

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

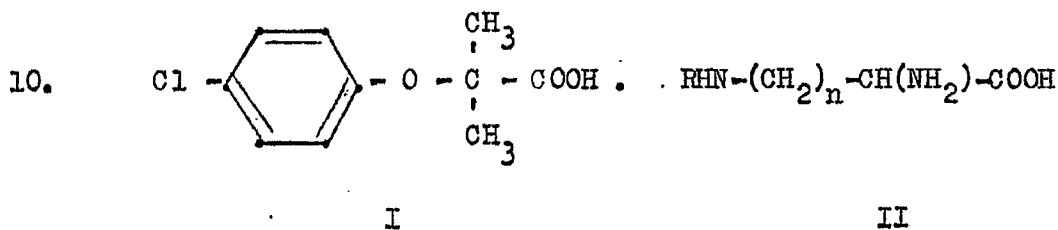
10	ES	11	448174	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
25037 A/75	2 Julio 1975	Italia
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>C07C//A61K</i>	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS HIPOLIPEMIANTES"		
68 SOLICITANTE (ES)		
POLI INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, Piazza Agrippe MILANO (Italia)		
69 INVENTOR (ES)		
Dr. Giangiacomo Masseroli		
70 TITULAR (ES)		
POLI INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.		
71 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a sales del ácido 2-p-clorofenoxi-2-metil-propiónico (I) con aminoácidos básicos de la fórmula general $RHN-(CH_2)_n-CH(NH_2)-COOH$ (II), por ejemplo L-lisina (II, R = H, n = 4), L-ornitina (II, R = H, n = 3), o L-arginina (II, R = $H_2N-C(=NH)-$, n = 3), y al método respectivo de preparación,



15. Se ha descubierto que los compuestos de conformidad con el invento poseen una actividad hipolipemiente de gran duración.

20. Se ha comprobado, por ejemplo que el 2-p-clorofenoxi-2-metilpropionato de L-lisina, suministrado por vía oral a ratas da lugar a valores emáticos de ácido 2-p-clorofenoxi-2-metilpropiónico mas elevados que los obtenibles con cantidades equimolares de 2-p-clorofenoxi-2-metilpropionato de etilo (cloribrato).

25. La administración per os durante 5 días consecutivos a ratas Wistar machos alimentadas con la dieta hipelipemiente de TENSHO y col. (J. Pharm. Soc. Jap. 1972, 92, 879), de 2-p-clorofenoxi-2-metilpropionato de lisina, con dosis diaria de 400 mg/kg, provoca una disminución de los valores de colesterol, triglicéridos y lípidos totales en el suero superior a la obtenible con la dosis equi-

molar de 270 mg/kg de clofibrato.

5. Asimismo, la dosis ponderalmente equivalentes de 270 mg/kg de 2-p-clorofenoxi-2-metilpropionato de lisina produce variaciones en los valores antes indicados del orden de los que son obtenibles con 270 mg/kg de clofibrato.

10. Esta actividad mas intensa del 2-p-clorofenoxi-2-metil-propionato de lisina con respecto al clofibrato se deben probablemente, a la capacidad de la L-lisina de influenciar positivamente los valores de colesterol, triglicéridos y lípidos totales en el suero, como lo ha confirmado experimentos llevadas a cabo sobre L-lisina.

15. En la tabla se exponen a título de ejemplo los resultados de los experimentos antes citados. Los valores de colesterol, triglicéridos y lípidos totales se indican como variación porcentual con respecto a los testigos.

		<u>Coles- terol</u>	<u>Trigli- céridos)</u>	<u>Lípidos</u>
	2-p-clorofenoxi- 2-metil-propionato	270 mg/kg -35,68	-61,34	-23,17
20.	de lisina	400 mg/kg -41,32	-59,56	-43,09
	Clofibrato	270 mg/kg -21,36	-56,17	-18,70

25. Los compuestos según el invento se pueden obtener haciendo reaccionar, en cantidad equimolar (un exceso de uno de los dos componentes no tiene influencia negativa pero no proporciona ninguna ventaja), el ácido (I) y un aminoácido (II) en solución hidroalcohólica, de preferencia en caliente. Las sales que constituyen el objeto del invento precipita en forma cristalina en estado prácticamente

puro.

El ejemplo que sigue tiene por objeto ilustrar el invento.

EJEMPLO

5. A una solución caliente de 153 g (0,71 mol) de ácido 2-p-clorofenoxi-2-metilpropiónico en 800 cc de etanol, se adiciona una solución de 104 g (0,71 moles) de L-lisina en 400 cc de agua. Se deja cristalizar, se filtra, se lava con etanol-agua (2:1) y se seca, obtenién-
10. dose 230 g (89,4%) de producto con punto de fusión de 212-214°. Título acidimétrico (HClO₄) = 99,2%.

- Con método análogos se obtiene el 2-p-clorofenoxi-2-metilpropionato de arginina, fundente a 199-200° y el 2-p-clorofenoxi-2-metilpropionato de ornitina, fundente con descomposición a 185-186°.
15.

Los compuestos así obtenidos pueden suministrarse en las formas farmacéuticas usuales, por ejemplo cápsulas, comprimidos o sobres, conteniendo de 200 a 600 mg de principio activo.

20. Experimentos clínicos han demostrado la eficacia de los compuestos según el invento, suministrados en dosis diarias de 600-3000 mg, a pacientes afectados de trastornos del metabolismo lipídico.

= . =

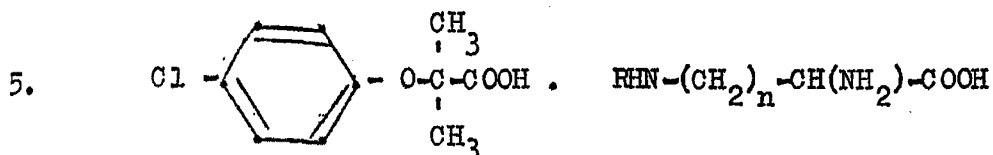
- 25.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de solicitud patente italiana

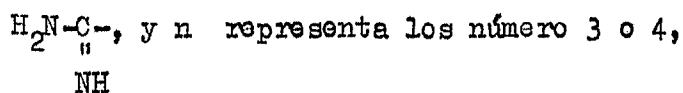
nº 25037 A/75 del 2 de Julio de 1975.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos hipolipemiantes, de la fórmula

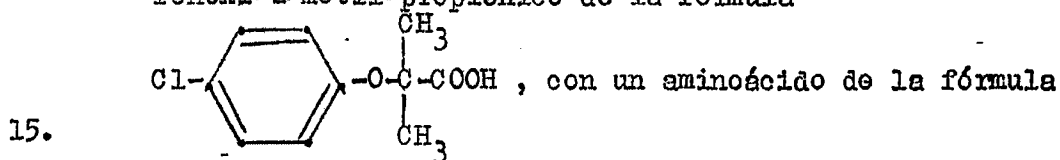


en donde

R representa hidrógeno o un radical de la fórmula



caracterizado porque se hacen reaccionar en solución hidroalcohólica y en proporciones equimolares el ácido 2-p-clorofenoxi-2-metil-propiónico de la fórmula



general $\text{RHN} - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$, donde los substituyentes R y n tienen el mismo significado dado antes.

20. 2. Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado por seleccionarse preferentemente para su realización en calidad de aminoácido, la L-lisina, L-arginina y L-ornitina y, de un modo especial, la L-lisina.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos hipolipemiantes.

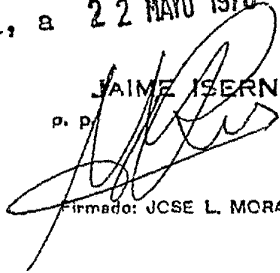
25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 5 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 MAYO 1976

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.



Firmado: JCSE L. MORA