

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 21	NUMERO 458096	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 22 ABR. 1977	

458.096

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCESO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO P-CLOROFENOXI-ISOBUTIRICO".

71 SOLICITANTE (S)
LABORATORIOS VIÑAS, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Torrente Vidalet, 29 - BARCELONA.

72 INVENTOR (ES)
D. RAMON ESCOLA GALLART y D. AGUSTIN DE LA FRATUA CASTAÑEDA, que ceden sus derechos a la empresa solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. MIGUEL FERNANDEZ-LOAYSA PINZON.

AA/ij/8.296

1 La presente memoria descriptiva tiene como
fín la declaración del objeto sobre el que ha de recaer el privi-
legio de explotación industrial y comercial, exclusivo en el te-
rritorio nacional, de una Patente de Invención de acuerdo con la
5 vigente Legislación sobre Propiedad Industrial que, como el enun-
ciado indica, se trata de "PROCESO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERI-
VADO DEL ACIDO P-CLOROFENOXI-ISOBUTIRICO".

La presente invención se refiere a la prepa-
ración de un nuevo derivado del ácido p-clorofenoxi-isobutírico.

10 Los ésteres y derivados del ácido p-clorofe-
noxi-isobutírico se emplean como medicamentos contra la hiperlipi-
demia, arteriosclerosis, infarto de miocardio y demás enfermeda-
des que tengan su origen en una hiperlipoidemia.

15 Las ventajas de este nuevo compuesto son
que por vía oral posee una toxicidad aguda muy inferior y una ac-
tividad hipolipemiente e hipocolesterolemia superior al p-clo-
rofenoxi-isobutirato de etilo o Clofibrate.

20 También aventaja a las sales cálcicas y de
aluminio del ácido p-clorofenoxi-isobutírico, ya que dichos cati-
nes no tienen una actividad hipocolesterolemia - hipolipemian-
te; el nuevo compuesto mejora la acción y la toxicidad del ácido
p-clorofenoxi-isobutírico. La toxicidad del nuevo compuesto es su-
perior a 5.000 mg/Kg.

25 El 2'6 Piridindimetanol es la materia prima
fundamental para derivados que se emplean como anti-arterioscleró

1 ticos por sus efectos dinámicos sobre la pared vascular y por su
acción sobre la mejora en la irrigación por los vasos vasorum, de
la pared vascular; previene y neutraliza la reacción arterial ede
mática y regenera las fibras musculares lisas de la pared vascu-
5 lar lesionada.

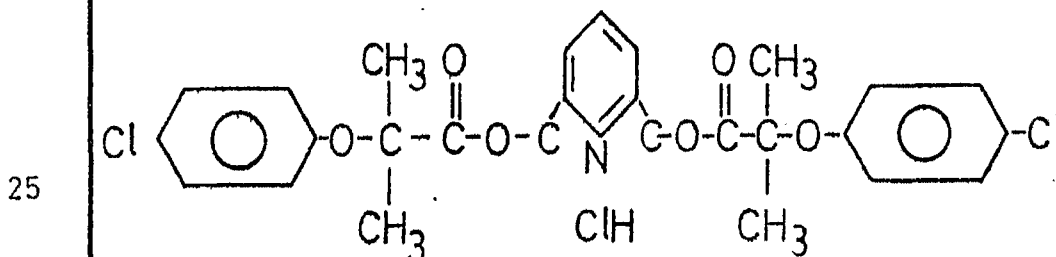
Según el procedimiento descrito en la pre-
sente invención, se prepara un ester (entre el 2'6 Piridindimeta-
nol y el haluro del ácido p-clorofenoxi-isobutírico), y seguida-
mente el clorhidrato o nuevo compuesto se prepara mediante el pa-
10 so de una corriente de (ClH) gas sobre una solución del ester en
un disolvente apropiado.

El haluro del ácido se prepara según los mé-
todos clásicos ya conocidos para la preparación de haluros.

La reacción entre el haluro y el 2'6 piri-
15 din dimetanol se puede hacer en un medio inerte como benceno, to-
lueno, etc.

Para simplificar, de ahora en adelante, al
ester de fórmula empírica $C_{27}H_{27}NO_6Cl_2$ le denominaremos (A-50).

En tanto que la fórmula empírica del nuevo
20 compuesto obtenido es $C_{27}H_{28}NO_6Cl_3$, y que desarrollada es la si-
guiente:



1 En una realización preferente, el procedimiento objeto de la presente invención se realiza según los pasos que a continuación se indican, pero sin estar limitados a los mismos.

5 1er PASO.

Obtención del haluro del ácido p-clorofenoxiisobutírico.

10 En un reactor de 500 ml. se ponen 50 gr. de ácido p-clorofenoxi-isobutírico y 150 ml. de Cloruro de Tionilo, manteniendo la reacción a reflujo y en agitación.

Transcurrido este tiempo se destila el exceso de Cloruro de Tionilo mediante una trompa de agua.

15 De esta forma se obtienen unos 60 ml. del haluro del ácido p-clorofenoxi-isobutírico; siendo un líquido de aspecto viscoso de color amarillento y con un olor característico. En estas condiciones se obtienen unos 50 gramos.

2º PASO.

Obtención del ester.

20 Se toman 17 gr. de 2'6 Piridindimetanol y le añadimos 31'2 gr. del haluro del ácido obtenido según el primer paso.

25 La mezcla así obtenida se deja a una temperatura de unos 40°C. en baño maría y con agitación durante una hora. Una vez transcurrido este tiempo se tira sobre un vaso con 400 ml. de agua destilada a ebullición; queda una suspensión a la que se

1 le va añadiendo bicarbonato sódico hasta que se formen dos capas; seguidamente se pone en un embudo de separación decantándose el ester (A-50).

5 El ester se lava varias veces con agua destilada hasta que el agua de los lavados sea neutra. Seguidamente el ester se disuelve en eter etílico libre de peróxidos y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra el sulfato sódico y se lleva a sequedad mediante un rotavapor y con vacío, obteniéndose 48 gr. del ester.

10 El ester así obtenido es un líquido de color amarillo y aspecto viscoso que corresponde a la fórmula expuesta anteriormente.

Peso molecular: 531'9

Fórmula empírica: $C_{27}H_{27}NO_6Cl_2$

15 Viscosidad: 373'5 c.p.s. a 15°C.

Densidad: 1'232

Índice de Saponificación: 234

Capa fina en Cromatoplasmas de Silicagel

60 F254 (Art. 5715 de Merck).

20

<u>Eluyente</u>	<u>Referencia</u>
Cloroformo-Metanol (85:20)	0'88
Cloroformo-Metanol-Agua (118:12:1)	0'95

Revelador: Vapores de I₂ o cámara U.V. a una λ de 270 nm.

Solubilidades:

25 Insoluble en agua y eter de petróleo frío y caliente.

1 Soluble en frío con: Etanol, Metanol, Isopropanol, Acetona, Benceno, Tolueno, Dioxano, Eter Etílico, Cloroformo, Xileno y Tetrahydrofurano.

Soluble en caliente con: Hexano y Heptano.

5 3er PASO.

Se toman los 40 gr. del ester obtenido según el segundo paso y se disuelven en 200 ml. de éter etílico, a continuación se hace pasar una corriente de (ClH) gas durante 30 minutos aproximadamente.

10 Se deja en reposo en la nevera durante 12 horas, con lo que se forma un precipitado.

Se filtra el sólido y se lava con suficiente isopropanol frío.

15 Este sólido se recrystaliza con unos 150 ml. de isopropanol. Si no queda suficientemente blanco se puede hacer un tratamiento con (C) activo en el mismo isopropanol. De esta forma se obtiene un polvo blanco cristalino que corresponde al Clorhidrato del ester buscado.

Punto de fusión: 103-107°C.

20 Fórmula Empírica: $C_{27}H_{28}NO_6Cl_3$

Peso molecular: 568'35

Solubilidades:

Insoluble en caliente con: Eter Etílico, Heptano y Hexano.

Algo soluble en caliente con: Agua.

25 Soluble en caliente con: Isopropanol, Benceno, Acetato de Etilo,

1 Xileno y Tolueno.

Algo soluble en frío con: Benceno, Xileno.

Soluble en frío con: Metanol, Etanol, Acetona, Cloroformo, Tetra-
hidrofurano.

5 Análisis Elemental:

	Carbono	Hidrógeno	Nitrógeno	Cloro
CALCULADO	57'00%	4'9 %	2'46%	18'71%
	57'44%	5'12%	2'41%	18'78%
HALLADO	57'41%	4'97%	2'55%	18'82%

10

La acción hipolipemiante e hipocolesterole-
miante de este nuevo producto se ha determinado en ratas de raza
Sprague-Dawley. En un primer ensayo se determinó dicho efecto en
ratas que no habían recibido ningún tratamiento previo. Los resul-
tados obtenidos fueron los siguientes:

15

LIPIDOS TOTALES

a.- (A-50) CLORHIDRATO.

20

	ANTES DEL TRA- TAMIENTO mg./100ml.	DESPUES DEL TRA- TAMIENTO mg./100ml.	DIFERENCIAS mg/100ml.	% DESCENSO
Dosis 100 mg/Kg.	281'25	177'50	104'00	36'98
Dosis 200mg/Kg.	340'62	167'50	173'12	50'82

25

1 b.- p-clorofenoxi-isobutirato de etilo (Clofibrate).

	ANTES DEL TRATA- MIENTO mg./100ml.	DESPUES DEL TRA- TAMIENTO mg./100ml.	DIFERENCIAS mg./100ml.	% DESCENSO
5 Dosi 100 mg/Kg.	296'84	217'50	79'34	26'75
Dosis 200 mg/Kg.	250'00	152'50	97'50	39'00

10

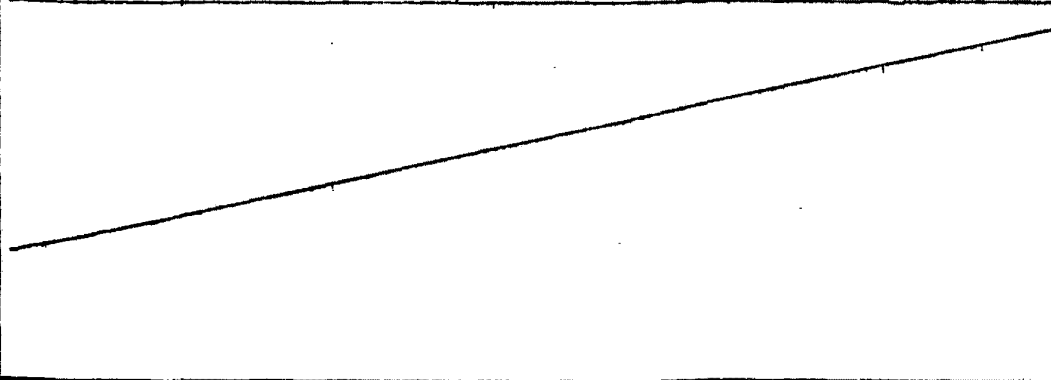
COLESTEROL TOTAL.

a.- CON (A-50) CLORHIDRATO.

15

	ANTES DEL TRATA- MIENTO mg./100ml.	DESPUES DEL TRA- TAMIENTO mg./100ml.	DIFERENCIAS mg./100ml.	% DESCENSO
Dosis 100 mg/Kg.	189'09	123'00	66'09	34'95
Dosis 200 mg/Kg.	192'36	120'00	71'66	37'25

25



1 b.- CON P-CLOROFENOXI-ISOBUTIRICO (CLOFIBRATE).

	ANTES DEL TRA- TAMIENTO mg./100ml.	DESPUES DEL TRA- TAMIENTO mg./100ml.	DIFERENCIAS mg./100ml.	% DESCENSO
5 Dosis 100 mg/Kg.	177'35	144'00	33'35	18'80
Dosis 200 mg/Kg.	204'88	136'50	68'40	33'38

10

En segundo lugar se determinó el efecto en ratas Sprague-Dawley de ambos sexos, que habían sido previamente tratadas con Triton WR-1339 por vía i.p. a una dosis de 200 mg. por Kg., durante tres días, según el método descrito en Drugs Affecting Lipid Metabolium, editado por S. Garattini y R. Paoletti para la producción de una hiperlipidemia e hipercolesterolemia en ratas.

15

Los resultados relativos obtenidos fueron del mismo orden que los descritos anteriormente.

20

También se realizó un estudio histopatológico sobre la acción del (A-50) Clorhidrato y el p-clorofenoxi-isobutirato de Etilo (Clofibrate) sobre la colesterolesis experimental en conejos de raza Neozelandesa.

25

En la tabla siguiente se da un resumen de los resultados globales:

1

		DIETA CON 2% DE COLESTEROL Y ADEMAS			
	CONTROLES	DIETA CON 2% COLESTEROL	P-CLOROFENOXI-ISOBUTIL RATO DE ETILO	(A-50)	
5	Aterogénesis	1'6%	92%	53%	36'5%
	Lipoidosis Esclerótica	0	3'2	3'6	1'4
	Lipoidosis Hígado	0'25	4	4	2'6
	Lipoidosis Bazo	0	3	3'6	2'5
10	Lipoidosis Riñón	0	3	2'1	1'9
	Lipoidosis Suprarrenal	1 x	4'5 x	5'96 x	2'3 x

x) Factores de multiplicación del peso relativo.

15

Visto en conjunto, el producto (A-50) lleva la puntuación más favorable en este ensayo de la colesterosis tratada, sobre todo en cuanto a la prevención de la aterogénesis aórtica y de la lipoidosis de la esclerótica.

20

Descrita suficientemente la naturaleza del presente invento, así como su realización industrial, sólo cabe añadir que en su conjunto y partes constitutivas es posible introducir cambios de forma, materia y disposición, sin salirse del cuadro del invento, en cuanto tales alteraciones no desvirtúen su fundamento.

25

El solicitante, al amparo de los Convenios

1 Internacionales sobre Propiedad Industrial, se reserva el derecho de extender la presente demanda a los países extranjeros, si fuera posible, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud.

5 Igualmente el solicitante se reserva el derecho de solicitar los adecuados Certificados de Adición, en la forma señalada por la Ley, al introducir en el presente invento cuantos perfeccionamientos se deriven del mismo.


NOTA

10 La Patente de Invención que se solicita por veinte años como nueva en España, de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad Industrial, deberá recaer sobre "PROCESO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO P-CLOROFENOXI-ISOBUTIRICO", en todo de acuerdo con las siguientes:

15 REIVINDICACIONES

20 1.- Proceso de obtención de un nuevo derivado del ácido p-clorofenoxi-isobutírico, caracterizado porque se parte de una disolución de un ester obtenido entre el 2'6 piridin dimetanol materia prima fundamental y unhaluro del ácido p-clorofenoxi-isobutírico obtenido mediante métodos ya conocidos, a la cual se hace pasar por una corriente de ácido clorhídrico gaseoso y se la deja en reposo en un medio frío durante algún tiempo, para que se forme un precipitado del cual se filtra el sólido al que hay que lavar y recristalizar posteriormente con productos apropiados, para obtener de esta forma un polvo blanco cristalino, dotado

25



1 de propiedades y adaptado para su aplicación en farmacología y me-
dicamentos, que corresponde al clorhidrato del ester, nuevo deriva-
do del ácido p-clorofenoxi-isobutírico buscado, de fórmula empíri-
ca $C_{27}H_{28}NO_6Cl_3$.

5 2.- Proceso de obtención de un nuevo deriva-
do del ácido p-clorofenoxi-isobutírico, en todo de acuerdo con la
primera reivindicación, caracterizado porque en una realización
preferente, para la obtención del ester, se hace reaccionar una
cierta cantidad de 2'6 piridindimetanol con otra del haluro del
10 ácido obtenido mediante métodos ya conocidos, sometiendo dicha mez-
cla a una temperatura aproximada de 40°C. en baño maría y con agi-
tación durante cierto tiempo, transcurrido el cual se echa la mez-
cla en un determinado volumen de agua destilada, quedando una sus-
pensión a la que se le va añadiendo bicarbonato sódico hasta la
15 formación de dos capas de las que se separará por decantación del
ester, de fórmula empírica $C_{27}H_{27}NO_6Cl_2$, el cual se prepara adecua-
damente en una fase final.

3.- "PROCESO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERI-
VADO DEL ACIDO P-CLOROFENOXI-ISOBUTIRICO".

20 Según queda sustancialmente descrito en la
presente memoria descriptiva que consta de trece hojas, mecanogra-
fiadas por una sólo cara.

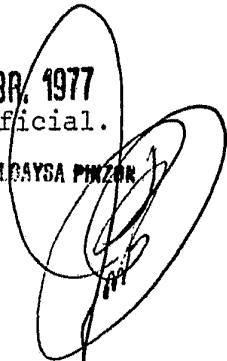
25



1

Madrid, a **22 ABR. 1977**
El Agente Oficial.

MIGUEL FERNANDEZ-LOAYSA PINZON
P. P.



Fdo: J. Vilches Barrientos

5

10

15

20

25

