



ESPAÑA

19	ES	11	463144	10	A3
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			11-10-77		

PATENTE DE INTRODUCCION

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			C07D // A61K

64	TITULO DE LA INVENCIÓN
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO P-CLOROFENOXI- ISOBUTIRICO

68	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
	Patente italiana 24.693A/75 de 24-6-75

71	SOLICITANTE (S)
	ITALCHEMI S.p.A

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Corso Porta Vittoria 31. Milano, Italia.

72	INVENTOR (ES)

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

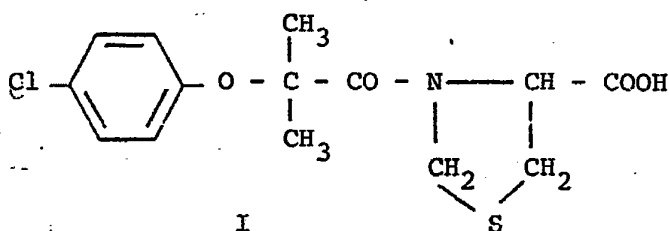
1

Esta invención se refiere a un nuevo derivado del ácido p-clorofenoxi-isobutírico, de acción anticolesterolé- mica, antiaterosclerótica y hepatoprotectora.

5

El compuesto que constituye el objeto de esta inven- ción responde a la fórmula I:

10



La invención comprende igualmente las sales del com- puesto de fórmula I y especialmente las sales de sodio, pota- sio, magnesio, calcio, aluminio, etc, así como las sales con aminas.

15

La invención tiene también por objeto un procedimien- to de preparación del compuesto de fórmula I, caracterizado por hacer reaccionar el cloruro del ácido p-clorofenoxi-iso- butírico con ácido tiazolidincarboxílico, en presencia de bicarbonato sódico.

20

El ejemplo siguiente, no limitativo, ilustra esta invención.

EJEMPLO

a) Cloruro del ácido p-clorofenoxi-isobutírico

25

Se disuelven 10 g del ácido p-clorofenoxi-isobutíri- co en 50 ml de benceno conteniendo 25 ml de cloruro de tio- nilo. La solución se somete a reflujo durante 8 horas y des- pués se evapora el disolvente. El residuo se destila a 145- 155°C a 20 mm Hg.

30

b) Acido N-(p-clorofenoxi-isobutirolil)tiazolidincarboxílico(I)

Se añaden gota a gota 5 g del compuesto II a una solu-

1 ción de 4 g del ácido tiazolidincarboxílico y 8 g de bicar-
bonato sódico en 50 ml de agua. Se agita durante hora y me-
dia (hasta que desaparece la fase orgánica) y después se aña-
de HCl 2N hasta pH ácido. Se extrae con éter etílico, se se-
5 ca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y
el residuo se recristaliza en éter de petróleo; p.f. 135°C.

El producto I, que conserva la actividad típica del
ácido p-clorofenoxi-isobutírico, presenta mejores propieda-
des farmacológicas y terapéuticas.

10 En especial, ejerce una acción antiaterosclerótica
y anticolesterolemica más intensa y una mejor acción hepa-
totrópica sin ninguna alteración del hígado.

A continuación incluimos los resultados de un estu-
dio toxicológico y farmacológico efectuado sobre el produc-
15 to I.

Ensayos toxicológicos

La toxicidad del producto es muy débil; la dosis cal-
culada según Litchfield y Wilcoxon en ratas y ratones por
administración oral es, respectivamente, de 1,9 g/kg y
20 2,4 g/kg.

Por administración intraperitoneal, la DL₅₀ es de
0,75 y 0,95 g/kg.

Los ensayos de toxicidad crónica han confirmado la
débil toxicidad del producto, su buena tolerancia y la ausen-
25 cia de importantes reacciones secundarias.

La administración con el alimento durante 3 meses
a ratas, a dosis de 200 mg/kg diarios, ha sido bien tolerada.

Los ensayos realizados sobre la crisis hemática, la
glicemia, la azotemia, la transaminasis y el crecimiento y
30 los ensayos histológicos al final del tratamiento, han con-

1

firmado la buena tolerancia del producto; sobre todo, no se ha constatado la aparición de hepatomegalia como en el tratamiento con otros antiateroscleróticos de la serie del p-clorofenoxi-isobutirato.

5

Ensayos farmacológicos

a) Acción anticolesterolemica

10

La administración del producto a dosis variables de 100 a 200 mg/kg impide la instauración de la hiperlipidemia y de la hipercolesterolemia en ratas sometidas a dieta hiperlipídica e hiperproteica.

b) Acción antiaterosclerótica

15

En ratas y en conejos, las lesiones inducidas por la dieta hipercolesterolemica o hiperlipémica en asociación con inyecciones de adrenalina, son reducidas o inhibidas mediante la administración del producto I por vía oral, a dosis variables comprendidas entre 100 y 250 mg/kg.

c) Acción protectora en las intoxicaciones con tetracloruro de carbono (CCl₄)

20

La infiltración lipídica y las lesiones metabólicas del hígado, provocadas en la rata por administración de CCl₄, son impedidas mediante una administración previa oral de 100-250 mg/kg del producto I.

d) Acción protectora en la intoxicación con etionina

25

La infiltración lipídica y las lesiones metabólicas del hígado, inducidas en la rata por administración de 1 g/kg de etionina, son inhibidas mediante la administración de 200 mg/kg del producto I el día anterior.

30

Por lo tanto, el producto I es utilizable en terapéutica humana por su actividad antiaterosclerótica, anticolesterolemica, hepatotrópica y antitóxica. Puede ser suministra-

1 do por vía oral en forma de comprimidos o cápsulas. Cada do-
sis puede contener 250-500 mg de principio activo.

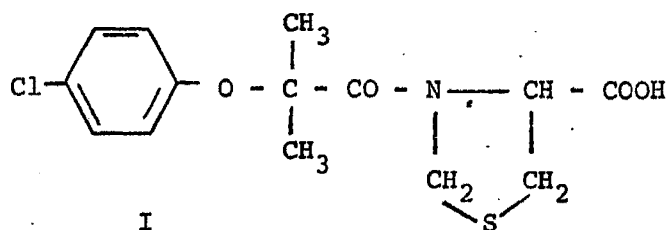
La dosis media es de 1 ó 2 comprimidos o cápsulas,
dos o tres veces al día.

5 En resumen, la Patente de Introducción que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación del ácido
p-clorofenoxi-isobutírico de fórmula I:

10



15

caracterizado por hacer reaccionar el cloruro del ácido
p-clorofenoxi-isobutírico con ácido tiazolidincarboxílico
en presencia de un agente aceptor de ácido.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado por emplear bicarbonato sódico como agente
aceptor de ácido.

25

3.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Introducción que se solici-
ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO P-CLORO-
FENOXI-ISOBUTIRICO.

~~30~~

1

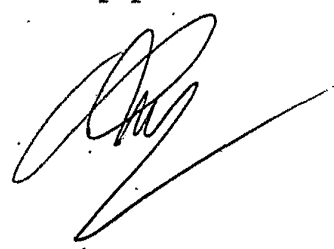
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de seis páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 11 de octubre 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

~~30~~