

15541873

418803

Int. Cl.: C07D, A61K

PATENTE DE INVENCION

por: " Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de acción antilipemica.

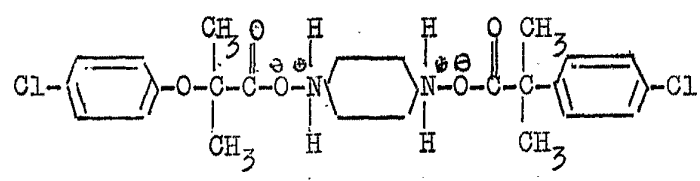
5

A favor de LABORATORIOS ROGER, S.A. con domicilio en Barcelona, c/. Córcega, 541

MEMORIA DESCRIPTIVA

10

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento de obtención del (4-clorofenoxi)-isobutirato de hexahidropirazina que responde a la siguiente fórmula:



418803⁵

Se ha demostrado que el éster etílico del ácido (4-clorofenoxi)-isobutírico es terapéuticamente útil para disminuir los niveles séricos de lípidos y de colesterol. Estudios detallados sobre su mecanismo de acción parecen
5 indicar que el éster sufre una hidrólisis enzimática al ácido libre, y que éste tiene acción competitiva frente a la tiroxina ligada a las proteínas plasmáticas. La liberación de tiroxina seguida de una redistribución de la hormona en el plasma y el hígado, provoca un aumento del me-
10 tabolismo lipídico y una disminución de los niveles séricos de triglicéridos y de colesterol.

Nuestra línea de investigación basada en lo anteriormente expuesto se ha dirigido a la obtención de com-
puestos del ácido (4-clorofenoxi)-isobutírico que no ne-
15 cesitan hidrólisis enzimática para liberarlo, y que presentando una baja toxicidad y una excelente tolerancia gástrica, den lugar a más elevados niveles séricos y tisulares del ácido (4-clorofenoxi)-isobutírico, que con la administración del éster etílico del ácido.

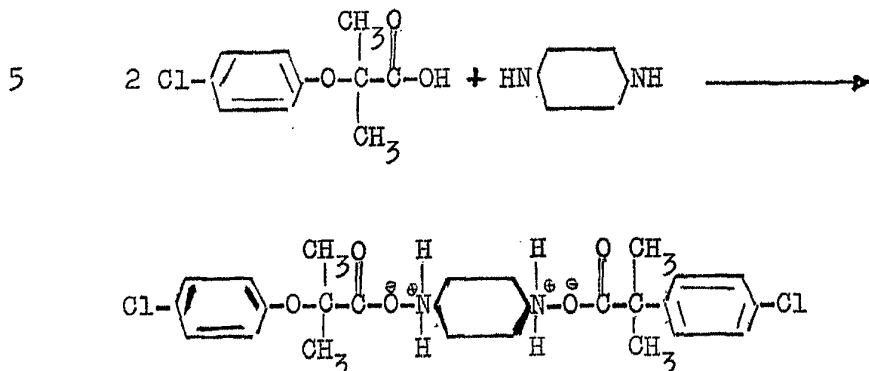
20 Después de un cuidadoso "screening" se ha seleccionado el (4-clorofenoxi)-isobutirato de hexahidropirazina, por ser el que mejor conjuga las premisas de nuestra línea de investigación. El cociente de hidro/liposolubilidad es notablemente más alto en dicho producto
25 que en el ácido (4-clorofenoxi)-isobutírico y en su éster etílico.

El procedimiento de obtención objeto de la patente se basa en la reacción en medio orgánico generalmente alcohólico del ácido (4-clorofenoxi isobutírico) con la he-



hexahidropirazina, produciéndose una salificación que da origen al (4-clorofenoxi)-isobutirato de hexahidropirazina, que se aísla por cristalización, filtración y secado.

El esquema de reacción es el siguiente:



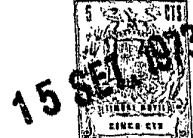
Se expone a continuación a título de ejemplo no limitativo un proceso manipulativo que ilustra detalladamente el proceso seguido:

10 En un matraz de 10 litros de capacidad provisto de agitación, embudo de adición y refrigerante de reflujo, se disuelven 1.000g de ácido (4-clorofenoxi)-isobutírico en 4.000ml de alcohol etílico. Se adicionan entonces en chorro fino y manteniendo una fuerte agitación 452 g de

15 hexahidropirazina. Se calienta durante 15 minutos a 40°C y se deja enfriar agitándose. Lentamente se va produciendo un precipitado, que va aumentando en el transcurso del tiempo. Se deja una noche en reposo y se filtra. El precipitado se lava con alcohol frío y se recristaliza de

20 alcohol-agua (en caliente). El peso de producto obtenido después de filtrado y secado al vacío es de 720 g. lo que

418803



representa un rendimiento del 60%.

El producto obtenido se identifica como el (4-clorofenoxi)-isobutirato de hexahidropirazina, por su análisis elemental de C, H y N y por una valoración con ácido perclórico en medio acético glacial, siendo sus características las siguientes:

Aspecto: Sólido blanco cristalino

Solubilidad: Soluble en agua, muy poco soluble en alcohol e insoluble en acetona y éter.

pH: 4,5 (solución saturada).

Punto de fusión: Superior a 190°C.

Relación de hidro/liposolubilidad: 22,72 (Para el ácido (4-clorofenoxi)-isobutírico es de 0,0014).

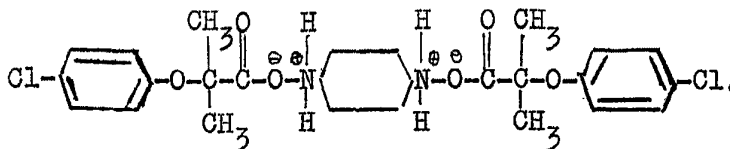
Se entiende que la protección que recaba la presente patente se extiende a las formas de realización esencialmente equivalentes tales como las que deriven de variar el orden de adición de los reactivos siempre que no se altere su propia esencialidad.

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1º.- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de acción antilipémica", caracterizado porque se parte del ácido (4-clorofenoxi)-isobutírico que se salifica en medio esencialmente orgánico con hexahidropirazina calentando a temperatura adecuada, se deja enfriar agitándose y se obtiene en el reposo el(4-clorofenoxi)-isobutirato de hexahidropirazina de fórmula:

418803



que se aísla y purifica posteriormente.

2^a.- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de acción antilipémica según 1) caracterizado porque el medio esencialmente orgánico es el alcohol etílico, y el aislamiento se verifica por precipitación y filtración subsiguiente.

3^a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE ACCION ANTILIPEMICA".

10 Consta la presente memoria de cinco hojas foliadas y mecanografiadas.

Madrid, 15 Septiembre 1973

LABORATORIOS ROGER, S.A.

p.a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER

P. P.

Fdo. Pedro Sograñes Ferrer

2,