



407594

Int. Cl: CO7C 59/68, 93/193, 94/104
AGIK 31/22

Int. Cl: CO7C

MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

Correspondiente a una patente de invención por 20 años , para todo el territorio español, a favor de Productos Medicinales, S.A.- PROMESA, entidad española domiciliada en Madrid, Arturo Soria, 228 y - siendo el inventor Don Damian Rodriguez Cheda, de nacionalidad española, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE HEPTAMINOL Y ACIDO 2-(p-CLOROFENOXI)-ISOBUTIRICO".

- - - - -

La patente de invención a que se refiere la presente memoria trata, como hace referencia su enunciado, de la obtención de nuevos derivados del



5.- ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutirico y del Heptaminol (6-amino-2-metil-2-heptanol) de importante utilidad terapéutica.

10.- Se ha demostrado que los ácidos aril oxibutiricos mostraban marcada actividad reductora de la concentración total de lípidos y colesterol en sangre e hígado y de estos ácidos ariloxibutiricos el que combinada un maximo de actividad con un mínimo de toxicidad era el 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico, Thorp y Waring (1962).

15.- En su forma de ester etílico: 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de etilo, se utilizó profusamente, primero por Oliver (1962) en combinación con androsterona y más tarde, Green (1963), ya solo.

20.- Como quiera que los tratamientos de la aterosclerosis son prolongados, entre otros efectos secundarios se encontraron para este producto un efecto irritante de la mucosa intestinal.

Se han intentado paliar estos efectos utilizando sales ya sea de aluminio ya calcio del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico.

25.- El Heptaminol interviene como estimulante del músculo cardiaco y tiene sus principales indicaciones en algunas formas del colapso circulatorio, insuficiencia cardiaca y en ciertos tipos de miocarditis, es decir es el producto indicado para un tratamiento sintomático de la aterosclerosis.

30.- Esto es por lo que, se ha pensado sintetizar unos compuestos que reuniesen las propiedades del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico y del Heptaminol.

35.- Se ha encontrado que los compuestos sinte-



tizados no sólo tienen actividad hipocolesterolemiante y tónica cardíaca sino que presentan una - escasa toxicidad así como una excelente tolerancia gastrointestinal.

40.- Los dos compuestos pueden describirse uno como la sal neutra de Heptaminol y 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico-ácido y otro como el ester de Heptaminol y 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico-ácido.

45.- Ejemplo 1.- Se ponen en matraz de fondo redondo de unos 250 cc. de capacidad 72 gr. de ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico seco, se adapta refrigerante a reflujo y se añaden 100 c.c. de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla a baño de agua de 80°C. Al cesar el desprendimiento de gases se deja enfriar la masa. Se pasa a matraz de destilación y se calienta a Baño Maria. Cuando ha cesado el desprendimiento de gases se retira matraz y refrigerante del baño y se calienta sobre rejilla a pequeña llama. Al cesar los primeros gases, se continúa la destilación recogiendo la fracción que destila entre 190 y 195°C. Se obtiene así 40 gr. de producto. Se ponen ahora en vaso de precipitados 40 gr. del producto anterior. Se agregan 30 ml. de Heptaminol y se calienta la mezcla hasta total reacción. Se disuelve en alcohol y se concentra. Se deja en reposo. Aparece un precipitado amorfo. Se filtra, se seca a vacío y temperatura ambiente. P.f. aprox. 40°C de 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de Heptaminol-(ester).

50.- Ejemplo 2.- Se toman 10,7 gr. de 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico, ácido y se disuelven en 100 c.c. de Etanol. Se agrega poco a poco 8,4 ml.

55.-

60.-

65.-

13 OCT 1942



407594

70.- de Heptaminol. Se concentra la solución. Se deja en reposo. Se obtiene una masa amorfa. Se trata varias veces con Eter Sulfúrico, filtrando y se saca en estufa de vacío a temperatura ambiente. Se obtiene así 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de Heptaminol (sal), p.f. - aprox. 70º C.

R E I V I N D I C A C I O N E S

=====

75.-

1º.- Procedimiento de obtencion de derivados de heptaminol y ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutirico, - caracterizado por la obtención de un ester -2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de Heptaminol, soluble en agua, - previa la obtención de cloruro de 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato y posterior reacción con Heptaminol.

80.-

2º.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado por reacción de Heptaminol con 2-(p-clorofenoxi)-isobutirico, ácido, ya sea en medio etanolico o en otro medio solvente.

85.-

3º.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado por la obtención de 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de Heptaminol ester caracterizado por la reacción de cualquier halogenuro del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutirico con Heptaminol.

90.-

4º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por la obtención de 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de Heptaminol sal a partir de cualquier sal (alcalina, alcalinoterrea) del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutirico por reacción con sales ya sean ácido orgánico o inorgánico de Heptaminol, - con posterior precipitación o cristalización.

95.-



407594

13 OCT.



-5-

5ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado por la obtención de 2-(p-clorofenoxi)-isobutirato de Heptaminol ester y previa obtención del anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-isobutírico y -reacción con Heptaminol.

6ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE HEPTAMINOL Y ACIDO 2-(P-CLOROFENOXI)-ISOBUTIRICO.

Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de cinco hojas mecano grafadas por una sola de sus caras y debidamente numeradas.

Madrid, 13 de Octubre de 1.972

VICENTE OCHOA

P. R.