



426177

REG. CLAS. C 07D // A 61K

PATENTE DE INTRODUCCION

por diez años,
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS ESTERES P-CLORO-FENOXI-
-ISOBUTIRATO DE TOCOFERILO" para todo el territorio español, cuyo -
privilegio se solicita a favor de la entidad nacional, LABORATORIOS
FERRER,S.L., Avda.Capitán López Varela 106, Barcelona-3.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere al procedimiento de obtención -
de p-cloro-fenoxi-isobutirato de tocoferilo, compuestos utilizados
para prevenir y curar la arteriosclerosis, así como para conseguir
una normalización del metabolismo lipídico especialmente en las hi-
percolesterolemias.



- 2 -

Los p-clorofenoxi-isobutirato de tocoferilo muestran una excelente actividad en el tratamiento de las esclerosis antibacterianas.

5 Los ésteres del ácido p-clorofenoxi isobutírico se utilizan en el tratamiento de las hiperlipemias (contenido elevado de lípidos - en sangre), en la arteriosclerosis, infarto de miocardio y enfermedades provocadas por hiperlipemias. Los ésteres del ácido p-clorofenoxi isobutírico disminuyen los niveles sanguíneos de colesterol, - triglicéridos y fosfolípidos, reduciendo al mismo tiempo la viscosidad del plasma en el caso de que la coagulación de la sangre sea de
10 masiado elevada. El éster etílico de dicho ácido, utilizado hasta ahora con dicho fin, posee el inconveniente de que en tratamientos prolongados provoca disturbios gastrointestinales llegando a provocar lesiones hepáticas.

15 Los tocoferoles poseen una potente acción vasodilatadora, una fuerte función antiesclerótica arterial, una buena acción protectora del hígado y los efectos generales de la vitamina E.

20 Se ha podido comprobar de forma sorprendente que los ésteres p-clorofenoxi isobutirato de tocoferilo tienen un efecto excelente sobre la prevención y curación de la arteriosclerosis y un mejoramiento en el metabolismo lipídico, especialmente en la hipercolesterolemia. Los compuestos obtenidos según la presente invención carecen - de efectos secundarios y de efectos posteriores, habiéndose podido comprobar mediante experimentos realizados en animales que con dichos compuestos se obtienen unos resultados considerablemente mejores
25 res que, por ejemplo, con un tratamiento con un producto compuesto por una mezcla de tocoferol y el ácido p-clorofenoxi-isobutírico.



- 3 -

Para fabricar los nuevos compuestos tocoferil-p-clorofenoxi-isobutirato, según el procedimiento de la presente invención, se combinan entre sí el tocoferol y el ácido p-clorofenoxi-isobutírico por medio de conocidos procedimientos de esterificación, como por ejemplo, utilizando el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido.

Los tocoferoles utilizados según esta invención son tocoferoles α -, β -, γ - y ζ .

Los ésteres tocoferil-p-clorofenoxi-isobutirato fabricados de acuerdo con la presente invención presentan nuevos efectos combinados en la prevención y en el tratamiento de las arteriosclerosis, poseen acción hipocolesterolemiante y otros efectos ventajosos.

A título ilustrativo no limitativo a fin de comprender mejor la invención, se describen los siguientes ejemplos referidos a la fabricación de tocoferil-p-clorofenoxi-isobutirato según las líneas del procedimientos preconizado, industrializable, naturalmente empleando cantidades mayores a las expuestas.

Ejemplo 1

Se añaden 20 ml de benzol a 10,8 g de ácido p-clorofenoxi-isobutírico y luego 18 g de cloruro de tionilo en forma de gotas. El excedente del cloruro de tionilo se destila a presión reducida, calentando a reflujo durante 15 minutos. A continuación se enfría y se añade una solución de 10 g de dl- α -tocoferol en una mezcla de 20 ml de benzol y 4 ml de piridina a gotas. Después de remover durante tres horas a temperatura ambiente se filtra y el filtrado se concen



- 4 -

5 trá en corriente de nitrógeno. Una parte no disuelta se elimina aña
diendo 100 ml de benzol, se lava la capa de benzol con ClH-N, CO₃
HNa-N y agua; luego se deshidrata con sulfato de sodio sin agua. A
continuación se concentra a presión reducida y se obtiene una sus-
tancia marrón anaranjado y oleosa. Después de purificar dicha subs-
tancia por cromatografía en columna, se obtienen 9,0 g del éster -
dl- α -tocoferil-p-clorofenoxi-isobutirato en forma oleosa, transpa-
rente y amarilla con un rendimiento del 62%.

10 d_4^{20} 1,036

λ : máximos a 270 m μ y 365 m μ en solución alcohólica.

La fórmula empírica del producto obtenido es C₃₉H₅₉O₄Cl y el aná-
lisis elemental dió el resultado siguiente:

	Calculado (%)	Hallado (%)
15 C :	74,67	74,75
H :	9,48	9,81
Cl:	5,65	5,75

Ejemplo 2

20 Se agitan durante 4 horas y a 90°C, 20,6 g de anhídrido del áci-
do p-clorofenoxi-isobutírico y 10 g de dl- α -tocoferol en 50 ml de
piridina. Una vez terminada la reacción se filtra la mezcla, se con-
centra el filtrado a presión reducida en corriente de nitrógeno y -
se añaden 100 ml de benzol. Se elimina la parte no disuelta y se la
25 va la capa de benzol con ClH-N, CO₃HNa y agua. A continuación se se



- 5 -

ca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida. Se obtiene una substancia marrón-anaranjada oleosa. Purificando dicha substancia por cromatografía en columna se obtienen 9,5 g del éster dl- α -tocoferil-p-fenoxi-isobutirato -
5 con un rendimiento del 65%.

$$d_4^{20} \quad 1,045$$

λ : máximos a 270 m y 365 m en solución alcohólica.

La fórmula empírica del producto obtenido es $C_{39}H_{59}O_4Cl$ y
10 el análisis elemental dió el resultado siguiente:

	Calculado (%)	Hallado (%)
C :	74,67	74,73
H :	9,48	9,75
Cl:	5,65	5,77

15 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio 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
20 siguiente nota reivindicatoria, que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

1) - Procedimiento para la obtención de los ésteres p-cloro-fenoxi-isobutirato de tocoferilo, caracterizado porque su
25 preparación se efectúa combinando entre sí el ácido p-cloro-



- 6 -

fenoxi-isobutírico y el tocoferol disueltos en disolventes -
adecuados, preferentemente, benzol o piridina, en presencia -
de un catalizador tal como el cloruro de tionilo, filtrando,
lavando y purificando el producto obtenido.

5 2) - Procedimiento para la obtención de los ésteres p-clo-
ro-fenoxi-isobutirato de tocoferilo según la Reivindicación -
1), caracterizado por utilizar una forma activa del ácido p-
cloro-fenoxi-isobutírico, tal como el cloruro o el anhídrido.

10 3) - PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS ESTERES P-CLO-
RO-FENOXI-ISOBUTIRATO DE TOCOFERILO.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria y no
ta que antecede y que consta de seis hojas mecanografiadas y
foliadas por una sola cara.

Madrid,

LABORATORIOS FERRER, S.L.

p.a.