

342330



PATENTE DE INVENCION

Case 6096.

37/KU/MK.

## Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BIS-(P-CLOROFENOXI)-ACE  
TATOS ALQUILICOS".

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

*Solicitante:* SANDOZ; A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con ésteres alquílicos del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético que poseen un efecto de reducción sobre el contenido de colessterina y grasa de la sangre, y con su preparación.

5.

La presente invención proporciona particularmente los compuestos de fórmula general.I



- 3 -  
342330



1967

6096

ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético con un alcohol de fórmula general  
III, en la que Y significa hidrógeno, a una temperatura entre 20°C y  
la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, preferente-  
mente, sin embargo, al punto de ebullición. La reacción de esterifica-  
5 ción se acelera mediante la presencia de una cantidad catalítica de  
iones de hidrógeno que pueden añadirse a la mezcla de la reacción  
añadiendo, por ejemplo, un ácido arilsulfónico, por ejemplo ácido,  
bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. La reacción se efectúa  
preferentemente usando un exceso de un alcohol de fórmula general  
10 III, en la que Y significa hidrógeno, en cuyo caso es superfluo el uso  
de otros disolventes.

Quando X representa un átomo de cloro o bromo, el procedi-  
miento se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea  
inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter dietílico.  
15 Mientras que la reacción de un compuesto de fórmula general II, en la  
que X representa un átomo de cloro o bromo, con un alcohol de fórmula  
general III, en la que Y significa hidrógeno, también puede efectuarse  
sin disolvente si se usa un exceso de alcohol, con un alcoholato de  
fórmula general III, en la que Y significa un metal alcalino, general-  
20 mente es preferible usar un disolvente para la reacción. La reacción  
se efectúa preferentemente a una temperatura entre 20° y 30°C. También  
es posible efectuar la reacción a una temperatura más elevada, pero en  
este caso debe proporcionarse un fuerte enfriamiento externo debido a  
la fuerte evolución de calor que se produce durante la reacción. Cuando  
25 la reacción se efectúa con un alcohol de fórmula general III, en  
la que Y significa hidrógeno, es preferible añadir una base inorgánica,  
por ejemplo un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato

- 4 -  
342330



potásico, o una base orgánica, por ejemplo piridina, a la mezcla de la reacción con el fin de ligar el haluro de hidrógeno que se libera.

Los compuestos de fórmula general I, en la que R significa el radical butilo terc. o pentilo terc., se producen preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general II, en la que X representa un átomo de cloro o bromo, con un alcoholato de fórmula III, en la que Y significa un metal alcalino. Preferentemente se usa un compuesto de sodio o potasio como alcoholato.

Los compuestos de fórmula general I obtenidos mediante el procedimiento arriba indicado se aislan seguidamente de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida, por ejemplo concentrando la mezcla de la reacción mediante evaporación, disolviendo en un disolvente orgánico adecuado que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloroformo o benceno, lavando la solución resultante con agua y una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino y concentrando la solución mediante evaporación, y se purifican en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante recristalización.

Los compuestos de fórmula general II, en la que X significa un radical hidroxilo o un átomo de cloro, usados como materiales iniciales, son conocidos. El compuesto de fórmula general II, en la que X significa bromo, puede obtenerse tratando ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano, a una temperatura entre 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, con un agente de bromación adecuado, por ejemplo bromuro tionílico o pentabromuro de fósforo. La bromación también puede efectuarse sin disolvente, cuando se usa un exceso de un agente de

342330

26 JUN 1957

6096



bromación líquido. Es ventajoso añadir una cantidad catalítica de formamida dimetílica durante la bromación.

Los compuestos de fórmula general I son ésteres cristalinos a la temperatura ambiente.

5           Aparte de su efecto de disminución del contenido de colessterina y grasa en la sangre, los compuestos de fórmula general I también tienen propiedades represoras del apetito.

Los compuestos de fórmula general I pueden aplicarse oralmente en la forma de tabletas, polvos, granulados, cápsulas, jarabes o  
10           elixires. Estas preparaciones pueden producirse mezclando compuestos de fórmula general I con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

15           para tabletas y grageas : carbonato de calcio o de sodio, lactosa, talco, almidón, gelatina, estearato magnésico;

          para jarabes                 : celulosa metílica, tragacanto, alginato de sodio, lecitina, estearato polioxi-  
  etilénico, monooleato de sorbitana polioxi-  
  etilénica, p-hidroxibenzoato etílico,  
20           azúcar de caña, azúcar invertido, glucosa.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

          Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba  
25           indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

342330

- 6 -

26 JUN. 1967



6096

1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de compuesto activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

5                   " Las tabletas pueden usarse sin revestimiento o pueden ser revestidas en forma de por sí conocida con el fin de retardar la descomposición. Las cápsulas pueden contener el compuesto activo solo o en mezcla con un material sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

10                   Deben aplicarse diariamente 500 mg hasta 2 g de los compuestos de fórmula general I, preferentemente 2 a 4 veces en dosis entre 125 mg y 1 g o en forma retard para el tratamiento de la hipercolesteremia o la hiperlipemia. Es preferible aplicar cápsulas o tabletas, conteniendo entre 125 hasta 500 mg de compuesto activo. La  
15                   dosificación diaria naturalmente depende del efecto del compuesto usado y de la gravedad de la enfermedad que se ha de tratar.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

20                   En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.



342330

EJEMPLO 1: Ester isopropílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético.

Se hierven al reflujo durante 14 horas 40 g de ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético en 400 cc de isopropanol que contiene 1 g de ácido p-toluenosulfónico. Seguidamente se enfría la mezcla a 60°, se añaden a la misma 3 g de carbonato potásico y se evapora en un vacío. Se disuelve el residuo en 300 cc de benceno, se lava la solución de benceno, primero con 100 cc de agua y luego con 100 cc de una solución acuosa de carbonato sódico al 10 %, y seguidamente se evapora en un vacío. Después de recristalizar el producto bruto resultante de 150 cc de isopropanol y de lavar con éter de petróleo helado, se obtiene el éster isopropílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético con un P.F. de 73.5-75°.

EJEMPLO 2: Ester butílico-t del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético.

Se añade con agitación y a una temperatura de reacción entre 20° y 30° una solución de 33.2 g de cloruro bis-(p-clorofenoxi)-acetílico en 50 cc de éter dietílico absoluto a una solución de 11.135 g de butilato-t de potasio en 85 cc de butanol-t. Después de haberse finalizado la adición, se agita la mezcla durante otros 10 minutos y luego se evapora hasta sequedad en un vacío. Se añaden al residuo 200 cc de cloroformo, 100 cc de agua helada y 100 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Seguidamente se separa la fase orgánica, se lava con 75 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Después de recristalizar el producto bruto resultante de ciclohexano y de lavar con éter de petróleo helado, se obtiene el éster butílico-t del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético con un P.F. de 92°.

26 JUN 1967

5096

342330



FORMULA 1: Cápsulas llenadas en seco.

Ester isopropílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético 250 mg

Caolín 250 mg

FORMULA 2: Cápsulas llenadas en seco.

5 Ester butílico-t del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético 250 mg

Carbonato de calcio 250 mg

Las cápsulas se producen en forma de por sí conocida y pueden ser usadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia, aplicándose una cápsula 2 a 4 veces por día.

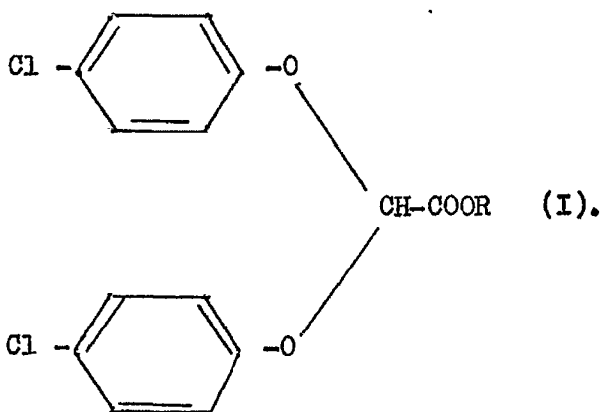
- 9 -  
342330 26



N O T A

- 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. También se hace constar, que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con fecha 27 de Junio de 1966, bajo el nº 560.874, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacional en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BIS-(P-CLORO FENOXI)-ACETATOS ALQUILICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.-Procedimiento para preparar bis-(p-clorofenoxi)-acetatos alquílicos de fórmula general; I.

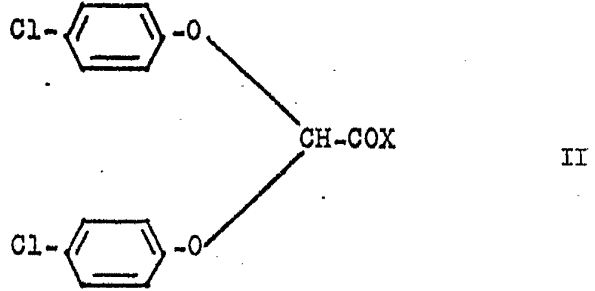


26 JUN 1961

342330

en la que R significa un radical alquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



5 en la que X representa un radical hidroxilo o un átomo de cloro o bromo,

con un compuesto de fórmula general III,



en la que Y representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino y R tiene el significado arriba indicado,

10 con la condición de que cuando X representa un radical hidroxilo, Y representa un átomo de hidrógeno.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se hace reaccionar ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético con un alcohol de fórmula III, en la que Y significa hidrógeno, a una temperatura entre 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

20 3. Procedimiento según la reivindicación 2., caracterizado porque se efectúa la reacción a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción en presencia de una cantidad catalítica de iones de hidrógeno usando un exceso del alcohol de fórmula III.



342330

26 JUN 1951

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X en el compuesto de fórmula II representa un átomo de cloro o bromo y la reacción se efectúa a una temperatura entre 20° y 30°c en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

10. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, o'4, caracterizado porque X en el compuesto de fórmula II representa un átomo de cloro o bromo y el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un alcohol de fórmula III, en la que Y significa hidrógeno, en presencia de un agente ligador de haluro de hidrógeno.

15. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 4, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que X representa un átomo de cloro o bromo, con un compuesto de fórmula III, en la que R representa un radical butilo terc. o pentilo terc. e Y representa un metal alcalino.

20.

7.- Procedimiento para preparar bis-(p-clorofenoxi)-acetatos alquílicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

26 JUN 1951

SANDOZ; A.G.

J. GONZÁLEZ AGUIRRE Y MOREY

20. P. 1951