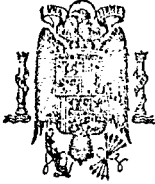


MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

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.

(11) NUMERO	(10) AT
(21) 469022	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
21.4.78	

20 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
16789/77	22.4.77	G. Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D333/22//A61K31/B8	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL NUEVO COMPUESTO ACIDO [2-ISO PROPIL-4-(2-TENOIL)-5-METIL]-FENOXI-ACETICO"

(71) SOLICITANTE (S)

SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES (PC CAS 156)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

4, rue Théodule-Ribot, 75017 París, Francia

(72) INVENTOR (ES)

André Esanu

(73) TITULAR (ES)

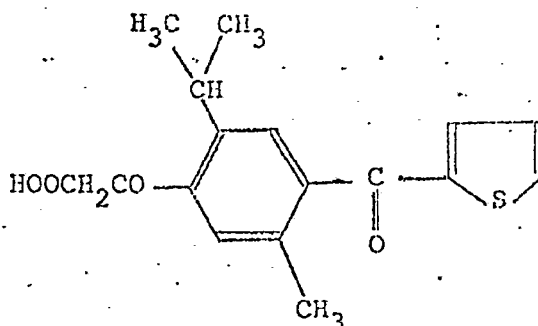
(74) REPRESENTANTE

D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 68.637)

POOR QUALITY

1 Esta invención se refiere a la preparación de un nuevo derivado de ácido fenoxi-acético.

Este nuevo derivado es el ácido 2-isopropil-4-(2-tenoil)-5-metil-7-fenoxi-acético, que tiene la fórmula:



El nuevo compuesto tiene la fórmula general $C_{17}H_{18}O_4S_1$ y tiene un peso molecular de 318. Se trata de un producto cristalino blanco que funde a 147-148°C (Tottoli), e insoluble en agua, soluble en etanol, cloroformo, sulfóxido de dimetilo y transcutanol.

15

El compuesto es particularmente interesante por sus actividades terapéuticas en el campo de la coleresis. Puede utilizarse como tal por vía oral, o en forma de sus sales solubles con metales alcalinos para administración intravenosa.

20

Un estudio de toxicidad emprendido sobre este compuesto ha dado cifras de DL_{50} por vía oral de aproximadamente 0,8 g por kilogramo para ratones macho y 2,35 g/kg para ratas hembra. Las sales de sodio y de potasio son un poco menos tóxicas.

25

Estudios farmacológicos comparativos completos (sobre ratas) emprendidos, en relación con la coleresis, sobre el compuesto de esta invención y sobre deshidrocolato de sodio, han demostrado una actividad muy favorable en el

30

1 caso del compuesto de esta invención, con respecto al com-
puesto de referencia.

5 La técnica utilizada fue la descrita en J. Pharma-
cologie, París, 1971, 2, 2, 175-182 sobre ratas hembra anes-
tesiadas; en esta experimentación, se determinaron 1, 2, 3
y 4 horas después de la administración por vía oral para las
ratas tratadas comparadas con ratas no tratadas, el porcen-
taje de variación de flujo de bilis (A), el porcentaje de
10 variación de la cantidad de proteínas en el flujo de bilis
(B) y el porcentaje de variación de la cantidad de coleste-
rol (C).

15 Se anestesió un primer lote de 10 ratas y se tomó
el tiempo cero quince minutos después de la anestesia; 1,
2, 3 y 4 horas más tarde se midieron el flujo de bilis, las
cantidades de proteína y colesterol; las cifras medias ob-
tenidas se retuvieron como base para la comparación.

20 Se hicieron así determinaciones similares para 4
lotes de 6 ratas cada uno, tratadas por vía oral con 4 do-
sis diferentes del compuesto de la invención y, en cada
caso, se calculó el porcentaje de variación con respecto a
los valores correspondientes de animales no tratados.

25 Se realizó después el mismo trabajo con 3 lotes de
6 ratas cada uno tratadas con 3 dosis diferentes de deshi-
drocolato de sodio y las cifras calculadas obtenidas para
ambas experimentaciones se expusieron en la tabla adjunta.

Para el deshidrocolato de sodio, las dosis reteni-
das fueron la dosis aceptada generalmente de 100 mg/kg, una
menor y una mayor.

30 Para el compuesto de la invención, habiendo condu-
cido los ensayos previos a las cifras de 25 y 50 mg/kg como

1 dosis favorables, se retuvieron también una dosis más baja y una más alta para fines de seguridad.

5 El compuesto de acuerdo con la invención no induce la liberación de colesterol a un ritmo alto; esto, no obstante, constituye una ventaja, como se demuestra en la publicación FEUILLETS DE BIOLOGIE, 1977, Vol. XVIII, Nº 97, págs. 65 a 70.

10 Volviendo ahora a la forma de administración, para vía oral, se prefieren tabletas y cápsulas de gelatina; cada unidad puede comprender desde 0,05 a 0,25 g de ingrediente activo, en la forma de ácido; para administración intravenosa, la forma preferida es una sal de metal alcalino del compuesto con una dosis de 0,25 a 0,50 g de ingrediente activo por vial.

15 La posología usual en administración humana comprende 0,05 a 0,25 g por día para vía oral y 0,25 a 0,50 g por día para vía intravenosa.

20 De acuerdo con ello, esta invención proporciona una composición terapéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la invención o una sal de metal alcalino del mismo en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos farmacológicamente aceptables.

25 El nuevo compuesto se puede preparar de acuerdo con esta invención haciendo reaccionar 2-isopropil-4-(α -tenoil)-5-metilfenol con monobromoacetato de etilo a reflujo en un disolvente cetónico. A partir del éster etílico resultante, el compuesto de la invención se puede obtener directamente por hidrólisis.

30 El 2-isopropil-4-(α -tenoil)-5-metilfenol puede obtenerse por reacción de timol sobre cloruro de tenilo

1 en presencia de cloruro de aluminio en tetracloruro de acetileno.

Esta invención se ilustra por el ejemplo siguiente:

Ejemplo

5 En un reactor de 1 litro, provisto de medios de agitación, calentamiento y enfriamiento, se vertieron:

31,44 g (0,12 moles) de 2-isopropil-4-(α -tenoil)-5-metil-fenol 400 ml de metil-etil-cetona,

33 ml de bromoacetato de etilo,

10 24 g (0,19 moles) de carbonato de potasio, y unos cristales de yoduro de potasio.

La mezcla se agitó luego y se calentó a reflujo durante cuatro horas. Después de ello, se evaporó a sequedad, se extrajo con 400 ml de éter dietílico, se lavó con agua, se evaporó una vez más a sequedad y se recristalizó en hexano.

15 Se obtuvieron así 38,4 g del éster etílico del compuesto de la invención (rendimiento: 85%).

20 Se añadieron 38,4 g (0,106 moles) de este éster, 22 g (0,55 moles) de hidróxido de sodio puro y 600 ml de etanol a un reactor de 1 litro provisto de medios de agitación y calentamiento, y luego se calentó a reflujo durante 3 horas, se evaporó a aproximadamente 400 ml, se enfrió y se mezcló con agitación con 34 ml de ácido acético (un exceso de 10%).

25 Después de 30 minutos de agitación, se filtró la mezcla y el precipitado se lavó y se recristalizó en benceno.

30 Se obtuvieron así 28,6 g (rendimiento: 85%) del producto, ácido 2-isopropil-4-(α -tenoil)-5-metil-fenoxi-

1

-acético, cuya estructura se confirmó por análisis y espectro ultravioleta.

Las sales de metal alcalino correspondientes se obtienen a partir del ácido por las vías usuales.

5

10

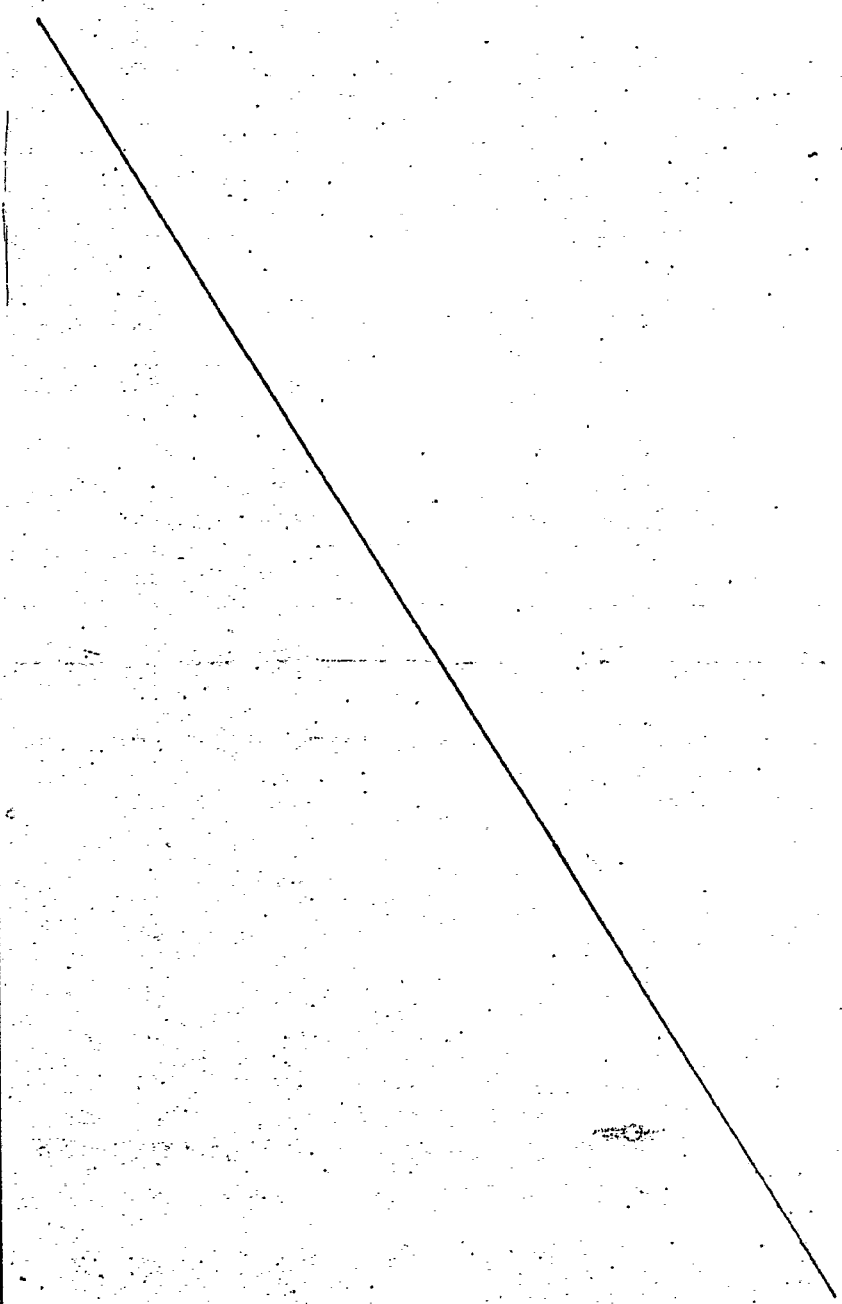
15

20

25

30

180478



1

5

10

15

20

25

30

180478

Producto	Dosis mg/kg	1 hora			2 horas			3 horas			4 horas		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Producto de la invención	12,5	+42	+59	-17	+16	+2	+8	+10	-13	-3	+10	+13	+3
	25,0	+52	+58	+35	+26	+40	+27	+13	+7	+10	+6	+16	+10
	50,0	+62	+77	-1	+49	+50,5	+24	+30	+36	+18	+21	+26	-1
	75,0	+87	+103	-	+75	+78	-	+60	+56	-	+44	+47	-
Deshidrocola- to de sodio	50,0	+33	+24	+14	+16	+10	+7,5	+11	+5	+9,5	+7	-2	+4
	100,0	+77	+50	+10	+18	+20	-2	+7	+5,5	+4	+6	+36	+8
	150,0	+144	+98	-	+48	+32	-	+23	+11	-	+2	+11	-

1

REIVINDICACIONES

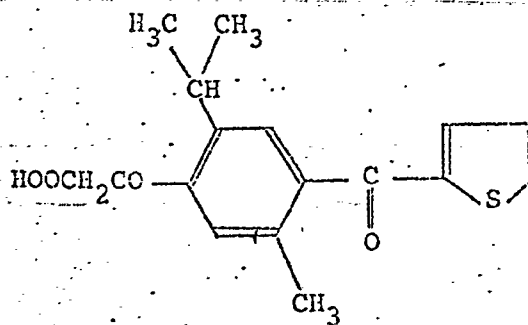
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento de preparación del nuevo compuesto ácido 2-isopropil-4-(2-tenoil)-5-metil-fenoxi-acético de la fórmula:

15



20

consistente en hacer reaccionar 2-isopropil-4-(α -tenoil)-5-metilfenol con monobromoacetato de etilo a reflujo en un disolvente cetónico y, subsiguientemente, hidrolizar el compuesto así obtenido.

25

2ª.- Un procedimiento de preparación del nuevo compuesto ácido 2-isopropil-4-(2-tenoil)-5-metil-fenoxi-acético.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

30

180478

1

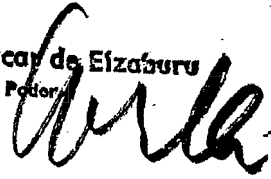
Esta Memoria consta de OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21. ABR. 1978

P.A.

5

Oscar de Eizaburu
Por Poder



10

15

20

25

30

180478

VAL