



(10) ES	(11) NUMERO 457.244	(12) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 26-3-77	

P.- 65.440

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 76/09253	(32) FECHA 29-3-76	(33) PAIS Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/AG1K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL CLORHIDRATO DE N-NICOTI NOIL-O-p-CLORO-FENCXI-ISOBUTANOIL-ETANOL-AMINA".		
(71) SOLICITANTE (S) PIEPRE FABRE S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 125, rue de la Faisanderie, 75116 Paris, Francia.		
(72) INVENTOR (ES) Henri Cousse y Gilbert Mouzin.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1 La Patente española nº 436.863 presentada el 23 de
Abril de 1975 se refiere a nuevos derivados del ácido feno-
xi-isobutírico que poseen acción hipolipemiante e hipocoles-
terolemiante, utilizables en terapéutica, en especial en la
5 prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. Más parti-
cularmente, han sido descritos los resultados de experimen-
tos farmacológicos y clínicos obtenidos con uno de los prin-
cipios activos, el clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-cloro-
-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina. Este principio ha sido ob-
10 tenido por un procedimiento que comprende dos etapas:

-preparación de la N-(hidroxi-2'-etil)-nicotinami-
da y recuperación por recristalización en cloroformo.

-condensación de la N-hidroxi-etil-nicotinamida
en solución clorofórmica con el cloruro de p-cloro-fenoxi-
15 -isobutiroilo.

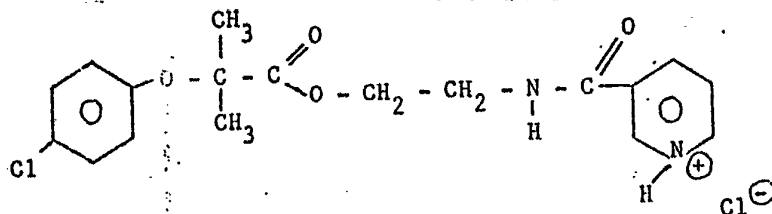
Esta etapa presenta el inconveniente de efectuarse
en medio heterogéneo, porque el ácido clorhídrico forma-
do en la condensación salifica la N-(hidroxi-etil)-nicotina-
mida, que precipita con el clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-
20 -cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina.

Esta mezcla necesita una purificación larga y cog-
tosa.

El objeto de la presente invención, realizada en
el Centro de Investigación Pierre Fabre, es un nuevo proce-
25 dimiento susceptible de paliar los inconvenientes anterio-
res, que puede ser empleado en ausencia de disolvente y que
permite obtener el clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-cloro-
-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina en una sola etapa, sin ais-
lar el producto intermedio.

30 Este nuevo procedimiento que permite la prepara-

1 ción del clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-cloro-fenoxi-isobu-
tanoil-etanol-amina de fórmula

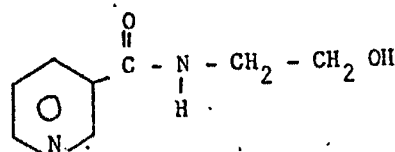


10 está caracterizado porque:

-Se aminoliza nicotinato de etilo por etanol-amina

-Se esterifica la N-(hidroxi-2-etil)-nicotinamida

bruta de fórmula:



20 por el cloruro de p-cloro-fenoxi-isobutiroilo bruto, y se
recupera el clorhidrato de N-nicotinoil O-p-cloro-fenoxi-
isobutanoil-etanol-amina de la mezcla de esterificación.

25 La etapa de aminolisis se lleva a cabo de prefe-
rencia a una temperatura elevada comprendida entre 100 y
150°C y es interesante trabajar a una temperatura compren-
dida entre 130 y 140°C para asegurar una velocidad y un ren-
dimiento de la reacción satisfactorios; es posible trabajar
a temperaturas más bajas de 140°C e incluso inferiores a
100°C, aunque en este caso la velocidad y el rendimiento de
la reacción están notablemente desminuidos.

30 El posible igualmente efectuar la aminolisis a
temperaturas superiores a 150°C, pero el rendimiento de la

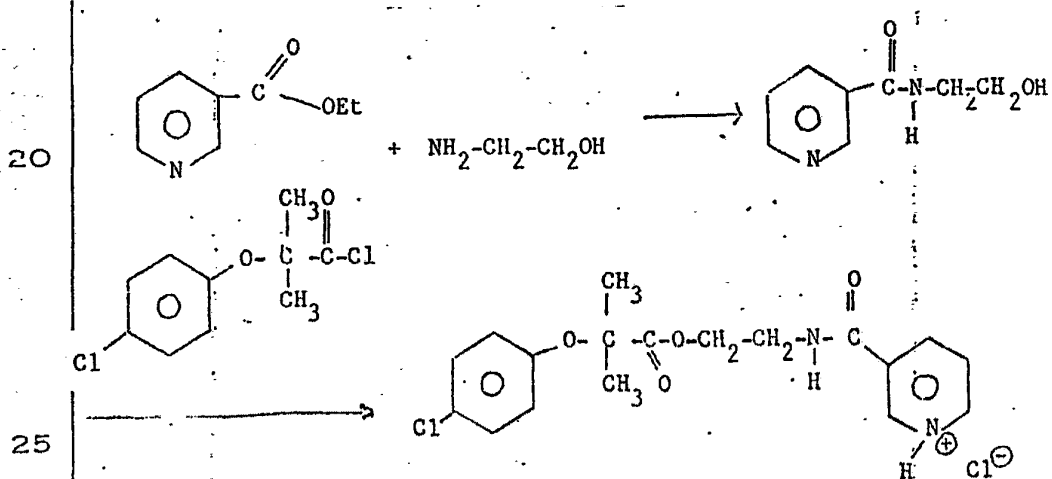
1 reacción está disminuido considerablemente por el hecho de la descomposición del producto deseado.

La etapa de esterificación se lleva a cabo igualmente a una temperatura elevada comprendida entre 130 y 140
5 °C, siendo mantenida esta temperatura gracias al carácter exotérmico de la reacción.

La mezcla reaccionante es homogénea porque esta reacción se efectúa en ausencia de disolvente. La N-(hidroxi-2-etil)-nicotinamida fundida sirve de reactivo y de disolvente de reacción.
10

Los productos reaccionantes, es decir el nicotina to de etilo, el amino-etanol y el cloruro de p-cloro-fenoxi-isobutiroilo, son utilizados en proporciones estequiométricas.
15

El esquema de reacción según la presente invención puede ser representado del modo siguiente:



La mezcla reaccionante obtenida contiene por tanto el clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina fundido que se recupera por adición de
30

1 isobutanol sobre el producto crudo fundido a 135°C para evi-
tar una aglomeración de este producto y el bloqueo de la
agitación, lo que podría acarrear una degradación del reveg-
timiento esmaltado por torsión del agitador.

5 Los cristales de clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-
-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina, obtenidos por en-
friamiento de la solución isobutanólica, puede ser purifi-
cados completamente, en particular para las aplicaciones
terapéuticas.

10 Con la finalidad de perfeccionar la purificación
se puede recrystalizar el clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-
-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina en un disolvente o
una mezcla de disolventes, por ejemplo en agua o en una mez-
cla de isobutanol/metilal.

15 La presente invención se refiere igualmente, a
título de producto industrial nuevo, al clorhidrato de N-
-nicotinoil-O-p-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina obte-
nido por este procedimiento, según la presente invención.

20 La invención se refiere igualmente a las composi-
ciones farmacéuticas que contienen el clorhidrato de N-ni-
cotinoil-O-p-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina obteni-
do por el procedimiento según la invención.

El ejemplo siguiente ilustra la invención, sin
limitarla en su alcance.

25 EJEMPLO

30 En un reactor de 400 litros se colocan 60,4 kg
de nicotinato de etilo y 24,4 kg de etanolamina. Se calien-
ta a 130°C. El etanol formado comienza a destilar, se ter-
mina esta destilación a vacío con el fin de recuperar la to

1 talidad del etanol formado.

Se añaden a 140°C, 9,3 kg de cloruro de p-cloro-
-fenoxi-isobutiroilo bruto, vigilando la temperatura del me-
dio de reacción que no debe sobrepasar 145°C.

5 El carácter exotérmico de la reacción mantiene el
medio reaccionante entre 135 y 145°C.

Se deja que el medio de reacción vuelva a 125°C
y se añade a esta temperatura el isobutanol.

El isobutanol se evapora bruscamente y se enfría
10 el medio de reacción.

Después de haber añadido 30 litros de isobutanol,
la temperatura es de 90°C. Se añaden entonces rápidamente
200 litros de isobutanol y el medio de reacción queda líqui-
do. Se añaden 8 kg de carbón activo y se calienta a reflu-
15 jo. Se deja llegar a la temperatura ambiente y se filtra.
Se enfría la solución a 0°C, se filtra y se lava con aceto-
na. Después de secar en estufa en vacío se recuperan 104
kg de producto. Rendimiento: 65%.

Una recristalización en isobutanol permite obte-
20 ner un producto de alta pureza con un rendimiento de 60%
que presenta las características analíticas siguientes:

Fórmula empírica : $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_4$.

Peso molecular : 399,3

Punto de fusión : 150°C

25 Cromatografía en capa delgada:

Soporte: sílice F 254 Merck

Disolvente: Acido acético/dioxano/benceno
(4:25:90)

Revelado : Lámpara ultravioleta y vapores de
30 yodo

Rf : 0,5.

Análisis elemental:

Calculado, %: C, 54,15 H, 5,05 N, 7,02 Cl, 17,76

Encontrado, %: C, 54,10 H, 5,08 N, 7,1 Cl, 17,62

Espectrografía infrarroja:

Bandas de absorción características:

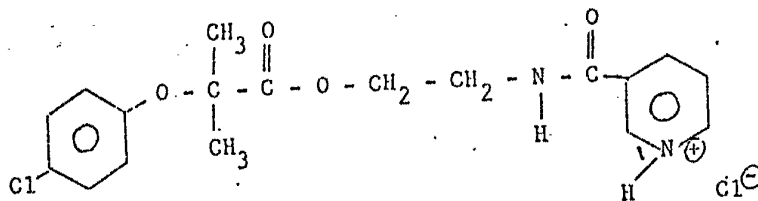
$\nu_{C=O}$ éster a 1730 cm^{-1} (banda fuerte)

$\nu_{C=O}$ amida a 1670 cm^{-1} (banda fuerte).

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:

1ª.- Un procedimiento de preparación del clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina de fórmula



1 caracterizado porque se aminoliza nicotinato de etilo por etanol-amina y porque se trata in situ la N-(hidroxi-2-etil)-nicotinamida por cloruro de p-cloro-fenoxi-isobutiroilo.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la aminolisis se efectúa a una tempera-
tura comprendida entre 100 y 150°C.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, ca-
racterizado porque la aminolisis se efectúa a una tempera-
tura comprendida entre 130 y 140°C.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la esterificación se efectúa a una tem-
peratura comprendida entre 120 y 145°C.

15 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1ª a 4ª, caracterizado porque se hace reaccionar el ni-
cotinato de etilo, el aminoetanol y el cloruro de p-cloro-
-fenoxi-isobutiroilo en cantidad estequiométrica.

20 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1ª a 5ª, caracterizado porque el cloruro de p-cloro-fe-
noxi-isobutiroilo se introduce in situ en la N-(hidroxi-2-
-etil)-nicotinamida fundida.

25 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1ª a 6ª, caracterizado porque se recupera el clorhidra-
to de N-nicotinoil-O-p-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-ami-
na por adición de un disolvente, por ejemplo isobutanol ca-
liente, a la mezcla reaccionante.

30 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, ca-
racterizado porque el clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-cloro-
-fenoxi-isobutanoil-etanol-amina obtenido por enfriamiento
de la solución isobutanólica puede ser recristalizado en
agua.

1

9ª.- Un procedimiento de preparación del clorhidrato de N-nicotinoil-O-p-cloro-fenoxi-isobutanoil-etanol-
-amina.

5

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

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

Madrid, 21.ABR.1977

P.A.

10

Oscar de Eizola
For Eizola

15

20

25

30