

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 21	NUMERO <b>447114</b>	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 15 abril 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
------------------------------	----------	---------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---------------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "Nuevo procedimiento para la preparación de derivados con enlace peptídico".
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

71 SOLICITANTE (S) INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A'
--------------------------------------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE BARCELONA, c/. Llusaá, 15-17
-----------------------------------------------------------

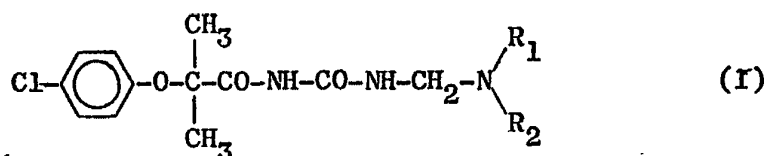
72 INVENTOR (ES) D.Jorge INIESTA PONS
------------------------------------------

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D.Pedro SUGRAÑES FERRER, Agte.Of.Prop.Ind. BARCELONA- c/.Provenza, 304
-----------------------------------------------------------------------------------------------

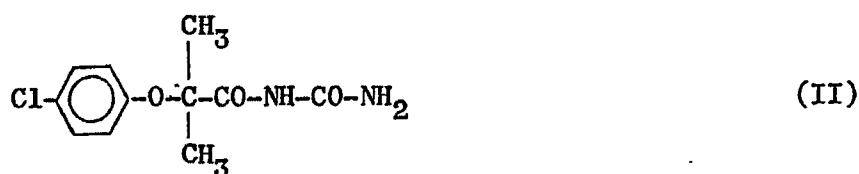
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la obtención de nuevos derivados con enlace peptídico del ácido p-clorofenoxiisobutírico, los cuales tienen una estructura del tipo:



pudiendo ser  $\text{R}_1, \text{R}_2$ : hidrógeno, alcanos, alquenos, alquinos, iguales o diferentes, formando ciclo o no, e incluyendo ó no otros heteroátomos.

10 Este nuevo procedimiento consiste en hacer reaccionar la p-clorofenoxiisobutirilurea (II) (que se puede obtener a su vez haciendo reaccionar un haluro u otra forma activa de ácido p-clorofenoxiisobutírico con urea),



15 con aminas del tipo (III)



donde  $\text{R}_1, \text{R}_2$  tienen el valor indicado para (I); en presen

cia de una forma adecuada de formaldehído (formalina, trioximetileno, paraformaldehído).

La urea II es por tanto, el componente ácido en esta reacción de aminometilación, llevada a cabo en condiciones semejantes a las utilizadas en las reacciones de Mannich.

La reacción puede llevarse a cabo en disolventes de polaridad variable, tales como agua, ácido acético, dioxano, etanol, alcohol isoamílico, tolueno etc., pudiendo ser el medio ligeramente ácido, neutro o básico.

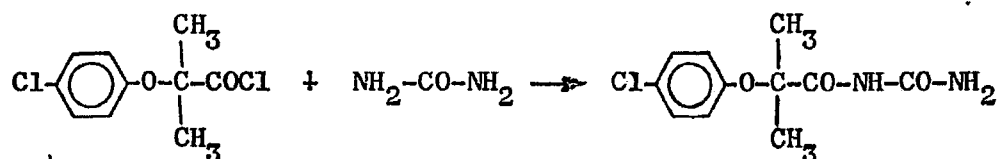
Como se ha indicado antes, el formaldehído a utilizar puede estar en diversas formas: o bien en forma de solución acuosa, preferentemente a una concentración entre 35% y 40% (formalina) o bien en forma de trioximetileno (en cuyo caso se debe usar un medio ligeramente ácido y tiempos más bien prolongados), o bien en forma de paraformaldehído (polioximetileno). Se debe tener en cuenta de que si se trata de  $\alpha$ -polioximetileno, las condiciones pueden ser ácidas o básicas, pudiéndose utilizar disolventes de muy distinta polaridad; si se trata de  $\beta$ -polioximetileno, están más indicadas las condiciones ácidas y disolventes tipo alcohol, y si se trata de  $\gamma$ -polioximetileno, se han de usar condiciones ácidas y disolventes tipo isopropanol o n-butanol.

Como se ha indicado ya, la elección del disolvente puede hacerse dentro de una gama muy amplia, incluyendo agua, ácido acético, dioxano, etanol, alcohol isoamílico, tolueno, etc., dependiendo la elección de entre ellos, principalmen-

te de la forma de formaldehído que se vaya a utilizar.

Si existe la posibilidad de elección entre dos o más disolventes, hemos observado que es mejor escoger el de punto de ebullición más bajo.

5 Ejemplo 1: Obtención de la p-clorofenoxiisobutirilurea  
(Conocido con la referencia ITA-109).



Se mezclaron 21,6 gr. (0,36m.) de urea, 55 cc. de benceno y 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se puso la mezcla a reflujo y se añadieron gota a gota durante 15 minutos, 70 gr. (0,30 m.) de cloruro de p-clorofenoxiisobutirilo, manteniéndose el reflujo durante 3 horas más. Se dejó enfriar, se filtró el precipitado formado, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua, y se secó a vacío, obteniéndose 44,9 gr. (58,4%) de un sólido blanco que recristalizado con etanol dió un punto de fusión de 195-196 °C.

I.R. = Bandas intensas a 1680, 1630 y 1495  $\text{cm}^{-1}$ .

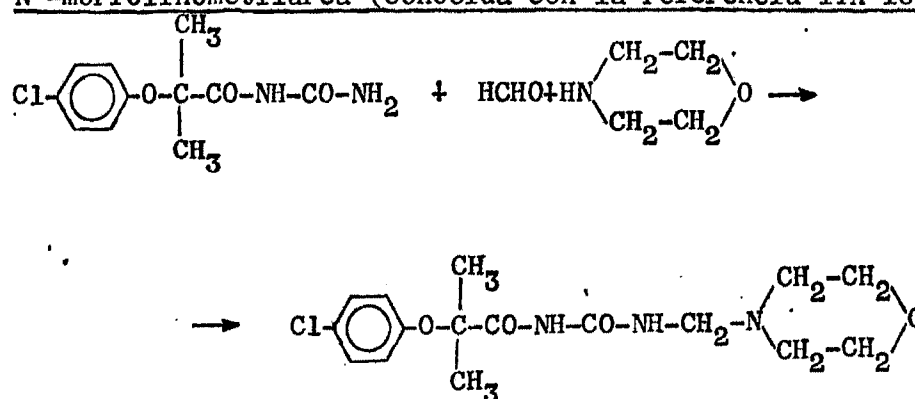
Análisis elemental:		<u>% Hallado</u>	<u>% Calculado</u>
20	C	51,32	51,46
	H	5,01	5,07
	Cl	13,72	13,84
	N	10,84	10,92

A título informativo, se describen a continuación,

unos ejemplos del nuevo procedimiento de obtención de los compuestos de estructura tipo I, sin que ello lleve consigo limitación alguna al mismo:

Ejemplo 2: Obtención de la N-p-clorofenoxiisobutiril-

5 N'-morfolinometilurea (conocida con la referencia ITA-104);



Se mezclaron 497 g. (1,93 m.) de p-clorofenoxiisobutirilurea, 345 g. (3,96 m.) de morfolina, 345 g. (4,00 m.) de formaldehído acuoso al 35%, 3 litros de agua y 2 litros de dioxano, y se refluyeron durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió sobre 5 litros de agua. Trás agitar 3 horas, se filtró el sólido formado, se lavó con agua y se secó a la estufa a 50 °C, obteniéndose 662 g. 10 (96%) de un sólido blanco de p.f. 93-95°C .

Formación del clorhidrato

Este producto que por C.C.F. muestra una pequeña traza de la urea de partida, puede obtenerse más puro, con buen rendimiento, formando el clorhidrato p.f.=150-152 saturando con ClH gas una disolución del producto en dioxano 20 y obteniendo de nuevo la base libre en medio básico.

El producto presenta mancha única por C.C.F. (AcOEt)

y da un punto de fusión de 98-100 °C.

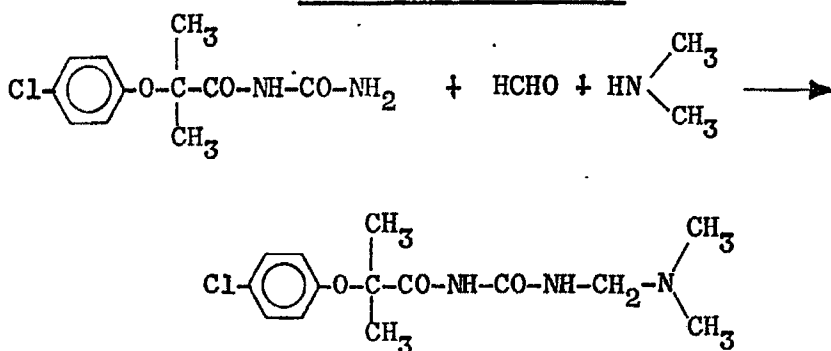
I.R. Bandas fuertes a 1717, 1693, 1228 cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ NH = 8,72  
 δ arílico = 7,06 (centro aritmético de un espectro A<sub>2</sub>B<sub>2</sub><sup>1</sup>).

5 δ metileno = 4,20 (doblete).  
 δ metilenos unidos a oxígeno = 3,70 (triplete).  
 δ metilenos unidos a nitrógeno = 2,60 (triplete).  
 δ metilos geminales = 1,50.

Análisis Elemental	% Calculado	% Hallado
C	54,01	53,92
H	6,23	6,26
Cl	9,96	9,86
N	11,81	11,67

10 Ejemplo 3: Obtención de la N-p-clorofenoxiisobutiril-N'-dimetilaminometilurea (conocida con la referencia ITA-105).



15 Se mezclaron 30,9 g. (0,120 m) de p-clorofenoxiisobutirilurea con 10,8 cc. (0,135 m.) de formaldehído acuoso al 35 %, 17 cc. (0,135 m.) de dimetilamina en solución acuosa al 40% y 300 cc. de dioxano. Se reflujoó la mezcla durante 4 horas. Se dejó enfriar y se vertió sobre 1500 cc. de

20 agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, obteniéndose 35,8 g. (94,7 %) de un sólido que

una vez recristalizado en benceno/eter de petroleo dió un punto de fusión de 96-98 °C.

C.C.F. (AcOEt) : Presenta una sola mancha.

I.R. : Bandas fuertes a 1710,1690,1490,1232  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  NH = 8,75  
 $\delta$  arilico = 7,15 (centro aritmético de un espectro  $A_2^1B_2^1$ ).  
 $\delta$  metileno = 4,26 (doblete).  
 $\delta$  metilos unidos a nitrogeno = 2,38  
10  $\delta$  metilos geminales = 2,38  
 $\delta$  metilos geminales = 1,55.

Análisis elemental	<u>% Calculado</u>	<u>% Hallado</u>
C	53,59	53,46
H	6,42	6,31
15 Cl	11,30	11,23
N	13,39	13,29

Las obtenciones 2 y 3 son por tanto dos ejemplos del procedimiento para preparar N-p-clorofenoxiisobutiril-N'-dialquilaminometilureas, consistente en hacer reaccionar  
20 N-p-clorofenoxiisobutirilurea con una amina y una forma adecuada de formaldehido en condiciones de aminometilación, semejantes a las condiciones de una reacción de Mannich.

#### ENSAYOS BIOLOGICOS

25 Se resumen a continuación las primeras pruebas de actividad efectuadas con los compuestos de fórmula I obtenidos según el procedimiento objeto de la presente Patente de Invención.

Tolerancia:

La toxicidad aguda ha sido evaluada en ratón por el método de J.T. Litchfield y F.Wilcoxon (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 96 (1949) 99).

5. Los datos de la tabla siguiente de la DL<sub>50</sub> del ITA-104, ITA-105 y del ITA-109 frente a la del clofibrato, demuestran que estos productos poseen una toxicidad muy baja, inferior a la del producto de referencia.

	<u>Tratamiento</u>	<u>DL<sub>50</sub> mg/Kg p.o. en ratón</u>
10	ITA-104	> 4000
	ITA-105	3400
	ITA-109	> 4000
	Clofibrato	2900

Actividad Biológica:

- 15 Actividad hipocolesterolemizante.- La actividad hipocolesterolemizante ha sido evaluada en la rata mediante el test de hipercolesterolemia por Triton WR 1339 de S. Garattini, C. Morpurgo y N. Passerini (Experientia 12 (1956) 347).  
A continuación se muestran en la tabla siguiente los resultados obtenidos utilizando el clofibrato como referencia:
- 20

	<u>Producto</u>	<u>Dosis (mg/Kg)</u>	<u>Nº de Animales</u>	<u>Indice de Actividad</u>
	ITA-104	250	20	1,64
	ITA-105	250	20	1,01
	ITA-109	250	20	0,94
25	Clofibrato	250	20	1,00
	ITA-104	500	10	2,61
	ITA-105	500	10	2,28
	ITA-109	500	10	1,20
	Clofibrato	500	10	1,00

Los productos poseen buena actividad hipocoleste-  
rolemiante, en particular el ITA-104.

Actividad Hiperlipemiente.- La actividad hiperlipemiente  
ha sido ensayada, administrando a la rata, los productos  
5 suspendidos en 7 ml de aceite de oliva, y evaluando dos  
horas más tarde, la lactescencia del suero.

En la tabla siguiente, se puede observar que en  
este test, los productos, y en particular el ITA-104, po-  
seen una actividad muy evidente, frente al productos de  
10 referencia, que en este caso, posee una actividad practica-  
mente despreciable.

	Trata- miento	Dosis (mg/Kg p.o.)	Nº de Ani- males	Peso (mgrs).	Extinción de turbi- dez x 1000	% Acti- vidad
15	Control sin aceite	---	15	164,66±3,73	37,53± 1,90	---
20	Control con aceite	---	15	158,40±5,37	354,33±36,48	---
	Clofibra- to	200	10	162,66±8,04	322,36±28,76	9
	ITA-104	200	14	164,00±7,06	63,64± 6,75	82
	ITA-105	200	13	165,76±6,04	198,50±14,43	44
25	ITA-109	200	14	170,70±14,43	255,73±67,84	28

En éstos ensayos, el clofibrato posee actividad solo sobre hipercolesterolemia de naturaleza endógena, como la producida en el test de Triton, mientras que los productos estudiados por nosotros, y en particular el ITA-104, poseen muy buena actividad tambien en hiperlipemias inducidas por ingestión de materias grasas.

Actividad antiagregante plaquetaria.- El ITA-104 ha demostrado poseer una fuerte actividad antiagregante plaquetaria. El test ha sido ejecutado "in vivo" según la metódica de Born (Nature 194 (1962) 927) administrando los productos por sondaje gástrico a ratas Sprage Dawley, machos y hembras entre 300 y 500 grs. de peso corpóreo. La agregación plaquetaria fué inducida por ADP (adenosin difosfato) y medida mediante "agregómetro" Bryston y registrador Omniscriber Modelo R.A la dosis de 200 mg./Kg.p.o., el ITA-104 posee una actividad antiagregante similar a la del ácido acetilsalicílico a una dosis doble, por lo que se refiere a la potencia, pero de duración sensiblemente más larga. El producto de referencia, Clofibrato, no resulta tener ninguna actividad en éste test

#### ADMINISTRACION

Los productos antes descritos, obtenidos por medio del procedimiento objeto de la presente Patente de Invención, pueden ser administrados en forma de inyectables, cápsulas, comprimidos recubiertos o sin recubrir, jarabes, supositorios, gotas y otras formas adecuadas. (El ITA-104 se halla en

el caso de inyectables y gotas, en forma de clorhidrato).

La especialidad farmacéutica que contiene el compuesto activo, se prepara convenientemente con uno o varios vehículos orgánicos o inorgánicos, en cantidad que  
5 pueda variar entre 0,1 microgramos y 10 gramos.

Entre los vehículos farmacéuticos, se encuentran por ejemplo el agua, mezclas de agua y disolventes hidrosolubles, tales como alcanoles o aralcanoles de bajo peso molecular, aceites y vegetales, polialquilenglicoles, acetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona,  
10 Avicel<sup>®</sup>, Aerosil<sup>®</sup>, estearato magnésico, talco, Pharmacoat<sup>®</sup>, y otros vehículos aceptables.

La especialidad farmacéutica puede también contener sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes  
15 desintegradores, apelmazantes, emulsificantes, preservadores, humectantes, y otros con acciones específicas especialmente deseables, como por ejemplo, polietilenglicoles 200, 300, 400 y 600, Carbowaxes 1000, 1500, 4000 y 10000, ingredientes tamponantes como por ejemplo cloruro sódico, borato  
20 sódico, acetato sódico, gluconatos, y otros ingredientes convencionales tales como sorbitan monolaurato, trietanolamin oleato, polioxietilensorbitan monopalmitato, dioctilsulfosuccinato sódico, monotioglicerol, tiosorbitol, ácido etlen-  
25 diaminotetraacético, y otros semejantes. La dosis del producto farmacéuticamente activo, puede variar entre 50 y 1000 mg por unidad de administración.

Como ejemplos representativos pero no limitativos,

para preparar edecuada especialidades farmacéuticas con-  
teniendo los principios activos obtenidos a partir del  
nuevo procedimiento objeto de la presente Patente de In-  
vención, se dan los siguientes:

5 A.- Cápsula.

Ejemplo 4.- Cápsulas de 250 mg. de principio activo

	1 Cápsula del nº 0	
	principio activo	250 mg.
	Aerosil <sup>®</sup> 200	5 mg.
10	Estearato magnésico	5 mg.
	Avicel <sup>®</sup> 101	140 mg.

Ejemplo 5.- Cápsulas con 500 mg. de principio activo

	1 Cápsula del nº 00	
	Principio activo	500 mg.
15	Aerosil <sup>®</sup> 200	10 mg.
	Estearato magnésico	10 mg.
	Avicel <sup>®</sup> 101	100 mg.

B.- Comprimidos.

Ejemplo 6.- Comprimidos con 250 mg. de principio activo

20	Principio activo	250 mg.
	Aerosil <sup>®</sup> 200	5 mg.
	Avicel <sup>®</sup> 101	115 mg.
	Estearato magnésico	5 mg.
	Talco	25 mg.
25	Comprimidos de 10 mm de diámetro.	

Ejemplo 7.- Comprimidos con 500 mg de principio activo

	Principio activo	500 mg.
	Aerosil <sup>®</sup> 200	10 mg.

Avicel <sup>®</sup> 101	230 mg.
Estearato magnésico	10 mg.
Talco	50 mg.

Comprimidos de 10 mm de diámetro obtenidos por doble compresión.

5

USO TERAPEUTICO

Hipercolesterolemia en general, esencial, familiar. Arteriosclerosis.

10 Hiperlipemia esencial. Hipergliceremia. Síndrome de Bürger-Grütz.

Hiperlipemia secundaria. Senectud, disturbios de la circulación periférica cerebral y cardíaca. Estados de confusión mental debidos a la edad. Diabetes y retinopatía exudativa diabética.

15 Hiperlipoproteinemias. Hiperlipemia con o sin xantomatosis. Cardiopatía coronaria.

20 En el caso del ITA-104 además: vasculopatías, infartos o peligro de infartos, trombosis arterial y venosa, embolias, prótesis vasculares y linfáticas, circulación extracorporea, disturbios de la circulación arterial y venosa, hipercoagulabilidad, hiperagregabilidad plaquetaria y peligro de trombosis venosa o arterial.

Dosis terapéutica.

Desde 0,05 hasta 2 gramos, tres veces por día.

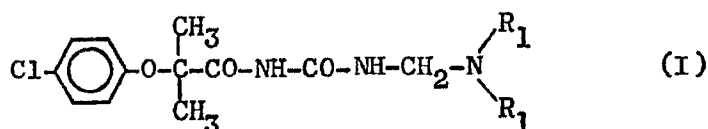
25

En la ejecución práctica de la presente Patente de Invención, podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

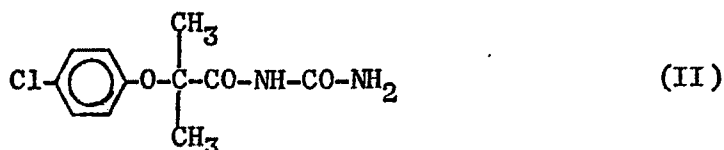
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1º.- Nuevo procedimiento para la preparación de  
5 derivados con enlace peptídico de estructura (I):



donde  $\text{R}_1, \text{R}_2$  son hidrógenos, alcanos, alquenos, alquinos, iguales o diferentes formando ciclo o no, e incluyendo o no otros heteroátomos, consistente en hacer reaccionar  
10 la p-clorofenoxiisobutirilurea de estructura (II):



con amins del tipo (III):



donde  $\text{R}_1, \text{R}_2$  tienen el valor indicado en el caso de I, en  
15 presencia de una forma adecuada de formaldehído, en el seno de un disolvente, siendo la urea II el componente ácido de una reacción de aminometilación.

*(Handwritten mark)*

2º.- Nuevo procedimiento para la preparación de derivados con enlace peptídico de estructura I, según la reivindicación 1), que se caracteriza porque el formaldehído a utilizar puede estar en diversas formas:

5 o bien en forma de solución acuosa, preferentemente a una concentración entre 35% y 40% (formalina) o bien en forma de trioximetileno (en cuyo caso el medio debe ser ligeramente ácido y el tiempo de reacción más bien prolongado) o bien en forma de paraformaldehído (polioximetileno), debiéndose tener en cuenta que si se trata de  $\alpha$ -polioximetileno, 10 las condiciones pueden ser ácidas o básicas, pudiéndose utilizar entonces disolventes de muy distinta polaridad; si se trata de  $\beta$ -polioximetileno están más indicadas las condiciones ácidas y disolventes tipo alcohol; y si se 15 trata de  $\gamma$ -polioximetileno, se han de usar condiciones ácidas y disolventes tipo isopropanol o n-butanol.

3º.- Nuevo procedimiento para la preparación de derivados con enlace peptídico de estructura I, según las reivindicaciones 1) y 2), que se caracteriza porque la 20 reacción tiene lugar en el seno de un disolvente cuya elección puede hacerse dentro de una gama muy amplia de polaridades, incluyendo agua, ácido acético, etanol, alcohol isoamílico, tolueno, dioxano, etc., dependiendo la elección de entre ellos, principalmente de la forma de formaldehído 25 que se vaya a utilizar.

4º.- "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS CON ENLACE PEPTIDICO".



Consta la presente memoria de quince hojas folia-  
das y mecanografiadas por una sola cara,

Madrid, 15 ABR. 1976

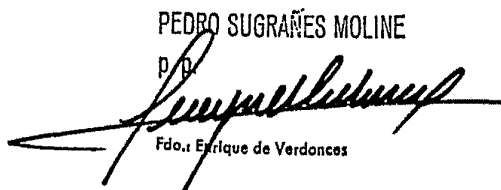
INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A

p.a.

5

PEDRO SUGRAÑES MOLINE

p.d.



Fdo.: Enrique de Verdonces

