



358827

Case 4-2695⁺A

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO
ACIDO ARILOXIALCANO Y SUS SALES", a favor de la firma
suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

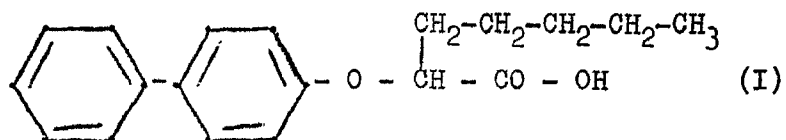
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de un nuevo ácido ariloxialcáni-
co y sus sales con propiedades valiosas farmacológicamente.

El ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico de la fórmula I

5.



10. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas no se conocían
hasta el presente. Como ahora se ha hallado, este ácido y
sus sales poseen propiedades valiosas farmacológicamente.
Muestran en especial actividad hipolipémica en amplio sentido
que se muestra por ejemplo en el descenso de la colessterina

**POOR
QUALITY**



y nivel de triglicéridos en la sangre y en el hígado al administrarlo varias veces en forma oral a ratas macho. La extracción de los lípidos del suero y del hígado se efectúa según Folch, J.Biol. Chem, 226, 497 (1957). Los triglicéridos se determinan según Kessler y Lederer, Technicon Symposia, tomo I (1965) y la colessterina según Block et. al., Technicon Symposia, tomo I (1965) con el autoanalizador.

- 5.

El ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y sus sales

10. se caracterizan por un largo tiempo de permanencia en el plasma y baja toxicidad. Son apropiados para la administración oral y rectal en mamíferos para el tratamiento de estados hiperlipémicos, como por ejemplo hipercolesterinemia.

El ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y sus sales al

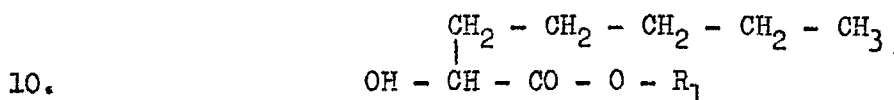
15. calentar un derivado funcional del ácido (4-bifenililoxi)-n-pentil-malónico, en especial un éster dialquílico inferior, además un éster nitrilalquílico inferior o el dinitrilo, con una base inorgánica u orgánica hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico, y en caso deseado de la sal del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptá-

20. nico obtenida se libera el ácido y este último o la sal primeramente obtenida o bien otra sal se transforma en una sal mediante una base inorgánica u orgánica. Por ejemplo se hierve bajo reflujo durante una hora, éster dialquílico del ácido (4-bifenililoxi)-n-pentil-malónico con lejía
25. alcalina alcanólica en exceso, por ejemplo lejía potásica metanólica. La transformación del éster nitril-alquílico



o del dinitrilo se realiza análogamente, pero bajo condiciones enérgicas, por ejemplo con tiempos reaccionales largos y/o a temperatura elevada en recipientes cerrados.

5. Los ésteres dialquílicos inferiores, los ésteres nitril-alquílicos y el dinitrilo del ácido (4-bifenililoxi)-n-pentil-malónico son, como este mismo ácido, nuevos compuestos. Se dejan preparar, por ejemplo, análogamente a los ésteres de la fórmula general III,



en la que

R_1 significa un radical de hidrocarburo, en especial un radical alquílico inferior, el radical ciclohexílico, fenílico o bencílico,

15. mediante reacción de ésteres dialquílicos de ácido bromo- o cloro-n-pentil-malónico o de ésteres alquílicos de ácido bromo- o cloro-n-pentil-cianoacético o de bromo-n-pentil-malonitrilo con sales de metal alcalino del p-fenilfenol, por ejemplo en etanol absoluto hirviente. Los compuestos de bromo o bien de cloro necesarios para ello se preparan por ejemplo mediante halogenación de los compuestos conocidos, análogamente correspondientes con grupo alquílico inferior, por ejemplo el éster dietílico del ácido bromo-n-butil-malónico [J. Am. Chem. Soc. 44, 1578-1581 (1922)].
- 20.



- Como sales a preparar en caso deseado del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico pueden entrar en consideración para la utilización como materias activas terapéuticas en general aquellas, cuyo catión en las dosificaciones a considerar no poseen acción particular o poseen una acción particular biológica deseada y su solubilidad garantiza una resorción suficiente en el contenido del estómago y de los intestinos. Las sales, que no corresponden a estas exigencias, pero por ejemplo que cristalizan bien, pueden ser útiles eventualmente en el curso de la obtención al estado puro del ácido o de otras sales. Como sales del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico preparable según la invención son apropiadas en especial las sales de metal alcalino, como la sal potásica, la sal lítica y, sobre todo, la sal sódica, además las sales de metales alcalinotérreos y las sales de metales térreos, como la sal cálcica, la sal magnésica o bien la sal de aluminio, además la sal de amonio, sales con bases alifáticas o isocíclicas, primarias, secundarias o terciarias, así como bases heterocíclicas secundarias o terciarias, como por ejemplo etilamina, trietilamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminodietanol, 2-dimetilamino-etanol, 2-dietilamino-etanol, etilendiamina, bencilamina, éster dietilaminoetílico del ácido p-aminobenzoico, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etilpiperidina, 2-piperidinoetanol, así como sales con intercambiadores
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



- de iones básicos. La preparación de las sales se efectúa en general mediante unión de ácido y base en disolventes apropiados, como por ejemplo metanol, eventualmente filtrado de las sales precipitadas o evaporado de las soluciones de sal. En lugar de las bases libres pueden utilizarse asimismo carbonatos solubles, correspondientes, por ejemplo carbonato o bicarbonato sódico o potásico. Además pueden prepararse asimismo sales, que son difícilmente solubles en forma relativa en el disolvente utilizado, asimismo mediante reacción doble de otra sal del ácido con una sal apropiada de la base.
- 5.
- 10.

- El ácido 2-(4-bifenililoxi)-hepténico y sus sales se administran peroral o rectalmente, como se cita más adelante. Las dosis diarias se encuentra entre 50 y 500 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios, contienen como materia activa de preferencia de 10-250 mg, por ejemplo 50 ó 100 mg del ácido o de una de sus sales con una base inorgánica u orgánica, tolerable farmacéuticamente.
- 15.
- 20.

- En las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral el contenido en materia activa se encuentra de preferencia entre 10% y 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo,
- 25.



- como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como
5. estearato magnésico o calcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentrado, que todavía pueden contener por ejemplo goma arábiga, talco y /o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes
10. o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas
20. se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.

Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal, pueden entrar en consideración por ejemplo, suposi-



torios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a partir de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores 5. apropiados, y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

Las recetas siguientes aclaran en detalle la preparación de las tabletas y grageas:

10. a) 1000 gramos de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla con 60 gramos de almidón de 15. patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnético y 20 gramos de anhídrido sílicico altamente disperso y se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que en 20. caso deseado pueden estar provistas con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- b) 100 gramos de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido sílicico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 25. 6 gramos de celulosa etílica y 6 gramos de estearina en



aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por una tamiz III (ph.Helv.V). El granulado se seca durante aproximadamente 14 horas y luego se hace pasar por un tamiz II-IIIa. Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 5. 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco 10. y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan 260 mg cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.

c) la receta siguiente aclara en detalle la preparación de supositorios:

15. Se elabora una masa de supositorios a partir de 10,0 gramos de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y 163,5 gramos de Adeps solidus y se cuele con ello 100 supositorios con 100 mg de contenido de materia activa cada uno.

Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y sus sales, 20. sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

- a) 16 gramos (0,04 mol) de éster dietílico del ácido 4-bifenililoxi-n-pentil-malónico bruto se calientan a reflujo durante 18 horas en una solución de 5,4 gramos de KOH (85%) en 30 cc de metanol. Tras el evaporado del metanol en vacío se disuelve el residuo en unos 500 cc de agua helada y la solución obtenida se acidula con 10 cc de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales incoloros precipitados se lavan con agua y se disuelven en 200 cc de metanol. Tras el filtrado precipita mediante adición a gotas de agua, el ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico, punto de fusión 114-115°.

El éster dietílico del ácido 4-bifenililoxi-n-pentil-malónico se prepara como sigue:

- b) A una solución de 1,15 gramos (0,05 mol) de sodio en 60 cc de metanol absoluto se adiciona bajo exclusión de CO₂, 8,5 gramos (0,05 mol) de 4-hidroxi-bifenilo. A la solución obtenida se adiciona 15,45 gramos de éster dietílico del ácido bromo-n-pentil-malónico y se calienta hasta ebullición a reflujo durante 7 horas. Luego se evapora el alcohol en vacío y el residuo se fija en éter y se sacude tres veces con lejía de sosa 0,5-n, y a continuación con agua hasta reacción neutra. Tras el secado, evaporado y purificación cromatográfica (gel silíceo Merck, 0,05-0,2 mm, agente de elución: benceno) se obtiene un aceite amarillo,



$$n_D^{25} = 1,5334.$$

EJEMPLO 2

5. a) 1,5 gramos (0,00285 mol) de éster etílico del ácido 2-(4-bifenililoxi)-n-pentil-cianoacético se calientan a reflujo hasta ebullición durante 21 horas en una solución de 0,8 gramos de KOH en 20 cc de etanol y 2 cc de agua. Tras el evaporado del etanol en vacío se acidula con ácido clorhídrico 2-n, se agota con éter, se lava la fase de éter con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Tras la evaporación se obtiene una mezcla de amida del ácido 2-(4-bifenililoxi)-2-carboxi-heptánico, de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y de amida del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico. Esta
10. mezcla se calienta hasta ebullición durante 20 minutos en xileno. Tras el evaporado se obtiene una mezcla de amida del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y del ácido correspondiente.
- b) Esta mezcla se calienta a reflujo hasta ebullición
20. durante 40 horas en una solución de 1 gramo de KOH en 40 cc de etanol y 5 cc de agua, y a continuación se elabora como se describe en la saponificación de un nitrilo (ejemplo 3a). Tras la recristalización en benceno/éter de petróleo funde el ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico obte-
25. nido a 115-116°.



- c) La mezcla obtenida bajo el Ejemplo 2a) de amida del ácido 2-(4-bifenililoxi)-2-carboxi-heptánico, de amida del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico puede saponificarse asimismo en forma ácida: 0,6 gramos de la mezcla obtenida bajo 2a) se calientan durante 6 horas a reflujo a una temperatura de 90° en una mezcla de 34 cc de ácido sulfúrico al 70% (V/V) y 17 cc de ácido acético glacial. Tras el evaporado del ácido acético en vacío, dilución con agua y extracción con éter se obtiene tras el secado del éter, el ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico. El ácido tras recrystalizar dos veces en benceno/bencina funde a 114-116°.

EJEMPLO 3

15. Se disuelve 1 gramo (0,00335 mol) de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico en 20 cc de metanol y se adiciona a una solución de 0,168 gramos (0,00254 mol) de KOH (86%) en 10 cc de metanol. La solución clara se concentra hasta sequedad y el residuo se lava a fondo con éter. Los cristales se disuelven en acetato de etilo caliente y se filtran. Tras la evaporación del filtrado se obtiene la sal potásica cristalina del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico. Los cristales se descomponen lentamente a partir de 300°, sin fundir. Se disuelven fácilmente en cloroformo.



EJEMPLO 4

- 0,4 gramos de Ca (0,01 mol) se descomponen en 40 cc de agua bajo exclusión de CO_2 . A la suspensión de $\text{Ca}(\text{OH})_2$
5. se adiciona 6,5 gramos (0,0218 mol) de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico en 150 cc de metanol y se calienta hasta ebullición durante 10 minutos. Tras el evaporado hasta sequedad se deslíe con éter y se lava a fondo. El residuo
10. obtenido se extrae con metanol caliente. Se obtienen cristales incoloros, que se descomponen paulatinamente a partir de 290° sin fundir. Se disuelven fácilmente en cloroformo.

EJEMPLO 5

15. 29,84 gramos (0,1 mol) de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico se disuelven en 200 cc de metanol. A la solución obtenida se adiciona 3,8 gramos (0,095 mol) de hidróxido sódico exento de carbonato y se concentra hasta sequedad.
20. El residuo se libera mediante extracción con éter de la materia de partida, después de lo cual permanece la sal de sodio pura, que no funde hasta 350° .

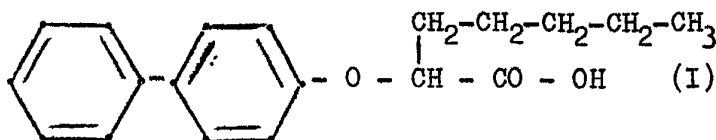


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 14.029/67 del 6.10.67.

5. 1. Procedimiento para la preparación de un nuevo ácido ariloxialcánico y sus sales, caracterizado porque para la preparación del nuevo ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico de la fórmula

10.



15. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, se calienta un derivado funcional del ácido (4-bifenililoxi)-n-pentil-malónico con una base inorgánica u orgánica hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico y el ácido obtenido se transforma en caso deseado en una sal con una base inorgánica u orgánica.



2. Procedimiento para la preparación de un nuevo ácido ariloxialcánico y sus sales.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 4 de Octubre de 1968

p.a.

SECRETARÍA DE ESTADO
MADRID