



PATENTE DE INVENCIÓN  
=====

Your Case No. 20.478.

319905

*Memoria Descriptiva*

*sobre*

"Procedimiento para preparar una composición hipocolesterémica de aplicación en forma de dosis unitaria"

---

*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en: Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

=====

Esta invención se refiere a métodos de y composiciones para disminuir el contenido de colesterol de la sangre en animales de sangre caliente.

En el arte anterior, se hacen muchas referencias con respecto a los efectos indeseables que pue

5.



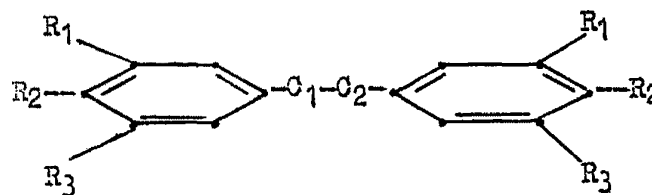
den tener lugar en el sistema circulatorio cuando el contenido de colesterol se encuentra substancialmente por encima del normal. Cuando el contenido de colesterol es anormalmente elevado durante períodos largos, puede ayudar materialmente a estrechar los vasos sanguíneos hasta el punto de interrumpir el flujo de sangre con su peligro consecuente a la vida misma. Aunque existen diferencias de opinión en cuanto a las causas del colesterol elevado en la sangre, la mayoría coincide en que la disminución del colesterol en la sangre es deseable cuando se encuentra inusitadamente elevado.

5.

10.

Se ha encontrado que las composiciones que contienen como un ingrediente activo, un alcano de la siguiente fórmula, son ventajosas con respecto a los compuestos previamente utilizados porque son útiles en la disminución del contenido de colesterol de la sangre, con pocas propiedades, si es que las hay, de afeminamiento:

15.



20.

en donde C -C es un radical divalente del grupo que consiste de  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ó  $\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_3$  son hidrógeno, hidroxilo, ó metoxi;  $\text{R}_2$  es hidroxilo, metoxi, ó benciloxi; y  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , tomados juntos, pueden ser alquilendioxi inferior.

25.

Esta invención también incluye alcanos y alquenos 1,3-, 1,4-, 1,5- y 1,6- disustituídos y sus variantes, ilustrados por 2,4-bis-(3',4'-alcoxifenilo inferior)-3-alkil-inferior-hexano. Entre los compuestos incluidos en este grupo podrían estar 2,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-etil-hexano y 1,6-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-hexano.

30.

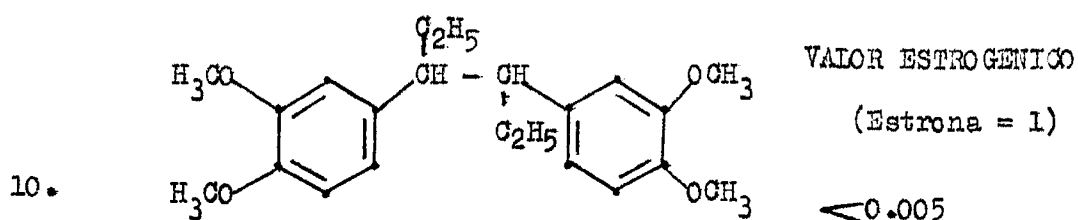
319905

- 3 -

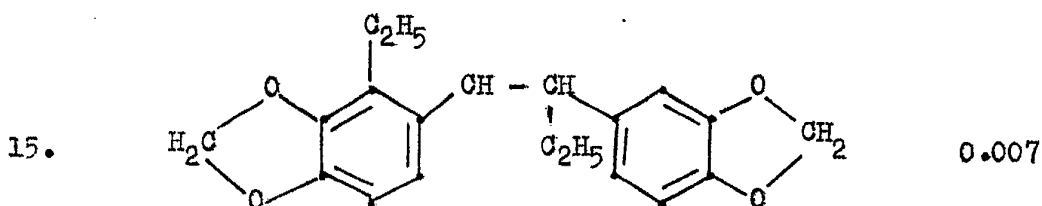


NOV. 1938

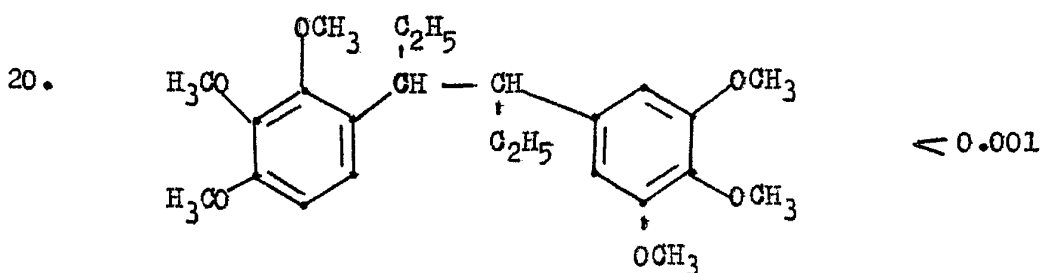
Los compuestos de la fórmula designada son agentes hipocolesterémicos altamente potentes, no estrogénicos. Impartiéndole a la estrona, por ejemplo, una actividad estrogénica relativa de 1, el valor relativo para el hexestrol-  
 5. es de aproximadamente 5, y los valores para los compuestos de esta invención son como sigue:



COMPUESTO I



COMPUESTO II



25. COMPUESTO III

Las potencias de los compuestos de esta invención como hipocolesterémicos, además, son mayores que los hipocolesterémicos previamente conocidos según se sugirieron-  
 30. por pruebas en animales en comparación con los compuestos de esta invención con estrona, pruebas realizadas como sigue:



Se pusieron grupos de cuatro ratas macho a una dieta normal de píldoras molidas para rata. Se mantuvo un grupo de control sobre las píldoras molidas para rata únicamente, y los grupos de prueba sobre las píldoras molidas

5. en donde se incorporaron concentraciones diferentes del compuesto que se va a probar. Después de seis días los animales se sacrificaron, y se determinó el colesterol en el suero de conformidad con el método de saponificación y extracción descrito por Trinder, P., Analyst, 77, 321 (1952), y la determinación colorimétrica de Zlatkis y otros, J. Lab. Clin. Med. 44, 486 (1953). Los resultados comparados con el control se resumen en el siguiente cuadro.

CUADRO I

15. ACTIVIDADES HIPOCOLESTEREMICAS EN RATAS

	<u>Estrona</u>	<u>Compuesto I</u>	<u>Compuesto II</u>	<u>Compuesto III</u>
	% de Dieta.	% de colesterol de control.	% de colesterol de control.	% de colesterol de control.
20.	0.0001		74	58
	0.0005	97		
	0.001	95	25	24
	0.003	66		
25.	0.01	56	11	20
	0.03	32	8	13

30. Los compuestos descritos anteriormente, se dispersan como el ingrediente activo en composiciones del compuesto y un vehículo comestible. Aunque la cantidad de compuesto que

319905 - 5 -

23 NOV. 1960

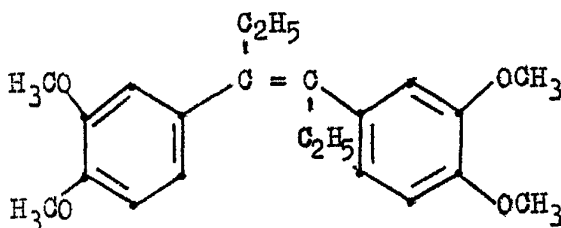


- se va a administrar diariamente dependerá de muchos factores tales como el tamaño, peso, edad, etc. del animal de sangre caliente, se ha encontrado que una toma diaria de 0.2 mg. a 60 mg. producirá buenos resultados. La unidad de dosis puede estar
5. en una forma para una sola unidad por día, o formas más pequeñas para emplearse como unidades múltiples por día. En el caso de tabletas, pueden ser de un tamaño mayor, ranurándose para emplearse como unidades fraccionales una o más veces por día.
10. Las composiciones pueden surtirse en forma de cápsulas de gelatina, de recubrimiento duro o blando. También presentes en las cápsulas pueden encontrarse diluyentes como lactosa, almidón, óxido de magnesio, estearato de magnesio y similares. Las cápsulas pueden ser lo suficientemente grandes para proveer la dosis diaria deseable o menor que se va a usar en las dosis múltiples por día.
15. Las composiciones de la presente pueden suministrarse como soluciones o suspensiones parenterales. Si son deseables mayores dosis en menores cantidades, puede ser necesario utilizar suspensiones parenterales, debido a que la solubilidad de las sustancias en soluciones substancialmente acuosas es limitada.
20. Las composiciones de la presente invención pueden tomar la forma de jarabes o gotas pediátricas. Dichas formulaciones contienen usualmente uno o más agentes de suspensión, sales reguladoras del pH, estabilizadores, conservadores, etc.
25. Algunos de los compuestos de esta invención no se han descrito previamente, mientras que otros se han descrito en la literatura química, aunque sus propiedades hipoco-
- 30.

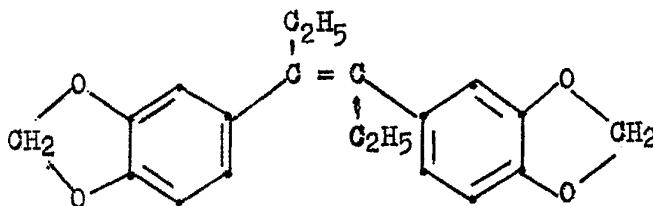


- lesterémicas no han sido conocidas. De esta manera, por ejemplo, Baker, J.A.C.S. 65, 1572 (1943) ha descrito el compuesto I, anterior, y declara o afirma su actividad estrogénica. El mismo autor en la misma publicación también describe
5. el compuesto I, pero no afirma o declara nada acerca de alguna actividad biológica. El compuesto II es descrito por Sísido, Yozalei, y Kuyama, J.Or. Chem. 14, 1124 (1949) sin ninguna actividad biológica declarada. El compuesto III, por otra parte se cree que es un nuevo compuesto. Puede prepararse en
10. la misma forma que el compuesto I, según fué descrito por Baker, obra citada, como se indica en los ejemplos, más adelante.

Los siguientes compuestos son novedosos:



COMPUESTO IV



COMPUESTO V

La preparación de los compuestos IV y V se describe en los ejemplos que se dan a continuación.

EJEMPLO I

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse parenteralmente en forma de suspensiones paren-
- 30.

319905 - 7 -

23 NOV. 1965



terales tal como sigue:

	%	p/v
3,4-Bis-(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano (compuesto I)	0.05	- 10.00
Polisorbitan 80	0.1	- 0.2
5. Polietilen glicol 4000	2.0	- 5.0
Cloruro de sodio USP.	0.5	- 0.8
Alcohol bencílico	0.9	
Agua destilada libre de pirógeno hasta constituir 100.0		

- Las suspensiones anteriores tienen un pH de aproximadamente 6. Obviamente, pueden utilizarse otros ingredientes en lugar de lo anterior para preparar las suspensiones deseadas. Por ejemplo, como agentes tensioactivos en lugar de polisorbitan 80, se pueden utilizar óxido de etileno de base de polioxipropileno y así sucesivamente. Pueden utilizarse otros agentes de suspensión tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y gelatina. Pueden utilizarse otras sales diferentes al cloruro de sodio tales como fosfatos de sodio. Aunque el alcohol bencílico es un conservador deseable, pueden utilizarse otros tales como parabens, clorobutanol, etc.
10. También, en lugar del polietilen glicol 4000 pueden utilizarse otros vehículos tales como polietilen glicol 400.
- 15.
- 20.

#### EJEMPLO II

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en preparaciones orales en la forma de jarabe ó gotas pediátricas dependiendo del uso pretendido. La siguiente formulación puede utilizarse para este propósito.

	%	p/v
3,4-bis(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano (compuesto I)	0.05	- 30
30. Complejo coloidal de silicato de magnesio y aluminic.	0.1	- 1.0



		%	p/v
	Fosfato disódico	0.07	
	Fosfato monosódico	0.02	
	Metil parabens	0.08	
5.	Propil parabens	0.02	
	Sacarosa	10	- 30
	Colorante rojo FDC N° 2	0.003	
	Sabor de cereza	0.06	
	Agua destilada	25	- 60
10.	Solución de sorbitol para constituir	60	-100

El jarabe o las gotas pediátricas anteriores tienen un pH de aproximadamente 6.0. En la formulación del jarabe o las gotas pediátricas, pueden utilizarse varios agentes en lugar de éstos mostrados en la formulación anterior.

15. Por ejemplo, los agentes de suspensión tales como magma - Veegum (complejo coloidal de silicato de magnesio-aluminio) puede reemplazarse con magma de bentonita, tragacanto, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, carbopol 934 (polímero carboxivinílico de alto peso molecular), etc. Los fosfatos
20. utilizados como reguladores del pH en la formulación anterior, pueden reemplazarse con citratos o tartratos. En lugar de los conservadores tales como parabens, pueden utilizarse otros tales como bezoatos de metal alcalino, ácido sórbico, etc. También en la formulación anterior, el azúcar y el sorbitol pueden reemplazarse totalmente o en parte con jarabe de maiz, glicerol, azúcares invertidos, etc. También los auxiliares tales como colorantes y saisonadores pueden reemplazarse totalmente o en parte con secuestrenobisulfitos, etc.
- 25.

319905 - 9 -



EJEMPLO III

28 NOV 1958

5. Los compuestos de la presente invención pueden suministrarse en formas de dosis unitarias tales como cápsulas en envoltura dura o cápsulas de envoltura blanda. Una formulación que se ha encontrado útil en la preparación de dichas cápsulas es como sigue.

	Por 100 cápsulas
3,4-Bis(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano (Compuesto I)	1 - 25 g.
Lactosa, USP.	24 - 0 g.
10. Estearato de magnesio (0.5%)	0.125- 0.125 g.
Total	25.125- 25.125 g.

La formulación anterior se mezcla concienzudamente y se coloca como cantidades iguales en 100 cápsulas.

15.

EJEMPLO IV

20. El siguiente ejemplo representa una formulación útil en la preparación de tabletas u obleas. Estas tabletas pueden prepararse con suficiente ingrediente activo para uso de 1/2 día o aproximadamente 10 mg. Las tabletas mayores pueden marcarse y dividirse en mitades o cantidades que se van a dar de una a cuatro veces al día. Obviamente pueden utilizarse también tabletas más pequeñas en dosis múltiples para obtener la cantidad diaria de material activo.

La siguiente formulación se ha encontrado útil.

25.

	Por tableta
3,4-Bis(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano (Compuesto I)	0.1 mg. - 250 mg.
Almidón de maiz	30 mg. - 30 mg.
Lactosa	100 mg. - 100 mg.

23 NOV. 1966



Metilcelulosa 400	5	mg. -	5	mg.
Estearato de magnesio 1%	2.6	mg. -	2.6	mg.
<b>Total</b>	<b>137.7</b>		<b>387.6</b>	

5.

EJEMPLO V

Los diferentes compuestos de la presente invención pueden también administrarse en forma de tabletas que contienen otros ingredientes, como sigue.

			Por tableta	
10.	3,4-Bis(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano (Compuesto I)	0.1	mg. -	250 mg.
	Almidón de maiz	30	mg. -	30 mg.
	Etilcelulosa N 10	5	mg. -	5 mg.
	Estearato de magnesio 1%	1.6	mg. -	1,6 mg.
15.	<b>Total</b>	<b>36.7</b>	<b>mg. -</b>	<b>286.6 mg.</b>

La formulación anterior puede variarse incrementando o disminuyendo el almidón de maiz, y mediante la adición de otros ingredientes. También en lugar del almidón de maiz pueden utilizarse otros agentes desintegrantes tales como almidón de patata. Pueden utilizarse otros lubricantes tales como ácido esteárico, talco y similares. Pueden utilizarse agentes edulcorantes tales como sacarina o ciclohexil sulfamato de sodio, y agentes sazonadores tales como aceite de menta, aceite de pirola, naranja o cereza.

25.

EJEMPLO VI

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse intramuscularmente en la forma de la siguiente formulación:

30.	3,4-Bis-(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano	0.2 - 50 mg/ml.
-----	--	-----------------

319905 - 11 -



Alcohol bencílico

0.9%

Aceite de semilla de algodón para constituir 1 ml.

EJEMPLO VII

5. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse intramuscular o subcutáneamente, en la forma de la siguiente formulación:

3,4-Bis(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano 0.2 - 50 mg./ml.  
(Compuesto I)

10. Alcohol bencílico 0.9%  
Carboximetilcelulosa de sodio 0.4%  
Tween 80 0.1%  
Salina isotónica para constituir 2 ml.

EJEMPLO VIII

15. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse intramuscular o subcutáneamente en la forma de la siguiente formulación:

3,4-Bis(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano 0.2 - 100 mg./ml.  
(Compuesto I)

20. Carboximetilcelulosa de sodio 10 mg.  
Cloruro de sodio 9 mg.  
Tween 80 1 mg.  
Alcohol bencílico 9 mg.  
Agua estéril para constituir 50 ml.

25.

EJEMPLO IX

Preparación de N,N-Dimetil-3,4,5,-trimetoxibezamida

Se disuelven 1.02 Kg. de cloruro de trimetoxibenzofilo en 9.8 l. de éter anhidro, y se filtra una pequeña cantidad de material insoluble. El filtrado se añade lentamente con agitación a 4.5 l. de dimetilamina acuosa al 25%

30.

23 NOV 1955



- en un matraz de tres cuellos, de 22 l., enfriado a  $-5^{\circ}\text{C}$ .
- Durante la adición, la temperatura se mantiene entre  $-5^{\circ}$  y  $+5^{\circ}\text{C}$ . El baño de enfriamiento se separa, y la mezcla se agita durante 15-30 minutos. La capa etérea se separa, y la capa acuosa se extrae una vez con 5 l. de cloroformo, y dos veces con porciones de 2 l. de cloroformo. La capa etérea se combina con la capa de cloroformo, y el extracto combinado se lava una vez con agua fría. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y separar el solvente, se obtienen 992 g. (rendimiento de 94%) del producto p.f.  $72-75^{\circ}\text{C}$ .
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO X

##### Preparación de 3,4,5-trimetoxipropiofenona

- Se coloca una suspensión de 59.2 g. de cinta de litio (cortada en pequeñas piezas) en 3.96 l. de éter anhidro, en un matraz de 22 l. equipado con un condensador de reflujo, un tubo de entrada de gas, un termómetro, un embudo de adición y un agitador de aire. La suspensión etérea se enfría por debajo de  $-10^{\circ}\text{C}$ . (baño de hielo seco), y mientras se barre el sistema con nitrógeno seco, se añade una solución de 452 g. de bromuro de etilo en 1.49 l. de éter anhidro, durante un período de una hora con agitación muy rápida a una temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$ . y  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- La mezcla resultante se agita durante una hora más a una temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$ ., y después se enfría por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Durante un período de 1,5-2 horas, y mientras se mantiene una temperatura comprendida entre  $-20$  y  $-30^{\circ}\text{C}$ ., se añade una solución de 992 g. de N,N-dimetil-3,4,5-trimetoxibenzamida en 4.5 l. de éter anhidro y 3.8 l. de tetrahidrofurano recientemente secado. La solu-

319905-13 -



5. ción resultante se deja a temperatura ambiente durante período de aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ ., y se trata con 2.47 l. de solución saturada y fría de cloruro de amonio, y se agita durante 30 minutos más a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La solución etérea se separa y se lava tres veces con un litro de ácido clorhídrico normal, y dos veces con agua fría. Los lavados y la capa acuosa se combinan y se extraen con éter, y el extracto etéreo se lava dos veces con agua fría. La solución etérea combinada se seca (sulfato de magnesio) y se evapora para dar 594 g. de un aceite. Después de la adición de 500 ml. de etanol al aceite caliente, y enfriamiento en agua helada, se obtienen 241 g. del producto, que tiene un punto de fusión de  $54.5-55.6^{\circ}\text{C}$ . Enfriando el licor madre en etanol-hielo, se filtran 143 g. de una segunda cosecha, que tiene un punto de fusión de  $53.5-55^{\circ}\text{C}$ . Enfriando el licor madre en hielo seco-etanol se obtienen 86 g. de una tercera cosecha, que tiene un punto de fusión de  $53.5-55^{\circ}\text{C}$ ; el rendimiento total es de esta manera de 470 g. (51%).

20.

#### EJEMPLO XI

##### Preparación de azina de 3,4,5-trimetoxipropiofenona

25. A una solución caliente de 241 g. de 3,4,5-trimetoxipropiofenona en 204 ml. de etanol y 75 ml. de ácido acético glacial, se le añade lentamente con agitación una mezcla del hidrato de hidrazina en 75 ml. de etanol. La mezcla se lleva a reflujo durante 10 minutos, y después se enfría a aproximadamente  $10-15^{\circ}\text{C}$ . El sólido amarillo se recoge por filtración y se seca para dar 235 g. (99%), punto de fusión
30. 162-164.5 $^{\circ}\text{C}$ .

319905

- 14 -



EJEMPLO XIV

Preparación de 3,3',4,4',5,5'-Hexametoxi-alfa-azopropil-  
benceno

5. A un litro de etanol en una botella de hidrogenación de dos litros, se le añaden lentamente 6.9 g. de Pd/C al 10%, y después 60.5 g. de azina de 3,4,5-trimetoxipro-piofenosa. La mezcla se hidrogena a una presión de 0.703 a 1.05 Kg/cm<sup>2</sup>, mientras que se calienta hasta 70°C., y se absorbe 96% de la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla
10. se filtra a temperatura ambiente, y el catalizador se lava con una pequeña cantidad de etanol. El filtrado y el lavado se enfrían a aproximadamente -5°, y a esto se le añaden 30 g. de acetato de potasio. A continuación se añaden 25.2 g. de yodo en pequeñas porciones con agitación rápida, manteniendo
15. la temperatura de 5° a -2°C., hasta que hay un color de yodo en la solución. Se filtra un sólido blanco, y después de que se lava con dos porciones de 100 ml. de agua enfriada con hielo, se seca a temperatura ambiente en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 32.9 g (54%), punto de fusión de 115,5°-117.5°C.
- 20.

EJEMPLO XIII

Preparación de 3,4-Bis-(3',4',5'-trimetoxifenil)-n-hexano

25. Se calientan lentamente en un matraz de boca en-cha de 500 ml., en un baño de metal de Wood, 27.8 g. de 3,3',4,4',5,5'-hexametoxi-alfa-azopropilbenceno, mientras se hace pasar sobre la superficie una corriente de nitrógeno. El desprendimiento de gas se inicia a aproximadamente 100°C, y a aproximadamente 140-150°C. existe un desprendimien-  
to de gas. Después de calentar la mezcla hasta 170°C. duran-  
te unos cuantos minutos más, la mezcla se deja enfriar y se
- 30.

319905

- 15 -



cristaliza a partir de 424 ml. de etanol, para dar 9.3 g. (36%) del producto, que tiene un punto de fusión de 152-155°C.

EJEMPLO XIV

5. Preparación de sal sódica de 3,4-dimetoxifenil-aci-nitroacetonitrilo de sodio de un alfa-nitro-(3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo.

10. A 5.4 g. de metóxido de sodio en 60 ml. de etanol absoluto, se le añade lentamente una solución de 3,4-dimetoxifenilacetonitrilo, en 439 ml. de etanol absoluto, y 9.4 g. de nitrato de etilo. La mezcla se lleva a reflujo durante 1-1.5 horas, y se forma un color amarillo. La mezcla se deja reposar durante la noche, y después se filtra. El filtrado se concentra a aproximadamente 100 ml. de volumen, y se enfría. El sólido se filtra y se lava con etanol absoluto y 15. con éter para dar 7.9 g. La recristalización en etanol absoluto da un sólido, que funde a 66-67.5°C.

EJEMPLO XV

20. Preparación de 3,3',4,4'-tetrametoxi-estilben 1,2-Bis-(3',4'-dimetoxifenil)-etileno.

25. Se sacude en una bomba de acero durante 10 horas a temperatura de 170°C., una mezcla de 3.4 g. de 3,4-dimetoxifenil-aci-nitroacetonitrilo de sodio, 0.65 g. de hidróxido de sodio y 6 ml. de agua. Después de enfriamiento a temperatura ambiente se añaden 100 ml. de agua a la mezcla. La mezcla se extrae tres veces con aproximadamente 30. 100 ml. de benceno cada vez. El extracto de benceno combinado se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato de



magnesio anhidro. Después de evaporación del solvente, se obtienen 1.25 g. de un sólido. La recristalización a partir de 22 ml. de alcohol absoluto dá 0.20 g. del producto deseado, que funde a 154-156°C.

5.

EJEMPLO XVI

A una solución que contiene 30 g. de hidróxido de potasio en 75 ml. de etanol absoluto se le añaden 70 ml. de trans-isoeugenol. La solución resultante se calienta a reflujo y se añaden gota a gota durante tres horas 53 ml. de cloruro de bencilo. El cloruro de potasio se filtra, se lava con etanol y se seca para dar 32 g. La mezcla de reacción se evapora para dar un aceite café espeso. El producto crudo se recibe en éter, se lava repetidamente con hidróxido de sodio al 5% y con agua hasta neutralidad. La solución se seca sobre sulfito de sodio anhidro y se evapora para dar un aceite ámbar, que cristaliza en etanol para dar 67 g. de cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 50-51°C., éter benzílico de isoeugenol.

20.

EJEMPLO XVII

Preparación de 3,4-Bis-(3'-metoxi-4'-benciloxifenil)-n-hexano.

Se añaden 100 ml. de tolueno saturado durante 4 horas a una temperatura comprendida entre -5 y -10° con bromuro de hidrógeno, en una porción, a una solución agitada de 10 g. de éter benzílico de isoeugenol en 25 ml. de tolueno a -5°C. La temperatura se eleva a +5°C., y la mezcla se hace obscura. Después de 20 minutos, la mezcla fría se lava de 6 a 8 veces con agua, y después se añade durante 15

30.



- minutos a 20 g. de una suspensión rápidamente agitada de polvo de hierro (en hidrógeno) en 200 ml. de agua. La suspensión agitada se calienta sobre un baño de vapor, y se destilan 91 ml. de solución durante un período de 40 minutos.
5. El calentamiento y la agitación se continúan durante tres horas, y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, y reposar durante la noche. La mezcla se filtra y el hierro se lava bien con benceno. El filtrado combinado se separa, y el extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora para dar un aceite. Este último se disuelve en éter, se lava bien con hidróxido de potasio al 5%, y se lava hasta neutralidad con agua, se seca y se evapora para dar 8.03 g. La recristalización en benceno-etanol dá el producto puro, p. f. 176-178.5°C.
- 10.
15. EJEMPLO XVIII  
Preparación de 3,4-Bis(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-n-hexano.
- Se añaden 626 mg. de 3,4-Bis(3'-metoxi-4'-benciloxifenil)-n-hexano a una suspensión pre-reducida de catalizador al 10% de paladio sobre carbono (200 mg) en 50 ml. de benceno-ácido acético (1:1). El sistema se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno, y se agita a temperatura ambiente (18.5°C) y presión atmosférica durante una hora. La mezcla se calienta durante aproximadamente dos horas y después se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se filtra a través de tierra diatomacea, y el filtrado se evapora a aproximadamente un volumen de 30 ml. Este último se disuelve en benceno-éter (1:1) y la solución se lava con varias porciones de solución al 5% de hidróxido de potasio. El extracto se enfría con hielo y se acidifica
- 20.
- 25.
- 30.



- con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se filtra y se lava con agua, y se seca al vacío para dar 394 mg. de un sólido incoloro que tiene un punto de fusión 154-156.5°C. La recristalización en acetona-hexano da el producto del ejemplo en un estado puro, que tiene un punto de fusión de 158.5-160.5°C.

EJEMPLO XIX

Preparación de 3,4-Bis(3',4'-dimetoxifenil)-hexano-3

10. A una solución de 25 g. de propioveratrón en 300 ml. de etanol y 200 ml. de benceno, se le añaden 6 g. de hoja de aluminio y 0.25 g. de cloruro mercuríco. La mezcla se calienta a reflujo para iniciar la reacción, y cuando la hoja se ha disuelto completamente, la mezcla se lleva a reflujo durante 6 horas. La mezcla se vierte después sobre hielo que contiene 40 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La fase bencénica se separa, y la fase acuosa se extrae con benceno. El extracto combinado se lava con agua, se seca y se evapora para dar 24 g. de pinacol crudo.
15. Este último se hace lodo con 150 ml. de ácido acético glacial caliente, y se trata con una mezcla de 100 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml. de agua. La mezcla oscura resultante se agita y se calienta en un baño de vapor durante 1.5 horas, se vierte en agua helada y se extrae con éter. El extracto combinado se lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua y se evapora a un aceite. La pinacolona cruda se disuelve en 400 ml. de etanol y se agita durante 2 horas con 10.6 g. de borohidruro de sodio. El exceso de hidruro se descompone con ácido acético, se añade agua y la solución se concentra al vacío a un
- 20.
- 25.
- 30.



5. pequeño volumen. El producto se extrae en éter y se lava con agua. El extracto se evapora y el residuo se disuelve en 150 ml. de ácido acético glacial. La mezcla resultante se trata con una mezcla de 100 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml. de agua, y se calienta y se agita en un baño de vapor durante dos horas. La mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, solución de bicarbonato de sodio y agua, se seca y se evapora a un residuo. La cristalización de este último produce el producto del ejemplo.
- 10.

EJEMPLO XX

Preparación de 3,4-Bis-(3',4'-metilendioxfenil)-n-hexeno-3

15. De conformidad con el procedimiento del ejemplo XIX, con 3,4-metilendioxiopropiofenona en lugar de la pro-pioveratrona, se obtiene el producto del ejemplo.

N O T A

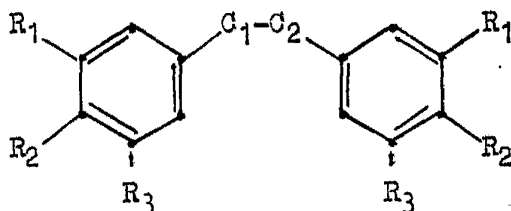
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
25. Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION HIPOCOLESTEREMICA DE APLICACION EN FORMA DE DOSIS UNITARIA"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1.- Procedimiento para preparar una composición hipocolesterémica de aplicación en forma de dosis unitaria, ca

# 319905

caracterizado porque comprende el mezclar un ingrediente activo, de 0.2 a 60 mg. de un compuesto de fórmula:

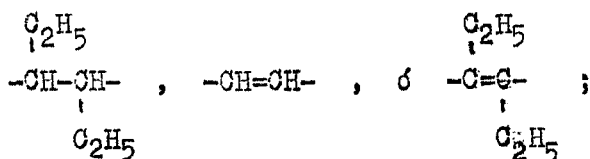
5.



23 NOV 1965

en donde C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> es un radical divalente del grupo que consiste de CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

10.



R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, hidroxilo ó metoxi; R<sub>2</sub> es hidroxilo, metoxi ó benciloxi; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados juntos son alquilen dioxo inferior, con un vehículo farmacéutico.

15.

2.- Procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado porque el ingrediente activo es 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-n-hexano, 3,4-bis-(3',4'-metilendioxfenil)-n-hexano, 3,4-bis-(3',4'-metilendioxfenil)-hexeno-3, 3,4-bis-(3',4',5'-trimetoxifenil)-n-hexano, ó 1,2-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-etileno.

20.

3.- "Procedimiento para preparar una composición hipocolesterémica de aplicación en forma de dosis unitaria"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

25.

Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

23 NOV. 1965

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GOMEZ ACEDO Y MODET  
p. p. Fierro de E. Hernández Ruiz