

Int. Cl.: 07C // R61M

430990

CONCEDIDA
MEMORIA DESCRIPTIVA

8 OCT. 1976

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

P O R :

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO SUSTITUIDO DE DECANO".

La presente memoria descriptiva tiene como fin la declaración del objeto sobre que ha de recaer el privilegio de explotación industrial y comercial exclusivo en el territorio Nacional de una Patente de Invención que, como el enunciado indica, trata de un procedimiento para la obtención de un derivado sustituido de decano.

La investigación sobre sustancias que sean capaces de rebajar las concentraciones lipídicas en sangre (colesterol y triglicéridos) ha constituido uno de los más notables avances en la terapéutica de la arteriosclerosis, disminuyendo significativamente su avance y disminuyendo también la frecuencia de la trombosis.

Sin lugar a dudas, es el clofibrato (p-clorofenoxi) isobutirato de etilo, uno de los compuestos más destacados en este aspecto, aunque, si bien se conoce que es el propio ácido clofibrico el que actúa como principio activo, no es conocido perfectamente su mecanismo de acción farmacológica.

Continuando nuestras investigaciones con derivados del mismo, hemos sintetizado nuevos compuestos, uno de los cuales nos ha llamado poderosamente la atención pues ha demostrado, de manera sorprendente, poseer eficaces propiedades antihipercolesterolémicas y normolipidémicas superiores a las del propio clofibrato, contando además con una toxicidad mucho menor que la de éste.

La presente invención se refiere, pues, a un procedimiento para la preparación de un derivado sustituido de decano, con aplicaciones terapéuticas.

El compuesto al que nos referimos, que como dijimos anteriormente es un derivado de ditio decano, tiene como fórmula general, I

30.-
$$R-O-(CH_2)_2-X-(CH_2)_m-X-(CH_2)_2-O-R'$$

en la cual X son átomos de azufre, R y R' son radicales -
 $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_5\text{-O-C(CH}_3)_2\text{-COO-}$ y $m = 10$.

El compuesto anterior se prepara haciendo reaccionar el
dialcohol $\text{HO(CH}_2)_2\text{-X-(CH}_2)_m\text{-(CH}_2)_2\text{OH}$ con el cloruro de ácido
35.- $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_5\text{-O-C(CH}_3)_2\text{COCl}$, en la proporción molar adecuada para
producir el diéster, empleando un ligero exceso de cloruro de
ácido, como se detalla más adelante.

La actividad lípido depresora del compuesto de fórmula ge-
neral I, se comprueba con los ensayos farmacológicos cuyos re-
40.- sultados se expresan en la tabla adjunta, y en la que nuestro
producto viene denominado como TIAFIBRATO (denominación inter-
nacional recomendada (INN) para este producto), en comparación
con el clofibrato.

Estos datos farmacológicos se obtuvieron de la manera si-
45.- guiente:

Se utilizaron ratas machos de 200 a 300 gr. de peso, repar-
tidas en lotes de 10 animales, que recibieron durante 15 días
los siguientes regímenes:

Lote T : Dieta normal, consistente en pienso granulado.
50.- Lote A : Régimen hiperlipídico.
Lote B : Régimen hiperlipídico + 125 mg/kg/día de TIAFIBRATO.
Lote C : Régimen hiperlipídico + 125 mg/kg/día de CLOFIBRATO.
A los 15 días se sacrifican los animales y se determinan en
sangre los lípidos totales (Zollner, N. et al. Z.Ges. Exp.Med.,
55.- 135, 545 (1962) y el colesterol (Watson D. Clin. Chim. Acta, 5,
637 (1960)).

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Régimen	Producto	Dosis mg/kg/día	Lípidos totales mg/100		Colesterol total mg/100	
				% Inhibición		% Inhibición
Normal	---	---	226,83	---	55,1	---
Hiper- lipídico	Control	---	246,52	---	60,2	---
	TIAFIBRATO	125	150,8	38,8	39,8	33,7
	CLOFIBRATO	125	178,7	27,5	54,3	9,7

TIAFIBRATO = 8.200 ± 300 mg/kg.

LD₅₀ (rata)

CLOFIBRATO = 1.500 ± 100 mg/kg.

Como se ve claramente en la tabla anterior, podemos resumir las ventajas del compuesto de la presente invención como:

- 60.-
- 1) Una toxicidad mucho menor que la del clofibrato.
 - 2) Una actividad lípido depresora superior a la del clofibrato.
 - 3) Una relación terapéutica muy superior a la de éste.

65.- El procedimiento de obtención de este producto queda suficientemente aclarado en el siguiente:

E J E M P L O

70.- En un matraz de 200 ml. de 3 bocas, provisto de refrigerante de reflujo conectado a un tren de absorción, se colocan 100 gr. de ácido clofíbrico. Se añaden en frío y de una sola vez 75 ml. de cloruro de tionilo (Cl₂S₂O) con lo cual se observará una reacción exotérmica.

Se calienta, a continuación, suavemente en baño de aceite hasta 80-85° hasta la completa disolución del ácido y se calienta 30 minutos más.

- 75.- Se deja enfriar a 20-25°C y se adapta un Claisen que conecta a una bomba de vacío, destilando el producto entre 95-100°C/1 mm. Hg.
Se obtienen 98-102 gr. de un líquido ligeramente amarillento. Rendimiento 91-93%.
- 80.- En un reactor de 1 litro, provisto de agitador y refrigerante de reflujo con salida protegida con tubo de Cl_2Ca , se colocan 66,7 gr. de 1-10 bis (β -hidroxietiltilio) decano y se añaden 530 ml. de benceno anhidro.
Se calienta con agitación hasta 50°C con lo cual se disuelve el producto. Se añaden entonces 53 ml. de piridina y a continuación, gota a gota, el cloruro de p-cloro fenoxi isobutirilo, procurando que la temperatura no pase de 70°C.
Una vez añadido todo el cloruro, se agita durante 30 minutos más y se deja a temperatura ambiente 20 horas para que se complete la reacción.
- 85.- Se filtra el precipitado obtenido y se lava el sólido blanco con 50 ml. de benceno.
El filtrado se lava con 250 ml. de agua y con 100 ml. de solución HCl 10%.
- 90.- Seguidamente se extrae 2 veces con 250 ml. cada vez de solución saturada de CO_3HNa y 2 veces más con 300 ml. cada vez de agua destilada. Se separa la capa orgánica de color amarillo claro, se seca sobre SO_4Mg anhidro, se filtra y se evapora a vacío hasta que no queden trazas de benceno.
- 95.- De esta forma se obtienen 121-124 gr. de un aceite amarillo claro, muy viscoso, de p.ebullición 224-226°C/0,5 mm Hg (descomposición), cuyo análisis elemental es el siguiente:
- | | % C | % H | % Cl | % S |
|--|-------|------|-------|------|
| Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{O}_6\text{S}_2$ | 59,38 | 6,98 | 10,36 | 9,31 |
| Encontrado " " | 59,21 | 7,09 | 10,41 | 9,42 |
- 100.- Rendimiento: 80%
- 105.-

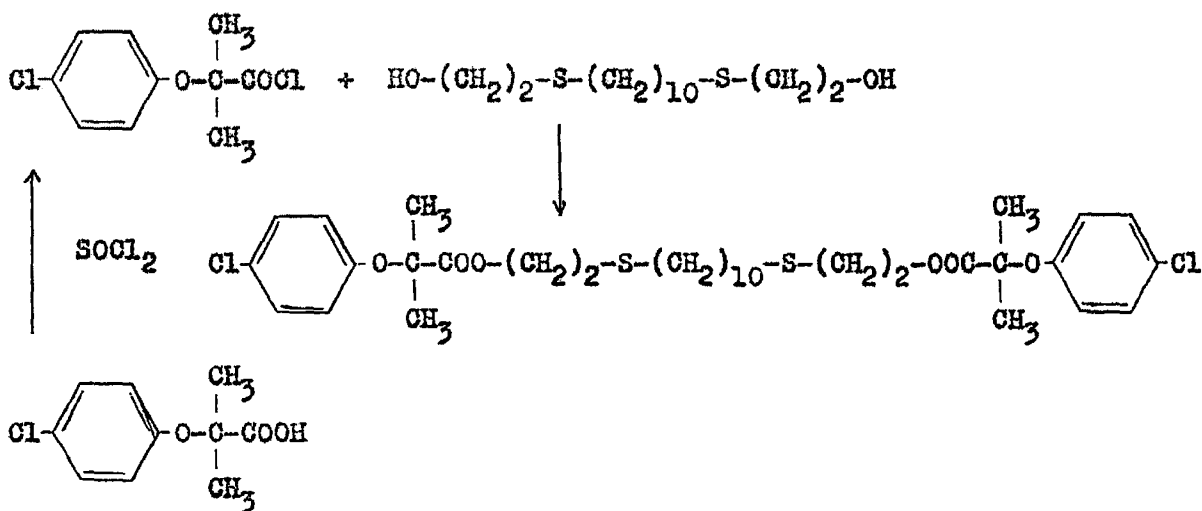
El producto muestra una sola mancha en cromatografía de capa fina, con un $R_f = 0,79$, utilizando como eluyente acetato de etilo, cloroformo, ácido fórmico (40:60:1) y en su espectro IR bandas a 1740 cm^{-1} y a 1240 y 1140 cm^{-1} características de éster.

110.-

REIVINDICACIONES

1ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO SUSTITUIDO DE DECANO" caracterizado porque se hace reaccionar el cloruro del ácido p-cloro fenoxi isobutírico, obtenido por los procedimientos habituales, con el bis (2 hidroxí etil tio) 1-10 decano,

115.- en las proporciones molares adecuadas para obtener el diéster, empleando un ligero exceso de cloruro de ácido, según el esquema reaccionante siguiente:



2ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO SUSTITUIDO DE DECANO".

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento veintidos líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 21 de Octubre de 1.975.-

Andrés Borges
Edo. Andrés Borges