

46.478

P.- 46.478

Case No P 125 SP.

386130

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION
 CASE *207* *AGI*
 CLASE *c* *R*

30 DIC. 1934



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 34-1, Takata 3-Chome, Toshimaku, Tokyo, Japon

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO 2-(ALFA-(p-CLOROFENOXI)-ISOBUTIRIL)-AMINOETANOSULFONICO O SU SAL FISIOLOGICAMENTE COMPATIBLE".

(Clase Internacional 007c).

30310



5

Esta invención se refiere a un nuevo derivado del ácido aminoetanosulfónico. Más particularmente, se refiere a ácido 2-(alfa) (p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico y sus sales, que poseen valiosas propiedades terapéuticas, y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

10

Se ha comprobado y sabido que el alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo reduce la concentración de colesterol en el suero sanguíneo, y que, por lo tanto, es útil en el tratamiento de ciertas enfermedades, tales como la enfermedad de las arterias coronarias asociada con una concentración anormalmente alta de colesterol en el suero sanguíneo.

15

Aunque el alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo es, desde luego, excelente en su efecto de disminución del colesterol y en su baja toxicidad, y se ha utilizado en la práctica, este compuesto lleva consigo ciertas desventajas. En algunos casos, causa efectos secundarios no deseados, tales como desórdenes gástricos y diarrea. Además, este éster se encuentra en estado líquido a temperatura ambiente, y por consiguiente tiene una desventaja desde el punto de vista farmacéutico.

20

25

Con el fin de resolver estas desventajas, se han preparado en la invención muchos derivados y análogos del ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico, y se han analizado y seleccionado sus actividades de disminución de la concentración de colesterol. En el curso de este trabajo, se ha comprobado que el ácido 2-(alfa-)(p-clorofenoxi)-isobutiril) aminoetanosulfónico, el compuesto de la presente invención,

30

386130

23.12.70

30



tiene un efecto de disminución del colesterol aproximadamente igual, o mayor, que el del alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo.

5. Además, el compuesto de la presente invención tiene una toxicidad extremadamente baja y, aunque se administre durante un tiempo prolongado, no muestra ningún efecto secundario, como se observa en el uso clínico del alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo.

10. Además, se ha comprobado también que, superando lo esperado, el compuesto de la presente invención posee una suave acción dilatadora de las coronarias y anti-arrítmica. Como frecuentemente las enfermedades de las arterias coronarias van acompañadas de una concentración de colesterol anormalmente alta, estas actividades adicionales son de gran aplicación, y aumentan el valor del compuesto de la presente invención como agente de reducción de la concentración de colesterol. De estas actividades adicionales, que no se han observado en el ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico y sus derivados simples tales como el éster y la amida simple, puede deducirse que el efecto del compuesto de la presente invención no se deriva de la degradación a ácido isobutírico o sus derivados simples. Esto es, puede concluirse que el efecto de disminución del colesterol del compuesto de la patente de la presente invención es inherente en sí mismo.

25. La preparación del ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico se efectúa copulando ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico, o un derivado funcional del mismo, con ácido 2-aminoetanosulfónico, por el mé-

30

386130

23.12.70

30016



todo usual conocido en la química de los péptidos o de la penicilina.

5 La expresión "derivado funcional" de dicho ácido comprende un halogenuro de alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirilo, tal como el cloruro y el bromuro, un anhídrico alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico, tal como el anhídrido simple y el anhídrido mixto, y un éster alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico, tal como un éster reactivo, por ej el éster de p-nitrofenilo.

10 Cuando se usa el propio ácido, la reacción de copulación anterior se efectúa en presencia de un agente deshidratante, tal como una carbodiimida.

15 Cuando se usan un halogenuro o un anhídrido, la reacción anterior se efectúa en presencia de una base como agente de condensación. Las bases adecuadas a utilizar son muy conocidas en la técnica, e incluyen hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como los hidróxidos y carbonatos de sodio, potasio y calcio, y bases orgánicas, tales como la trietilamina. En este caso, 20 el producto de reacción es la sal del ácido deseado, y puede convertirse, por tratamiento con un ácido adecuado, en el ácido libre. El ácido libre puede convertirse después, cuando se desee, en una sal fisiológicamente compatible que ésta incluida en el objeto de la invención.

25 En el método más preferido, el compuesto de la presente invención puede producirse haciendo reaccionar cloruro o anhídrido de ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico con ácido 2-aminoetanosulfónico, en presencia de hidróxidos o carbonato o de potasio como agente de condensación, y en 30 agua como disolvente. La temperatura de reacción no es crítica.

386130

30 L. 1000



5 tica, siendo preferible, no obstante, la temperatura ambiente o inferior. El producto de reacción así obtenido es la sal de la base utilizada como agente de condensación, es decir la sal de sodio o de potasio del ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico. Esta sal es, naturalmente, útil como agente hipocolesterolémico y está incluida en el objeto de la presente invención. No obstante cuando se desee, puede convertirse en el ácido libre por tratamiento con un ácido suficientemente fuerte, preferible
10 mente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Como se ha indicado anteriormente, también - están comprendidas en el objeto de la invención las sales del ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico, sales que son preparadas por reacción del ácido libre con una base que tiene un catión no tóxico y farmacológicamente aceptable. En general, cualquier base que forme una sal con un ácido sulfónico y cuyas propiedades farmacológicas no causen un efecto fisiológico perjudicial al ser ingeridas por el cuerpo, se considera comprendida en el objeto de la invención. Las bases adecuadas para preparar las sales incluyen los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, amoníaco y aminas, tales como la colina, hidroxietilamina y piperidina. Las sales son equivalentes funcionales del ácido libre.
15
20

25 El compuesto según esta invención ha sido sometida a ensayo, y se ha comprobado que muestra una excelente actividad hipocolesterolémica, acompañada de una actividad suave dilatadora de las coronarias y anti-errítmica. El compuesto puede administrarse sólo o en combinación con
30 otros agentes quimioterapéuticos en forma de unidad de dosificación y en mezcla con un vehículo farmacéutico, para el

23.12.70

386130

300.000



tratamiento de varios síndromes asociados con una concentración de colesterol anormalmente alta, especialmente para el tratamiento de las enfermedades coronarias y la arterioesclerosis.

5 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden el compuesto de la presente invención, opcionalmente en combinación con otro agente quimioterapéutico compatible, juntamente con un diluyente o vehículo farmacéutico no tóxico e inerte, y están preferiblemente
10 mente en forma de una píldora, comprimido, cápsula, polvo, gránulo, elixir, jarabe o disolución inyectable, preparados por un método convencional en la técnica.

15 La dosificación del compuesto de la presente invención puede variarse en un amplio intervalo, como por ejemplo en forma de tabletas o comprimidos marcados que contienen 25, 50, 100, 125 y 250 miligramos del ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que ha de ser tratado. Estas dosis están muy
20 por debajo de la dosis tóxica o letal del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la preparación del compuesto de la presente invención. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados, y todos los puntos de fusión con no corregidos. En estos ejemplos,
25 "g" y "ml" significan gramos y mililitros, respectivamente.

EJEMPLO I

Una disolución de 12,5 g. de ácido 2-aminoetano sulfónico en 50 ml. de agua que contienen 9 g. de hidróxi-

30

23.12.70

386130



23-12-70

do de sodio, se añade lentamente gota a gota a 23,3 g. de cloruro de alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirilo bajo agitación a 20°C. Una vez completada la adición, la agitación se continúa durante 30 minutos más, y después la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo. El producto precipitado se filtra, se seca y se recristaliza a partir de metanol, dando 26,1 g. de 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfonato de sodio, en forma de agujas incoloras o blancas, que funden a 198-199°.

5

10

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{15}ClNNaO_4S$: C, 41,9, H, 4,37; N, 4,08.

Encontrado: C, 41,4; H, 4,40; N, 3,95

EJEMPLO 2

15

Una disolución de 12,5 g. de ácido 2-aminoetano sulfónico en 50 ml. de agua que contenían 14 g. de hidróxido de potasio, se añade lentamente gota a gota a 23,3 g. de cloruro de alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirilo, bajo agitación a 20° o menos. La disolución resultante se concentra hasta un tercio de su volumen original bajo presión reducida, y se deja reposar durante toda la noche, para precipitar el producto de reacción. Por recristalización del precipitado a partir de metanol se obtienen 27,8 g. de 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfonato de potasio, en forma de agujas o escamas incoloras o blancas, que funden a 194-195°.

EJEMPLO 3

20

25

30

Se disuelve ácido aminoetanosulfónico (12,5 g) en una disolución de 10 g de hidróxido de sodio en 50 ml.

23.12.70

386130



de agua, y se añade gota a gota a 5⁰ g. de anhídrido alfa
-(p-clorofenoxi)-isobutírico, a 10-15°, bajo agitación.
Una vez completada la adición, la agitación se continúa
a 20°C hasta que se obtiene una disolución homogénea. Des-
pués, la disolución, se hace ácida con ácido clorhídrico
diluido, y el ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico pre-
cipitado se extrae por filtración. La disolución transpa-
rente resultante se deja reposar durante toda la noche pa-
ra producir un precipitado blanco. Por recristalización -
de este precipitado a partir de metanol, se obtienen 23 g.
de 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfonato
de sodio en forma de agujas blancas que funden a 196-197°.

EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento según el Ejemplo 1,
excepto en que se usan 25'5 g. de carbonato de sodio y 100
ml. de agua en lugar de hidróxido de sodio (9 g.) y agua
(50 ml). Se obtiene la sal de sodio deseada (26 g.). Punt-
to de fusión: 198°.

EJEMPLO 5

20 g. de 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-
aminoetanosulfonato de sodio, obtenido como en el Ejemplo
1, se ponen en suspensión en 90 ml. de ácido clorhídrico
concentrado, y se calientan a temperatura de reflujo du-
rante 15 minutos. El material insoluble se separa por fil-
tración, y el filtrado se deja reposar durante varias ho-
ras, para producir el precipitado de agujas blancas, Por
recristalización de este precipitado se obtienen 15'2 g.

386130



30016

de ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico en forma de agujas o escamas incoloras que funden a 124'5º.

5 Sustituyendo la sal de sodio del procedimiento anterior por 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfonato de potasio, producido como en el Ejemplo 2, se obtiene el mismo resultado.

EJEMPLO 6

10 El ácido libre puede convertirse en la sal deseada, por ejemplo, como sigue: 10 g. de ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico se disuelven en disolución saturada de cloruro de sodio. El material insoluble, si lo hay, se separa por filtración y después el
15 filtrado se deja reposar bajo enfriamiento durante varias horas para producir 9'5 g. de 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfonato de sodio.

20 Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la preparación de algunas formas de dosificación representativas de las composiciones de la presente invención, adecuadas para uso terapéutico.

EJEMPLO A

25 Se moliduran 250 partes de ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico, y 46 partes de lactosa y 3 partes de estearato de magnesio se hacen pasar a través de un cedazo y se dejan caer sobre el polvo. Los
30 ingredientes combinados se mezclan después bien durante 10 minutos, y se llenan con ellas capsulas de gelatina seca,

23.12.70

- 9 -

386130

30010.2



para producir cápsulas que contienen 250 mg. del ingredien-
te activo por cápsula.

EJEMPLO B

5

Una mezcla de 250 g. de ácido 2-(alfa-(p-cloro-
fenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico, 100 g. de almidón,
44 g. de ácido algínico, y 3 g. de estearato de magnesio,
se comprime en forma de pequeños lingotes o pedazos que, -
después se trituran en gránulos. Los gránulos se hacen pasar
10 a través de un tamiz adecuado y se añaden 3 g. de estearato
de magnesio. La mezcla se transforma después en tabletas
por compresión, con un contenido de 25⁰ mg. del ingredien-
te activo por tableta o comprimido.

10

15

A continuación se exponen algunas propiedades
farmacéuticas del compuesto de esta invención, en compara-
ción con un compuesto conocido, alfa-(p-clorofenoxi)-isobu-
tirato de etilo.

1) Toxicidad (LD₅₀ en ratones)

20

ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoe-
tanosulfónico:

Más de 8 g/kg. de peso corporal, por vía oral.

Alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo:

1'48 g/kg. de peso corporal, por vía oral

25

2) Efecto sobre la concentración de colesterol y
triglicéridos en el suero sanguíneo.

30

Ratas macho Wistar que pesaban aproximadamente
35⁰ g. se distribuyeron en cinco grupos cada uno de los cua-
les comprendía catorce animales, dos grupos de ensayo, dos
grupos estándar y un grupo de control.

386130



30 016 177

A los grupos de ensayo se les administró uno o dos equivalentes-miligramo (me) de ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico (I) por kilogramo de peso corporal durante catorce días consecutivos. A los grupos estándar se les administraron uno o dos equivalentes-miligramos de alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo (II), de modo similar. El grupo de control no recibió ningún tratamiento.

Veinticuatro horas después de la administración final, cada animal fué anestesiado ligeramente y después se extrajo la sangre completa de la arteria femoral para su análisis.

Se determinaron colorimétricamente los contenidos de colesterol y de triglicérido, según los métodos descritos por Zurkowski (Clin. Chem., 10, 451) y por Sardesai y Manning (Clin. Chem., 14, 156) respectivamente.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2 siguientes.

TABLA I

Tratamiento	<u>Concentra- (mg/ml) de colesterol+ ciones.</u>					
	Control	I		II		
"		1me	2me	1me	2me	
	82	92	79	82	93	
	65	62	57	70	94	
	74	72	83	76	70	
	130	70	58	77	70	
	82	71	58	99	53	
Concentraciones	65	59	64	59	59	
de colesterol -	77	70	75	94	58	
mg/ml	112	89	53	76	80	
	59	76	87	80	66	
	94	89	58	53	64	

386130

5
10
15
20
25
30
23.12.70



	106	63	88	71	76	
	110	58	70	68	70	
	95	95	68	65	57	
8	105	84	70	75	76	
5	Promedio mg/ml	89.7	75.0	69.1	74.6	70.4
	Tanto por ciento de reducción		16.4	23.0	16.8	21.5

10

TABLA 2

Concentraciones (mg/ml) de triglicéridos⁺

Tratamiento	Control	I		II		
		1me	2me	1me	2me	
	70	50	63	73	61	
	46	46	38	60	52	
	97	28	29	41	51	
	45	28	32	30	47	
	41	31	55	45	66	
	49	37	41	52	30	
15	Concentraciones de triglicéridos (mg/ml)	40	73	43	70	51
		97	72	38	43	25
		45	23	39	55	11
		105	57	64	41	66
		82	42	45	37	46
20		100	48	40	29	28
		56	57	30	34	44
		67	56	52	49	43
	Promedio (mg/ml)	67.1	46.3	43.5	47.1	44.4
25	Tanto por ciento de reducción		31.0	35.2	29.8	33.8

23.12.70

386130

30016



(x) Estos ensayos se efectuaron en invierno, cuando se hace mínima la reducción de colesterol.

5 .. Estos resultados indican claramente que el compuesto de la presente invención reduce de modo significativo la concentración de colesterol, y que el efecto es aproximadamente igual, o mayor, que el del alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo.

3) Efecto sobre la arritmia.

10 Cobayas macho de un peso de 35⁰-400 gramos - fueron anestesiados con 1 g/kg. (i.p.) de uretano. Se realizó la sección bilateral de los troncos vagosimpáticos - cervicales, y el extremo periférico del tronco derecho fué preparado para su estimulación eléctrica (10 V, 0,5 mseg., 5-8 Hz). La sustancia de ensayo o estándar fué inyectada por vía intravenosa 2⁰ segundos antes del comienzo de la estimulación vaga, y se registraron por medio de electrocardiogramas los cambios en el corazón. Es decir, por medio de este procedimiento se estableció previamente para cada animal la dosis umbral de adrenalina para causar --

15

20 arritmia, y se investigó el cambio en el umbral de adrenalina después de la administración de la sustancia de ensayo (véase J. Robert y R. Bear., J. Pharmacol., 129, 36).

25 Se produjeron descensos de sesenta y cien por ciento por administración de 0,6 y 0,8 equivalentes-miligramo/kg. de ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico (I), respectivamente. 0,8 equivalentes-miligramo/kg, de (I) eran de efectos antirrítmicos aproximadamente iguales a 20 mg/kg. de sulfato de quinidina.

30 De modo similar, se sometió a ensayo la dura-

23.12.70



ción de la actividad. La duración de más de 0,6 equivalentes-miligramo/kg. de (I) era de 4 a 6 horas, mientras que la de 20 mg/kg. de sulfato de quinidina era de 1 a 2 horas.

5 Por otro lado, esta actividad antiarrítmica no se observó en el ensayo del alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo.

4) Efecto dilatador de las coronarias.

10 Se investigaron los efectos dilatadores de las coronarias del ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico (I) y del alfa-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo (II), empleando los corazones de conejos machos, según el método de Langendorff (Gunn, J. Physiol., 46, 506).

15 Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

<u>Estancia de ensayo</u>	<u>Dosis</u>	<u>Nº de animales</u>	<u>Tanto por ciento medio de aumento en la circulación coronaria</u>
I	2,5mg (7.3uM)	5	10.4
I	5,0mg (14.6uM)	5	12,4
II	7.1mg (29.2uM)	5	0

25 La presente solicitud que corresponde a la - presentada en Japón, el 6 de Diciembre de 1969, bajo el Nº 98059/69, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

386130

- 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 siguientes:

5

1.- Un procedimiento para preparar ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico o su sal fisiológicamente compatible, que comprende copular ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico, o un derivado funcional del mismo, con ácido 2-aminoetanosulfónico, con
10
vertir opcionalmente, cuando el producto de copulación es la sal de ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico, la sal en el ácido libre, y convertir después, si se desea, el ácido libre en su sal fisiológicamente compatible.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se copula ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico con ácido 2-aminoetanosulfónico, en presencia de un agente deshidratante tal como una carbodiimida.

20

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que un derivado funcional del ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobutírico es un halogenuro tal como el cloruro o bromuro, un hidruro tal como el anhídrido simple o anhídrido mixto, o un éster tal como un éster reactivo, por
25
ej. éster de p-nitrofenilo.

25

4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 3, en el que el derivado funcional es el cloruro o anhídrido de dicho ácido y la reacción de copulación es efectuada en presencia de una base como agente de condensación, tal como un hidróxido o carbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, o una base orgánica.

30

23.12.70



5

5.- Un procedimiento para preparar ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico, que comprende hacer reaccionar cloruro o anhídrido de ácido alfa-(p-clorofenoxi)-isobútirico con ácido 2-aminoetasulfónico, en presencia de un hidróxido o carbonato de sodio o de potasio en agua, y convertir de 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfonato de sodio o de potasio así obtenido en el ácido libre por reflujo en ácido clorhídrico concentrado.

10

6.- Un procedimiento para preparar ácido 2-(alfa-(p-clorofenoxi)-isobutiril)-aminoetanosulfónico o su sal fisiológicamente compatible.

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

15

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 30 DIC. 1970
P.a.

20

Roberto J. ...
Firma

23.12.70 MFI/.

386130