

414508



F.E. 28-5-75

Int. Cl.: C07D//A61K

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

por veinte años,

para todo el territorio español, por "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN COMPUESTO DE ACCION HIPOLIPEMIANTE", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABORATORIOS FERRER, S.L., domiciliada en Barcelona, Avenida López Varela nº 106, y cuyos inventores son los ciudadanos españoles Don Carlos Ferrer Salat, domiciliado en Barcelona, calle Monasterio nº 23, Don Jorge Ferrer Batlles, domiciliado en Barcelona, calle Vallmajor nº 18, y el Doctor Don Juan Colomé Riera, domiciliado en Barcelona, calle San Elías nº 34, los cuales han hecho cesión de los derechos sobre esta patente a la entidad solicitante.

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención del clofibrinato de *β*-sitos-



414508

terilo, compuesto de acción hipolipemiante de aplicación en la terapia de la hiperlipemia y en especial de la hipercolesterolemia en prevención de la aterosclerosis y del infarto de miocardio precoz.

5 El procedimiento de obtención se basa fundamentalmente en la reacción de esterificación entre el β -sitosterol y el ácido clofibrínico.

10 Se obtiene el compuesto aquí reivindicado por reacción del alcohol β -sitosterol con el ácido clofibrínico en presencia de catalizadores tales como ácidos minerales, deciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, etc. Una variante del procedimiento utiliza una forma activa del ácido, como por ejemplo el anhídrido simétrico, el cloruro del ácido, el bromuro, etc. que es la que se hace reaccionar con el alcohol β -sitosterol.

15 A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen algunos ejemplos referidos a los posibles caminos para su obtención según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas.

20 Ejemplo (A).- Se disuelven 10 gramos (0,024 moles) de 24 β -etil- Δ^5 -colestén-3 β -ol en 25 ml. de piridina en ebullición. A esta solución se agregan 15 gramos (0,036 moles) del anhídrido del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico. Esta nueva solución se man

414508



5 tiene a ebullición durante 2 horas, después de este -
tiempo se vierte esta mezcla sobre 100 ml. de una so-
lución acuosa de ácido clorhídrico al 18%. Esta nueva
mezcla se mantiene bajo una enérgica agitación duran-
te 30 minutos. Los cristales así formados se separan
por filtración aplicando presión negativa a través de
placa porosa. El material cristalino así obtenido se
disuelve en 100 ml. de benceno, el agua remanente se
separa por decantación. La solución bencénica se lava
10 dos veces con una solución acuosa de carbonato sódico
al 20% y tres veces con agua destilada.

La solución bencénica obtenida se vierte sobre 400
ml. de metanol sometido a una fuerte agitación. Des-
pués de transcurridos unos segundos precipita el 2-(p
15 -clorofenoxi)-2-metilpropionato de 24 β -etil- Δ^5 -co-
lesten-3 β -ilo en forma de cristales blancos, los -
cuales se filtran, se lavan en metanol y se secan.

Rendimiento: 12,5 gramos (0,0204 moles) 85%.

20 Ejemplo (B)..- Se disuelven 5 gramos (0,012 moles)
de 24 β -etil- Δ^5 -colestén-3 β -ol en 20 ml. de piridina
na hirviendo. A esta solución se añaden 3,3 gramos -
(0,014 moles) del cloruro del ácido 2-(p-clorofenoxi)
-2-metilpropionico. Esta mezcla se mantiene 2 horas a
ebullición y después se trata como en el caso ante-
rior.
25

Rendimiento: 6,3 gramos (0,0103 moles) 86%.

Ejemplo (C).- Se efectúa una suspensión de 5 gra-

414508



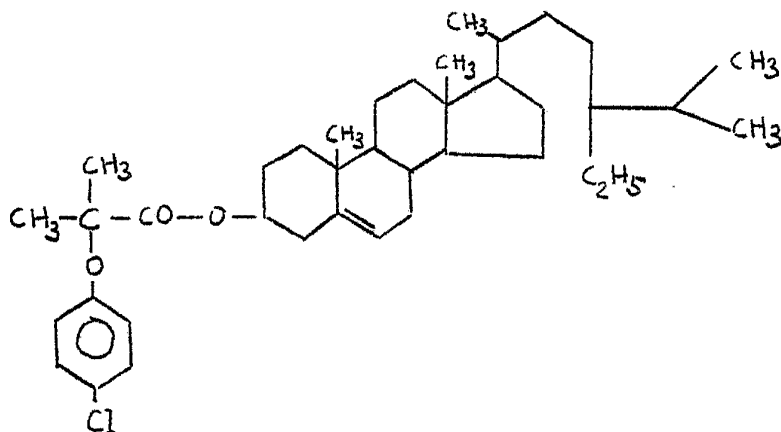
mos (0,012 moles) de 24 β -etil- Δ^5 -coleston-3 β -ol
en 50 ml. de benceno, se agregan 2,6 gramos de ácido
2-(p-clorofenoxi)-2-metil-propiónico más 2,9 gramos
de dicitclohexilcarbodiimida. Esta suspensión se man-
5 tiene en agitación y a 40°C durante 15 horas, se fil-
tra, el filtrado se lava dos veces con una solución
acuosa de carbonato sódico a 20% y dos veces más con
agua, se vierte sobre 200 ml. de metanol. Los crista-
les que entonces precipitan se filtran, se lavan -
10 con metanol y se secan.

Rendimiento: 6,1 gramos (0,010 moles) 83%:

El producto obtenido es el éster: clofibrinato de
 β -sitosterilo de peso molecular: 611,35, fórmula -
empírica $C_{39}H_{59}O_3Cl$ y desarrollada:

15

20



25

Es un polvo blanco ligeramente amarillento, con
punto de fusión 105 - 106°, soluble en éter, bence.



414508

no, cloroformo, n-hexano, aceite de oliva y disolventes no polares. Insoluble en agua, ácidos, álcalis y alcoholes.

Análisis elemental: % calculado (% hallado)

5

C= 76,6 (76,7)

H= 9,73 (9,52)

Espectro U.V.: Presenta dos máximos, el primero a -

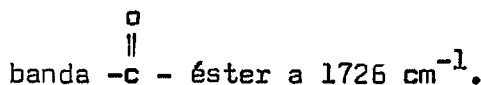
281 m μ y el segundo a 288,5 m μ ; una

inflexión a 274 m μ y un mínimo de 340 m μ

10

E_{1%}^{1%} : a 281 m μ en n-hexano: 21,4 \pm 0,2
1 cm.

IR.: característico, sin bandas OH, con



Cromatografía en capa fina: una sola mancha. Rf: 0,63

(acetato de etilciclohexano 1:1).

15

Acido clofibrínico libre: 0%

Agua (mét. Karl-Fischer): 1%

[α]: -16° (concentración = 2 gr/l, diluyente: cloroformo.)

20

Se ha determinado la toxicidad aguda del clofibrinato de β -sitosterilo encontrándose que la DL₅₀ por vía oral en ratón albino es superior a 10 g/kg:

La toxicidad prolongada del clofibrinato de β -sitosterilo determinado en ratas albinas por vía oral a lo largo de treinta días de tratamiento no ha revelado ninguna alteración del comportamiento normal de los animales ni alteraciones patológicas de los órganos.

25

El clofibrinato de β -sitosterilo ha sido experimentado en conejos a los que se había alimentado durante -



414508

dos meses con una dieta aterogénica (según Kritchewis-
ky). Pasados los dos meses, la dieta aterogénica fué -
suspendida y los conejos fueron divididos en 6 grupos.

5 El grupo A fué sacrificado para tener muestra de ó
rganos y tejidos.

El grupo B fué alimentado con dieta, control, mien-
tras que a los demás lotes de conejos C. D. E y F se -
les administró junto a la dieta control, distintas do-
sis de Clofibrinato de β -sitosterilo y clofibrinato
10 de etilo (Clofibrate) para comparar los resultados.

Durante la experiencia fueron determinados en cada
conejo, los niveles en suero de lípidos totales, coleg
terol total y libre, triglecéridos, proteínas, fós-
foro lípidico y ácidos grasos libres al igual que -
15 fué controlado el peso de los animales y el consumo de
dieta.

De los resultados obtenidos en esta experiencia, se
puede concluir que el fármaco Clofibrinato de β -si-
tosterilo ha demostrado ser más activo que el Clofibrin
20 nato de etilo (Clofibrate) en la reducción del colester
rol plasmático, del hepático y del grado de ateroscle-
rosis de la aorta.

El compuesto obtenido según el proceso de la inven-
ción, puede administrarse mezclándolo con los excipient
25 tes adecuados en la forma de comprimidos, cápsulas o -
suspensiones por vía oral.

Descrita la esencialidad de la invención de modo su

414508



5 ficiente como para poder ser llevada a la práctica por
 técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el pri
 vilegio que se solicita a las variaciones de detalle -
 que no alteren a la esencia de la invención resumida en
 sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindic
 toria que extracta, resume y complementa a la memoria -
 que antecede:

NOTA REIVINDICATORIA

10 1ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN COMPUESTO -
 HIPOLIPEMIANTE" aplicable en la terapia de las hiperli
 pemias y en especial de la hipercolesterolemia, caracte
 rizado esencialmente por una reacción principal de este
 rificación entre el β -sitosterol y el ácido clofibrínico.

15 2ª.- Procedimiento según la anterior reivindicación,
 caracterizado esencialmente porque en el caso de utili
 zación de catalizadores no minerales, son preferentemen
 te del tipo dicitclohexil-carbodiimida, o carbonildiimi
 dazol, o similares.

20 3ª.- Procedimiento según las anteriores reivindica
 ciones, caracterizado esencialmente porque la reacción
 principal se efectúa, o bien en presencia de catalizado
 res tales como ácidos minerales, o dicitclohexil-carbo
 diimida, carbonildiimidazol o similares, o bien se hace
 reaccionar una forma activa del ácido clofibrínico con
25 el β -sitosterol, obteniéndose el compuesto sólido en -
 suspensión fácilmente separable por métodos convenciona
 les como la filtración o la precipitación.

414508 - 815



4ª.- Procedimiento según la primera reivindicación, caracterizado esencialmente porque en el caso de utilizar una forma activa del ácido clofibrínico, ésta es - preferentemente un anhídrido simétrico o un halogenuro tal como cloruro o bromuro.

5ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN COMPUESTO DE ACCION HIPOLIPEMIANTE".

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria y notas que antecede y que consta de ocho hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Madrid, 8 de Mayo de 1.973.

PASCUAL CIVANTO
P. F.


Firmado: Gregorio del Peso

