

380119

P. - 44.819

Nº 1345 E

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>k</u>



27

380119

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL - UCLAF, sociedad anónima francesa, es  
 establecida en 35, Boulevard de Invalides, París, Francia  
 por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PARA-CLOROFENOXI-ISOBUTIRATOS DE 3,3,5-TRIMETIL-CICLOHEXILO"

(Clase Internacional C07c)

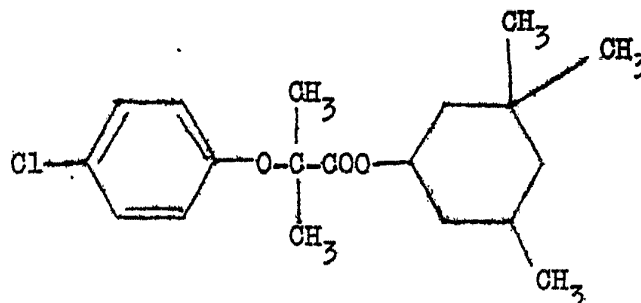
=====  
 El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido para-clorofenoxi-isobutírico.

5 Concieme más particularmente a un procedimiento de preparación de los para-clorofenoxi-isobutiratos de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo, de fórmula:

18.5.70.

380119

27 MAR



bajo forma cis o bajo forma trans o en mezcla.

Estos compuestos están dotados de propiedades hipolipémicas importantes así como de una sensible actividad vasodilatadora periférica. Por esta causa, pueden encontrar su empleo en terapéutica.

El procedimiento de preparación de estos compuestos, objeto del invento, está caracterizado esencialmente porque se hace actuar ácido para-clorofenoxy-isobutírico o uno de sus derivados funcionales, sobre 3,3,5-trimetil-ciclohexanol, y se obtiene para-clorofenoxyisobutirato de 3,3,5-trimetilciclohexilo.

El procedimiento, objeto del invento, puede ser caracterizado también por los puntos siguientes:

- El derivado funcional del ácido para-clorofenoxyisobutírico es el anhídrido o un halogenuro tal como el cloruro o el bromuro, y la reacción se efectúa en presencia de una base terciaria, tal como piridina o trietilamina, por calentamiento moderado o a temperatura ordinaria.

- La esterificación se efectúa con ácido para-clorofenoxyisobutírico en presencia de un catalizador ácido, y se trabaja en el seno de benceno o de cualquier otro disolvente que forme un azeótropo con el agua formada.



da en el curso de la esterificación, lo cual permite la eliminación continua de ésta.

5 - La esterificación con ácido para-clorofenoxiisobutírico se puede efectuar en presencia de una carbodiimida.

10 Los para-clorofenoxiisobutiratos de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo son utilizados por vía bucal, rectal o transcutánea. Se pueden presentar bajo forma de solutos o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos revestidos, sellos, cápsulas, granulados, emulsiones, jarabes y supositorios. Estas formas farmacéuticas son preparadas según las técnicas usuales.

15 Sirven para el tratamiento de la hiperlipemia aguda o crónica, de la ateromatosis, de las esteatosis hepáticas o tóxicas y de las nefrosis lipídicas.

La posología útil se escalona entre 0,25 g y 0,50 g por toma y 1,5 g y 2 g por día para el adulto, en función de la vía de administración.

20 Los ejemplos siguientes están destinados a hacer comprender mejor el invento. No lo limitan de ninguna manera.

Ejemplo número 1. Para-clorofenoxiisobutirato de cis-3,3,5-trimetilciclohexilo.

25 Se añaden 36,7 g de cloruro de para-clorofenoxiisobutirilo a una solución de 21,3 g de cis-3,3,5-trimetilciclohexanol en 150 cm<sup>3</sup> de piridina y se calienta durante una hora a 75°C. Se enfría, se separa el precipitado de clorhidrato de piridina y se destila la piridina bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en éter, se  
30 lava la fase etérea con agua, y después con una solución  
18.5.70.

380119

27M



acuosa diluida de carbonato de potasio. Se evapora el disolvente y se destila bajo presión reducida. Se obtienen 38,5 g de para-clorofenoxiisobutirato de cis-3,3,5-trimetilciclohexilo bajo forma de un producto oleoso soluble en alcohol y en éter, insoluble en agua, y cuyo punto de ebullición es de 145°C bajo una presión de 0,2 mm de mercurio (rendimiento: 77%).

Análisis:  $C_{19}H_{27}ClO_3 = 338,86$

Calculado : C % 67,34 H % 8,03 Cl % 10,46

Encontrado: 67,1 7,9 10,4

Espectro I.R.

Bandas a 1 710 - 1 290 - 1 100 - 830 y 660  $cm^{-1}$

Espectro U.V. - en etanol:

Maximo a 225 y 277  $m\mu$ .

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El producto de partida, el cloruro de ácido para-clorofenoxiisobutírico, se obtiene según el procedimiento descrito por M. JULIA, Bull. Soc. Chem. 1956, pág. 778.

Ejemplo número 2. Para-clorofenoxiisobutirato de trans-3,3,5-trimetilciclohexilo.

Trabajando como en el ejemplo núm. 1, a partir de trans-3,3,5-trimetilciclohexanol y de cloruro de para-clorofenoxiisobutiroilo, se obtiene para-clorofenoxiisobutirato de trans-3,3,5-trimetilciclohexilo bajo forma de cristales incoloros, solubles en alcohol y en éter, insolubles en agua, que funden a 48°C. (Rendimiento: 62%):

18.5.70.

380119

27



Análisis:

Calculado : Cl % 10,46

Encontrado: 10,39

Espectro U.V. - en etanol:

5 máximo a 227 y 280 m $\mu$

Espectro I.R. - Nujol:

Bandas a 1 720 - 1 220 - 1 100.- 825 y 660 cm<sup>-1</sup>

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 29 de Mayo de 1.969, bajo el número PV 69-17543, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

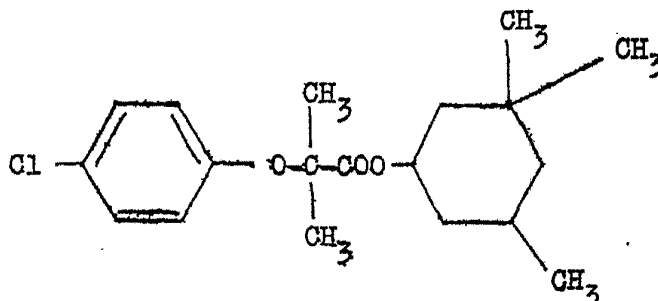
REIVINDICACIONES

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 siguientes:

20 1.- Un procedimiento de preparación de para-clorofenoxiisobutiratos de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo, de fórmula:

18.5.70.

380119



bajo forma cis, trans o en mezcla, caracterizado porque se hace actuar ácido para-clorofenoxyisobutírico o uno de sus derivados funcionales con 3,3,5-trimetilciclohexan-1-ol para formar el para-clorofenoxyisobutirato de 3,3,5-trimetilciclohexilo deseado.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado funcional de ácido para-clorofenoxyisobutírico es el anhídrido o un halogenuro, efectuándose la reacción en presencia de una base terciaria.

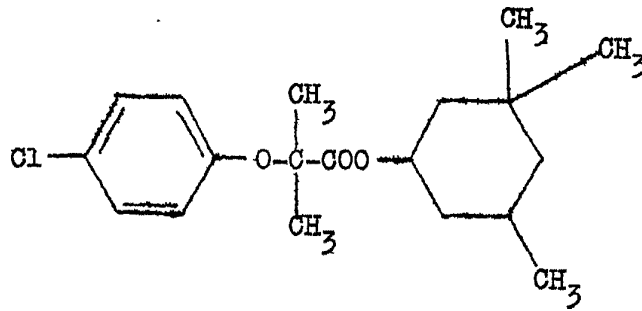
3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la esterificación se efectúa con ácido para-clorofenoxyisobutírico en presencia de un catalizador ácido o de una carbodiimida.

4.- Un procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas, caracterizado porque se pone bajo una forma de administración farmacéuticamente apropiada, al menos uno de los para-clorofenoxyisobutiratos de 3,3,5-trimetilciclohexilo de fórmula

18.5.70.

380119

27M



bajo forma cis, trans o en mezcla.

5.- Un procedimiento de preparación de para-clorofenoxi-isobutiratos de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo.

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

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

Madrid, 27 MAY. 1970

P. A.

Alberto de Cizampio  
Por Poder

G.D.S.

18.5.70. *lp*