

382104

REG. N.º	INVENCIÓN
CLASIFICACION	
CLASE	A 61
SUBCLASE	K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

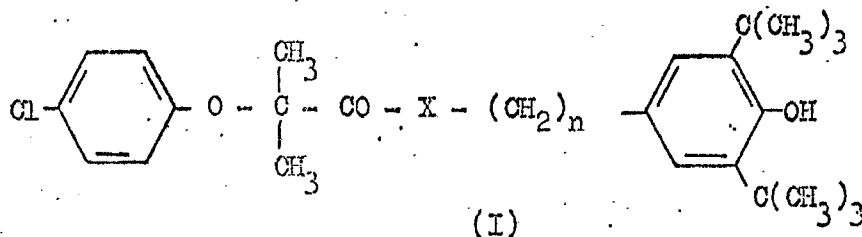
SOLICITANTE: YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, 2-chome, Nihonbashi-Honcho,
Chuo-ku, TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO α -(P-CLORO-
FENOXI)ISOBUTIRICO".

Prioridad: Patente japonesa n.º 63871/69 del 14-8-69

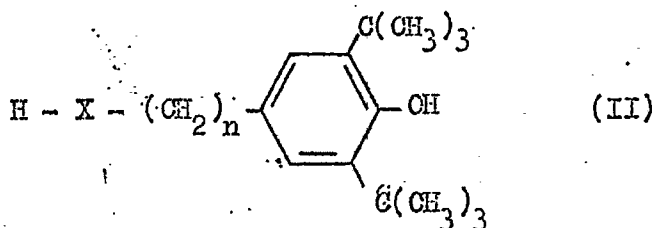
1 El presente invento se refiere a un procedimiento
para la preparación de nuevos derivados de ácido α -(p-clorofenoxi)isobutírico de fórmula:



10 donde X representa azufre, oxígeno o el grupo imino y n es 0 o 1.

15 Los compuestos del presente invento son compuestos nuevos con buena actividad en la reducción del nivel del colesterol y del triglicérido en la sangre. Son más potentes que el conocido agente hipocolesterémico "Clofibrate", es decir el α -(p-clorofenoxi)isobutirato de etilo. Además, tienen la ventaja de ser fácilmente formulados en preparaciones farmacéuticas en comparación con el Clofibrate, son sustancias sólidas inodoras mientras que el Clofibrate es una sustancia líquida con un peculiar olor desagradable y
20 no es adecuado para la formulación en forma de tabletas o polvos.

25 Los compuestos de este invento se obtienen haciendo reaccionar ácido α -(p-clorofenoxi)isobutírico o un derivado reactivo del mismo con un derivado de 2,6-di-terc-butilfenol de fórmula:



1 donde X y n tienen el significado dado anteriormente.

Más exactamente, los compuestos de fórmula (I) se obtienen haciendo reaccionar ácido α -(p-clorofenoxi)isobutírico o un derivado reactivo del mismo, por ejemplo un haluro de ácido como el cloruro de ácido, bromuro de ácido o similares, o un derivado con una reactividad equivalente al haluro de ácido, con una cantidad equimolecular o en exceso, de preferencia aproximadamente equimolecular, de un derivado de 2,6-di-terc-butilfenol de fórmula (II), en un disolvente orgánico como cloroformo, dicloroetano, acetato de etilo, tolueno, benceno o similares.

10 La reacción transcurre a la temperatura ambiente. Sin embargo, puede efectuarse con calefacción. Cuando se utiliza un haluro de ácido α -(p-clorofenoxi)isobutírico como material de partida, se prefiere efectuar la reacción en presencia de una base terciaria como piridina, trietilamina o similares.

15 Los compuestos del presente invento se administran por vía oral en forma de tabletas, polvos, píldoras, cápsulas o similares. Su dosis clínica para la administración oral a personas adultas es habitualmente de 200 a 400 mg cada vez, administrándose de dos a tres veces al día. La dosis puede ser ajustada adecuadamente al estado y edad de los pacientes.

20 En lo que sigue, el invento es ilustrado mediante ejemplos:

EJEMPLO 1

25 En 100 ml de piridina anhidra se disuelven 23,2 g de 2,6-di-terc-butyl-4-mercaptofenol, en una corriente de nitrógeno. A la solución obtenida se agrega gota a gota,

30

1 a 25°C, una solución preparada independientemente disolviendo
do 25,8 g de cloruro de ácido α -(p-clorofenoxi)isobutírico
en 100 ml de benceno anhidro. Una vez completada la adición,
la mezcla de reacción se agita durante 4 horas y se deja
5 en reposo durante la noche.

El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 1-2 agregando ácido clorhídrico al 10 % y después se extrae cuatro veces con 100 ml cada vez de benceno. Los extractos se combinan entre sí, se lavan con solución acuosa saturada de
10 bicarbonato sódico y después con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de seca, la solución bencénica se concentra bajo presión reducida y el residuo obtenido se recristaliza en n-hexano con lo que se obtienen 27,7g de α -(p-clorofenoxi)isobutanotioato de S-(3,5-di-terco-butil-4-hidroxi)fenilo, con un punto de fusión de 110-111°C. Rendimiento: 65,4 %.

15 Análisis elemental como $C_{24}H_{31}O_3ClS$:

	C (%)	H (%)	S (%)
Calculado:	66,26	7,18	7,37
20 Encontrado:	65,92	7,16	7,56

Espectro infrarrojo: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3610 (OH) observado
2560 (SH) no observado.

EJEMPLO 2

25 En 100 ml de benceno seco se disuelven 15 g de 3,5-di-terco-butil-4-hidroxianilina y 13 ml de trietilamina. Mientras se agita a 10-15°C, se agregan gota a gota a la solución, en el transcurso de 1 hora, 80 ml de benceno seco conteniendo 21 g de cloruro de ácido α -(p-clorofenoxi)isobutírico. Después de proseguir la agitación durante 4 horas
30

1 más, la mezcla de reacción se lava con 50 ml de agua des-
tilada, 50 ml de solución acuosa al 5 % de ácido clorhídri-
co, 50 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico y 50 ml
de agua destilada, tres veces con cada uno de ellos. La ca-
5 pa orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y des-
pués el disolvente se separa por destilación bajo presión
reducida. El residuo cristalino se recristaliza en etanol
acuoso después de tratamiento con carbón activo, con lo
que se obtienen 21,0 g de N-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)fe-
10 nil- α -(p-clorofenoxi)isobutanamida, con un punto de fusión
de 157-158°C. Rendimiento: 74 %.

Análisis elemental como $C_{24}H_{32}NO_3Cl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	68,99	7,66	3,35
15 Encontrado:	68,97	7,66	3,60

EJEMPLO 3

En 180 ml de benceno seco se disuelven 18 g de 3,5-
di-terc-butilhidroquinona y 16 ml de trietilamina. La solu-
ción se enfría a 5-10°C y a la misma se agregan gota a go-
20 ta, en el transcurso de 1 hora, con agitación, 100 ml de
benceno seco conteniendo 26 g de cloruro de ácido α -(p-clo-
rofenoxi)isobutírico. Después de proseguir la agitación du-
rante 3 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reac-
ción se lava con 50 ml de agua destilada, 50 ml de solución
acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y 50 ml de agua desti-
25 lada, tres veces con cada uno de ellos. Se seca la capa
orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se
separa por destilación bajo presión reducida. El residuo
cristalino resultante se trata con éter de petróleo y los
30 cristales precipitados se recogen por filtración. Después

1 de recristalización en n-hexano, se obtienen 23,7 g de α -
(p-clorofenoxi)isobutirato de (3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)-
fenilo, con un punto de fusión de 123-124°C. Rendimiento:
70 %.

5 Análisis elemental como $C_{24}H_{31}O_4Cl$:

	C (%)	H (%)
Calculado:	68,80	7,46
Encontrado:	68,94	7,47

EJEMPLO 4

10 A una solución obtenida disolviendo 190 mg de alco-
hol 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico en 18 ml de piridi-
na anhidra, se agregan 188 mg de cloruro de ácido α -(p-cloro
fenoxi)isobutírico, enfriando con hielo. Después la mezcla
de reacción se agita durante 4 horas a la temperatura ambien-
15 te y se deja en reposo durante la noche. La mezcla se disper-
sa en 10 ml de solución acuosa al 5 % de ácido sulfúrico y
la dispersión se extrae con éter. La solución etérea se la-
va con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se con-
centra bajo presión reducida. El residuo resultante se re-
20 cristaliza en éter de petróleo, con lo que se obtienen 150 mg
de α -(p-clorofenoxi)isobutirato de (3,5-di-terc-butil-4-hi-
droxi)bencilo, con un punto de fusión de 75-76°C, en forma
de agujas. Rendimiento: 43 %.

25 Análisis elemental como $C_{25}H_{33}O_4Cl$:

	C (%)	H (%)
Calculado:	69,35	7,68
Encontrado:	69,22	7,46

El producto es identificado por resonancia magnética
nuclear:

30 RMN (en $CDCl_3$) τ : 4,93 (2H singlete, $-COOCH_2-$)

EJEMPLO 5

1 En 6 ml de piridina anhidra se disuelven 1,2 g de
3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil-metanotiol, en corriente
de nitrógeno. La solución se agrega gota a gota a 2 ml de
5 piridina anhidra conteniendo 1,2 g de cloruro de ácido α -
(p-clorofenoxi)isobutírico, mientras se agita a 10-20°C.
Después de proseguir la agitación durante 5 horas más a la
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dispersa en
solución acuosa al 5 % de ácido clorhídrico, con refrigera-
10 ción. La dispersión se extrae con éter y la capa etérea se
seca sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido por
concentración de la solución etérea seca se recristaliza en
etanol acuoso con lo que se obtienen 1,5 g de α -(p-clorofe-
noxi)isobutanotioato de S-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)ben-
15 cilo; con un punto de fusión de 73-74°C, en forma de cris-
tales incoloros. Rendimiento: 70 %

Análisis elemental como $C_{25}H_{33}O_3SCL$:

	C (%)	H (%)	S (%)	Cl (%)
Calculado:	66,87	7,41	7,14	7,89
20 Encontrado:	66,45	7,47	6,98	8,04

EJEMPLO 6

Preparación de tabletas

Prescripción

25 α -(p-clorofenoxi)isobutanotioato de S-(3,5-di-terc- butil-4-hidroxi)fenilo	2,5 g
Lactosa	0,4 g
Almidón	0,48 g
Talco	0,1 g
Estearato magnésico	0,02 g

30 La mezcla se distribuye en 10 tabletas mediante un tro

1 quel de copa de 10 mm de profundidad.

Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas por los métodos convencionales.

Experimento 1

5 El efecto sobre el nivel de triglicérido en el suero del α -(p-clorofenil)isobutanotioato de S-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)fenilo obtenido en el Ejemplo 1 se investiga en animales, en comparación con el del Clofibrato.

10 Se dividen en 4 grupos 34 ratas macho de la variedad Sprague-Dawley. El primer grupo de 10 ratas se alimenta con una dieta sólida comercial (de la Nippon CLEA Co.) y sirve como control. El segundo grupo de 8 ratas y el tercer grupo de 8 ratas se alimenta con la misma dieta sólida conteniendo α -(p-clorofenoxi)isobutanotioato de S-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)fenilo en una proporción de 0,25 % y 0,45 %, respectivamente. El cuarto grupo de 8 ratas se alimenta con la misma dieta sólida conteniendo Clofibrato en una proporción de 0,25 %. (La cantidad de α -(p-clorofenoxi)isobutanotioato de S-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)fenilo agregada a la dieta para el tercer grupo es equimolecular con la del Clofibrato agregado a la dieta para el cuarto grupo).

15 Transcurridas dos semanas, son sacrificados todos los animales y se determina la cantidad de triglicérido en el suero y en el hígado por el método de Kawade (Mie Medical Journal, 1 (3), 399-407 (1962)). Los resultados obtenidos se encuentran en la siguiente Tabla I.

TABLA I

Grupo	Triglicérido en suero (mg/dl)	Grado de reducción (%)	Triglicérido en hígado (%)
1	143,4 ± 20,8	-	4,3 ± 0,7
2	42,9 ± 8,9	70,10	5,2 ± 0,6
3	35,6 ± 3,5	75,2	5,1 ± 0,7
4	63,9 ± 6,3	55,4	4,5 ± 0,5

Experimento 2

El efecto sobre el nivel del colesterol en plasma del α -(p-clorofenoxi)isobutanotioato de S-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)fenilo obtenido en el Ejemplo 1 se investiga en animales, en comparación con el del Clofibrate.

Se dividen en 3 grupos 27 ratones macho de la variedad JCR. El primer grupo de 9 ratones es alimentado con una dieta sólida comercial (de la Nippon CLEA Co.) y sirve como control. El segundo grupo de 9 ratones es alimentado con la misma dieta sólida pero conteniendo α -(p-clorofenoxi)isobutanotioato de S-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)fenilo en una proporción de 0,45% y el tercer grupo de 9 ratones es alimentado con la misma dieta sólida pero conteniendo Clofibrate aplicado en una proporción de 0,25%.

Transcurridas dos semanas, son sacrificados todos los animales y se determina la cantidad de colesterol en plasma por el método de Zak-Henly (Am.Jour.Clin.Path., 27, 583 (1957)). Los resultados se encuentran en la siguiente Tabla II.

1

5

10

15

20

25

30

<u>Grupo</u>	<u>Colesterol en plasma (mg/dl)</u>	<u>Grado de reducción (%)</u>
1	139,56 ± 6,89	-
2	87,15 ± 2,86	47,6
3	126,23 ± 10,23	9,5

Experimento 3

El efecto sobre el nivel del colesterol en plasma de la N-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxi)fenil- α -(p-clorofenoxi)isobutanamida obtenida en el Ejemplo 2 se investiga en animales en comparación con el del Clofibrate.

Se dividen 36 ratones en tres grupos. El primer grupo de 12 ratones es alimentado con una dieta en polvo comercial (de la Nippon CLEA Co.). El segundo grupo de 12 ratones es alimentado con la misma dieta en polvo pero conteniendo N-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxi)fenil- α -(p-clorofenoxi)isobutanamida en una proporción de 0,43 % y el tercer grupo de 12 ratones es alimentado con la misma dieta en polvo pero conteniendo Clofibrate en una proporción de 0,25 %. (La cantidad de N-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxi)fenil- α -(p-clorofenoxi)isobutanamida agregada a la dieta del segundo grupo es equimolecular con la de Clofibrate agregado a la dieta del tercer grupo).

Transcurridas dos semanas, son sacrificados todos los animales y se determina la cantidad de colesterol en plasma mediante una modificación del método de Zack-Henly. Los resultados obtenidos se encuentran en la siguiente Tabla III.

TABLA III

<u>Grupo</u>	<u>Colesterol en plasma (mg/dl)</u>	<u>Grado de reducción (%)</u>
1	167,0 ± 14,3	-
2	60,1 ± 5,8	64,0
3	115,1 ± 4,4	31,1

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

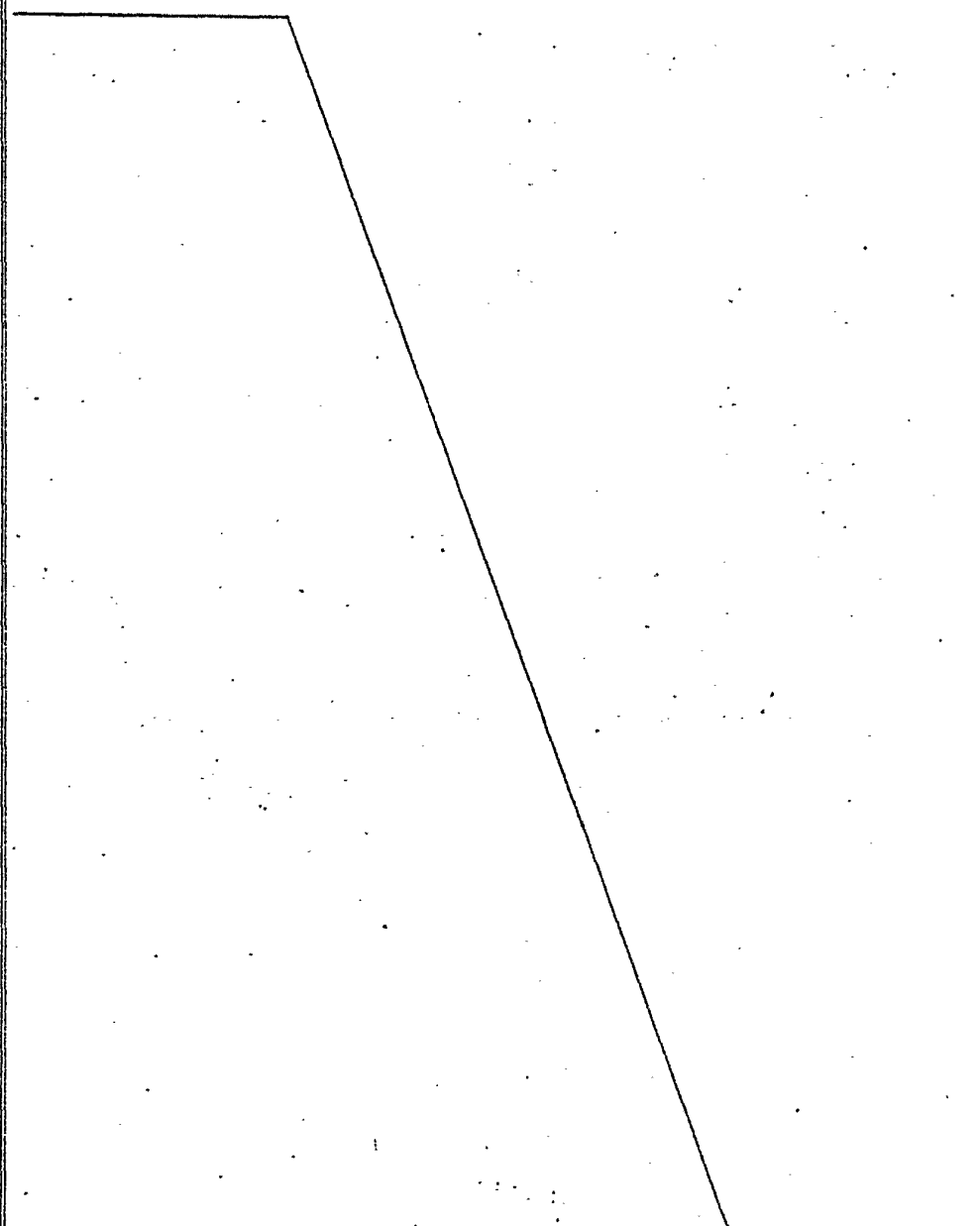
10

15

20

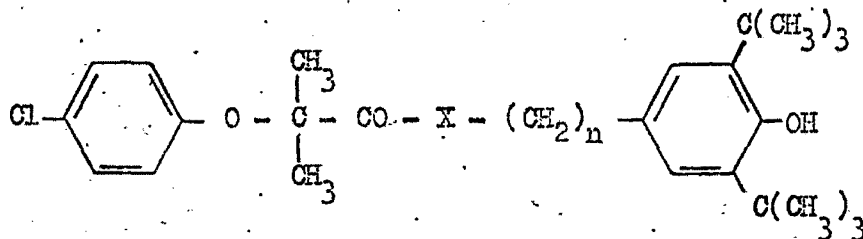
25

30

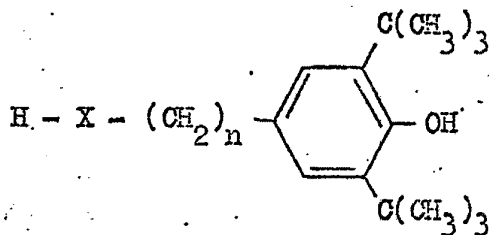


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido α -(p-clorofenoxi)isobutírico de fórmula



10 donde X representa azufre, oxígeno o el grupo imino, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido α -(p-cloro fenoxi)isobutírico o un derivado reactivo del mismo con un derivado de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenol de fórmula



donde X y n tienen el mismo significado dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que X es azufre y n es 0.

20 3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO α -(P-CLOROFENOXI)ISOBUTIRICO".

25

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de trece pá-
ginas mecanografiadas.

5

Madrid, 23 Julio 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30