de preferencia apolares.

25.

19 NOV



4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en otra variante de su realización, la reacción se verifica partiendo de los ésteres alquílicos inferior, la imidazolida u otras amidas reactivas semejantes del citado ácido 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propiónico

5. con la citada 3-hidroximetilpiridina, en presencia de cantidades catalíticas de alcóxidos metálicos.

5. Procedimiento para la preparación de 2-(p-clorofenoxi-fenoxi)-propionato de (piridil-3-)-metilo.

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Noviembre de 1975

p.a.

p. p. JAIME ISEERN
Firmado: JOSE L. MORÁ