

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(19) ES (21)	(18) NUMERO
(22)	456.941
	FECHA DE PRESENTACION
	17-3-77

(10) A 1

5 OCT. 1976

P.-65.343

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
10635/76	17-3-76	G. Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS ISOBUTIRAMIDAS"

(71) SOLICITANTE (S)

SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

(72) DOMICILIO DEL SOLICITANTE

4 rue Théodule Ribot, 75017-París, Francia

(73) INVENTOR (ES)

André Esanu

(74) TITULAR (ES)

(75) REPRESENTANTE

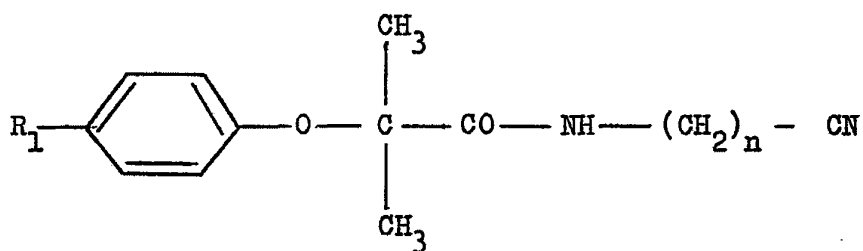
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

1

La presente invención se refiere a nuevas iso-
butiramidas y a un método para su preparación.

Las nuevas isobutiramidas de la presente in-
vención tienen la siguiente fórmula general:

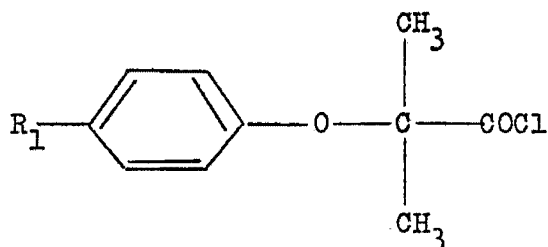
5



10

donde R_1 representa un átomo de halógeno y n es un ente-
ro de 2 a 6. Los nuevos compuestos se pueden preparar -
según la presente invención por acción, en proporciones
estequiométricas, del cloruro de ácido correspondiente,
de fórmula:

15



20

25

sobre el derivado apropiado de aminoalcohol-nitrilo, de
fórmula:

$\text{NH}_2 - (\text{CH}_2)_n - \text{CN}$ (R_1 y n son como se han definido an-
tes), en una mezcla de disolventes polares y no polares.

30

Los nuevos compuestos, y sus sales de adición
de ácido, tienen interés en el campo terapéutico y mues-
tran actividad hipolipémica, hipotriglicéridémica e - -

1 hipocolesterolémica.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo 1

N-cianoetil-p-clorofenoxi-isobutiramida

10 En un reactor de 2,5 litros, provisto de medios de enfriamiento y agitación, se vertieron 1 litro de dicloroetano seco, 74 g de trietilamina y 52 g -- (0,74 moles) de 3-amino-propionitrilo. La mezcla se -- agitó, y luego se añadió lentamente, durante un período de 30 minutos, una solución de 172 g (0,74 moles) - de cloruro de p-clorofenoxi-isobutirilo en 0,5 litros de dicloroetano seco.

15 La temperatura se mantuvo por debajo de 10°C durante el período de adición, y luego la mezcla se -- trató a reflujo durante 4 horas y se evaporó a sequedad. El producto obtenido se lavó con una solución de carbonato sódico, se trató con agua, se sometió a ex-- tracción con cloroformo, se secó, se trató con éter -- dietílico, y se cristalizó con éter diisopropílico.

20 Así se obtuvieron 128 g (rendimiento 65%) de un producto cristalino blanco que fundía a 70°C, cuya composición está completamente de acuerdo con la fórmula $C_{13}H_{15}N_2O_2Cl$ (peso molecular 266,7).

25 Este compuesto es insoluble en agua, pero soluble en muchos disolventes orgánicos. El cloruro de ácido p-clorofenoxi-isobutírico se obtuvo a partir de ácido p-clorofenoxi-isobutírico, tratado con $SOCl_2$ en

30

1 benceno anhidro.

Ejemplo 2

N-cianoetil-p-clorofenoxi-isobutiramida

5 Se repitió el método del ejemplo 1, excepto en que el cloruro de p-clorofenoxi-isobutirilo se reemplazó por cloruro de p-fluorofenoxi-isobutirilo.

10 Así se obtuvo, con rendimiento del 71%, un producto cristalino blanco que fundía a 75°C. La composición del producto estaba de acuerdo con la fórmula: $C_{15}H_{15}N_2O_2F$; peso molecular 250,2.

Ejemplo 3

N-cianobutil-p-clorofenoxi-isobutiramida

15 Se repitió el método del ejemplo 1, excepto en que el 3-amino-propionitrilo se reemplazó por 5-amino-pentanitrilo; rendimiento 81% de un producto cristalino blanco que funde a 88°C, cuyo análisis muestra buena correspondencia con la fórmula $C_{15}H_{19}N_2O_2Cl$.

20 Los compuestos obtenidos según la presente invención se han sometido a estudios toxicológicos, farmacológicos y clínicos, que se resumen a continuación.

TOXICIDAD

25 La toxicidad aguda se ha determinado por vía oral en ratones y ratas, por las técnicas usuales. Los valores DL 50 son, respectivamente, 1 g/kg para ratones y más de 2,4 g/kg para ratas, para el compuesto --
30 del ejemplo 1.

1 Para los compuestos de los ejemplos 2 y 3, -
la DL 50 fue 1,2 g/kg para ambos, en ratones, y más de
2,5 g/kg para ambos en ratas.

5 La toxicidad subaguda del compuesto del ejem-
plo 1 se investigó en ratas, a dosis de 40, 80 y 160 -
mg/kg (vía oral), y no se observó diferencia entre ani-
males tratados y testigos.

FARMACOLOGIA

10 Ensayo Triton

 Se inducen una hiperlipemia e hipercolesterole-
mia experimentales en ratas macho, por inyección in-
traperitoneal de triton (dosis: 5 ml/kg); estas ratas
se tratan inmediatamente por vía oral, con el producto
15 del ejemplo 1 o con éster etílico del ácido 2-(4-cloro-
fenoxi)-2-metilpropanoico o con ácido nicotínico (tres
lotes de 10 animales cada uno), a las mismas dosis. --
Las mejores actividades hipocolesterolémicas se hallan
para el compuesto de la invención y el primer compues-
to de referencia, mientras que las mejores actividades
20 hipotriglicéridémicas se hallan para el segundo com-
puesto de referencia y el compuesto de la invención.

CLINICA

25 Se trataron comparativamente 20 pacientes, -
sucesivamente con éster etílico del ácido 2-(4-clorofe-
noxi)-2-metil-propanoico, compuesto de referencia (30
días, 2 g/día) y, tras 15 días sin tratamiento, con el
compuesto del ejemplo 1, compuesto de la invención (30
30 días, 2 g/día); las cifras medias, en g/l, para los va

1 lores iniciales, valores finales y disminución de tri-
 glicéridos, colesterol total y lípidos totales se rela-
 cionan en la tabla siguiente:

5

	COMPUESTO DE REFERENCIA	COMPUESTO DE LA INVENCION
<u>Triglicéridos</u>		
10 Inicial	1,611 (\pm 0,098)	1,59 (\pm 0,155)
Final	1,137 (\pm 0,085)	1,082 (\pm 0,101)
Disminución	0,474 (\pm 0,102)	0,507 (\pm 0,088)
<u>Colesterol total</u>		
15 Inicial	3,31 (\pm 0,121)	3,17 (\pm 0,151)
Final	2,85 (\pm 0,170)	2,70 (\pm 0,169)
Disminución	0,46 (\pm 0,107)	0,47 (\pm 0,058)
<u>Lípidos totales</u>		
20 Inicial	9,985 (\pm 0,342)	9,94 (\pm 0,454)
Final	8,775 (\pm 0,491)	8,367 (\pm 0,431)
Disminución	1,210 (\pm 0,244)	1,572 (\pm 0,198)

25 La actividad del compuesto de la invención -
 resulta similar en la magnitud total de colesterol, pe-
 ro más favorable en las magnitudes de triglicéridos y
 lípidos totales.

30 PRESENTACION - POSOLOGIA

 El compuesto de la invención se puede presen

1 tar en cualquier forma adecuada para uso en terapia hu-
mana. Por ejemplo, una forma para administración oral
puede ser una cápsula de gelatina que contiene:

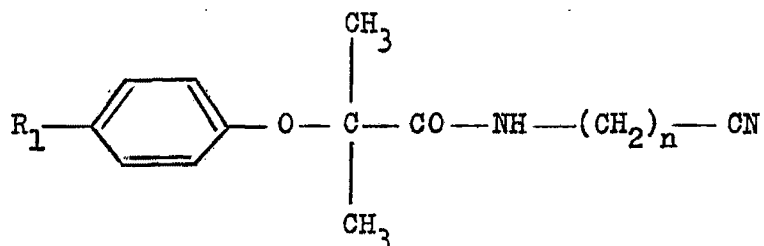
5	- compuesto de cualquiera de los ejemplos	0,500 g
	- ácido silícico	0,018 g
	- talco	<u>0,042 g</u>
		0,560 g

10 En cuanto a la posología, según los pacien-
tes, puede estar comprendida entre 0,5 y 4 g por día.

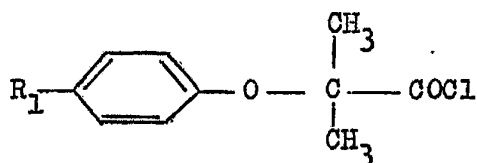
REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que -
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son -
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Procedimiento para preparar nuevas iso-
butiramidas de fórmula



25 donde R_1 es un átomo de halógeno y n un entero de 2 a
6, consistente en hacer reaccionar en proporciones es-
tequiométricas el correspondiente cloruro de ácido:



30

1 con el derivado apropiado de aminoalcohol-nitrilo -
NH₂-(CH₂)_n-CN, en una mezcla de disolventes no polares y
polares.

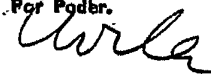
5 2a.-"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS ISOBUTI
RAMIDAS".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a má
quina por una sola cara.

10 Madrid, 12. FEB. 1977

P.A. Oscar de Elzaburu
Por Poder.



15

20

25

30

