

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

271 1978  
**CONCEDIDA**

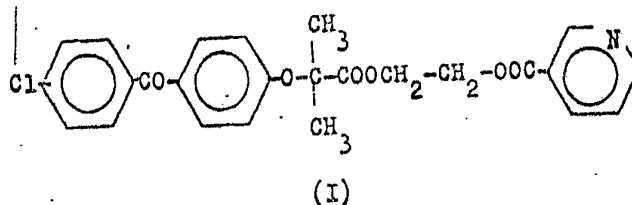
PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	10 AI
21	459536	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	6.6.77	

459.536

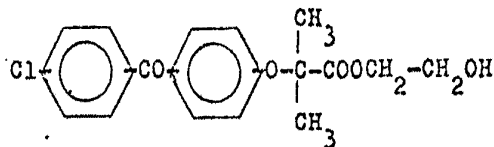
60 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D   A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL GLICOL 2-[4'-(p-CLOROBENZOIL)-2-FENOXI-2-METIL]-PROPIONATO NICOTINATO		
71 SOLICITANTE (S)		
ALTER, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Mateo Inurria, 30 MADRID		
72 INVENTOR (ES)		
D. Carlos Sunkel Letelier, chileno; D. Fernando Cillero Grafulla; D. Fernando Caudevilla Marcellan; D. Fernando Dorrego Rodriguez; D. Miguel Pau de Casa-Juana, españoles, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU		

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del glicol 2-[4'-(p-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil]-propionato nicotinato de fórmula (I).



10 Este compuesto presenta una interesante aplicación terapéutica como droga hipolipidemiante en el tratamiento de la arterioesclerosis. Para estudiar la actividad hipolipidemiante del compuesto (I) hemos utilizado ratas Wistar machos de unos 200 gramos de peso, alimentadas con una dieta normal equilibrada. Luego de x la administración  
15 por vía oral de una dosis de 500 mg/K del producto (I) durante dos días se obtuvo sangre por punción cardiaca y se determinaron los niveles de colesterol y lípidos totales de suero. El producto (I) inhibió un 43 % la cifra del colesterol y un 34 % la de lípidos totales frente al lote testi  
20 go.

25 La obtención de este compuesto se realiza haciendo reaccionar el ácido p-(4'-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil-propiónico con el óxido de etileno en el seno de un disolvente como la metiletilcetona y en presencia de cloruro de zinc como catalizador. De esta manera se obtiene el ester monoglicólico del ácido p-(4'-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil-propiónico de fórmula (II) con un rendimiento practica  
30 mente cuantitativo.



(II)

El producto (II) se hace reaccionar que el cloruro del ácido nicotínico en presencia de una base tal como la piridina, obteniéndose de esta manera el compuesto (I).

Bien entendido que ni los disolventes y catalizadores tienen otro caracter distinto del meramente ilustrativo.

Una posible dosificación del compuesto (I) puede estar representada por la siguiente fórmula por cápsula:

Glicol 2-[4'-(p-clorobenzoil)-2-fenoxi-	
2-metil]-propionato nicotinato .....	100 mg
Lactosa .....	200 mg
Talco .....	20 mg

EJEMPLO

OBTENCION DEL ESTER MONOGLICOLICO DEL ACIDO p-(4'-CLOROBENZOIL)-2-FENOXI-2-METIL-PROPIONICO.

Se adiciona 63,6 g del ácido p-(4'-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil-propiónico a una solución de 10 g de óxido de etileno en 400 ml de metiletiloetona, Se adicionan 2 g de cloruro de zinc anhidro y se agitó a 60°C durante 4 horas. Se evaporó el disolvente a vacío, se extrajo el residuo con cloruro de metileno. Los extractos se lavaron con NaOH 0,1N y agua. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. De esta manera se obtuvieron 66 g (91 % de

1  
rendimiento) del éster monoglicólico del ácido p-(4'-clo  
robenzoil)-2-fenoxi-2-metil-propiónico en forma de un acei  
te suficientemente puro para ser empleado en la reacción  
posterior.

5  
OBTENCION DEL GLICOL 2-[4'-(p-CLOROBENZOIL)-2-FENOXI-2-  
METIL]-PROPIONATO NICOTINATO.

10  
A una solución de 26 g del cloruro del ácido ni  
cotínico en 20 ml de piridina se le adicionan 66 g del és  
ter monoglicólico del ácido p-(4'-clorobenzoil)-2-fenoxi-  
2-metil-propiónico. La mezcla fué calentada a 50°C durante  
4 horas. Se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con  
agua, NaOH 1N y agua sucesivamente. Una vez evaporado el  
disolvente el residuo se cristaliza de metanol. De esta ma  
15  
nera se obtienen 62,1 g del producto (73 % rendimiento) co  
mo un producto cristalino de p. de f.: 89-91°C.

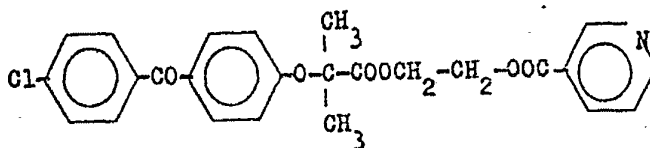
Análisis calculado para:  $C_{25}H_{22}ClNO_6$  C 64,17%; H 4,74%; Cl  
7,58%, N 2,99%

Encontrado C 63,92%; H 4,74%; Cl  
7,49%, N 2,70%

20  
En resumen la patente de invención que se soli  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

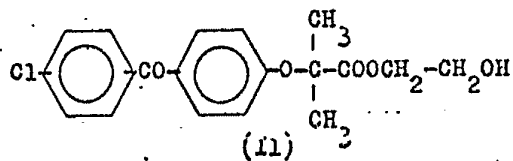
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de preparación del éster  
del glicol 2-[4'-(p-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil]-propio  
25  
nato nicotinato de fórmula (I)



( I )

1 procedimiento que se caracteriza, porque se hace reaccionar  
el ácido p-(4'-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil-propiónico  
con el óxido de etileno disuelto en metiletiloetona en pre-  
sencia de un catalizador obteniéndose el éster monoglicóli-  
co de éste ácido (fórmula II)



10 El semiester II se hace reaccionar con el cloru-  
ro del ácido nicotínico en presencia de una base, con lo  
cual se obtiene el compuesto (I).

15 2.- Un procedimiento de preparación del ester del  
glicol 2-[4'-(p-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil]-propionato  
nicotinado, según la reivindicación primera, caracterizado  
porque el catalizador empleado en la reacción del ácido p-  
(4'-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil-propiónico con el óxido  
de etileno es el cloruro de zinc.

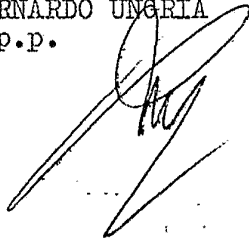
20 3.- Un procedimiento de preparación del ester  
del glicol 2-[4'-(p-clorobenzoil)-2-fenoxi-2-metil]-propio-  
nato nicotinado, según las reivindicaciones primera y segun-  
da, caracterizado porque la base empleada en la reacción del  
cloruro del ácido nicotínico y el semiester (II) es la piri-  
dina.

25 4.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ESTER DEL GLICOL 2-[4'-  
(p-CLOROBENZÖILL)-2-FENOXL-2-METIL-] PROPIONATO NICOTINATO.

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de seis páginas  
mecanografiadas.

5                    Madrid. 6 de Junio de 1977

BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25

30

