



358828

Case E 4-2695⁺C

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

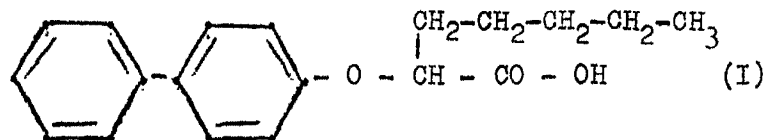
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO ACIDO
ARILOXIALCANO Y SUS SALES", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la preparación de un nuevo ácido ariloxialca-
nico y sus sales con propiedades valiosas farmacológicamente,
a estos compuestos como nuevas materias, de aquellos prepara-
dos farmacéuticos que los contienen y a su utilización.

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



10.

POOR
QUALITY



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,

5. que se muestra por ejemplo en el descenso de la coles-
terina y nivel de triglicéridos en la sangre y en el hígado al ad-
ministrarlo 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 triglicé-
10. ridos se determinan según Kessler y Lederer, Technicon Sympo-
sia, tomo I (1965) y la coles-
terina según Block et al.,
Technicon Symposia, tomo I (1965) con el auto-analizador.

- El ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico y sus sales
se caracterizan por un largo tiempo de permanencia en el
15. plasma y baja toxicidad. Son apropiados para la administra-
ción oral y rectal en mamíferos para el tratamiento de es-
tados hiperlipémicos, como por ejemplo hipercolesterinemia.

- El procedimiento para la preparación del ácido
2-(4-bifenililoxi)-heptánico y sus sales consiste en que
20. una sal alcalinometálica del p-fenilfenil se hace reaccio-
nar con una sal de un éster apto para reacción que corres-
ponde al grupo 2-hidroxi del ácido 2-hidroxiheptánico, en



- caso deseado de la sal obtenida del ácido 2-(4-bifenililo-
loxi)-heptánico se libera el ácido y/o en caso deseado
el último o la sal primeramente obtenida directamente, me-
diante reacción doble, o bien otra sal, se transforma en una
5. sal con una base inorgánica u orgánica. La reacción se
realiza de preferencia en un disolvente o bien diluyente,
por ejemplo en un alcohol inferior, eventualmente con-
teniendo agua, como etanol o butanol, o en dimetilforma-
mida a una temperatura de unos 80º a la temperatura de
10. ebullición del medio reaccional. La formación de las
sales necesarias como componentes reaccionales inmedia-
tos, del p-fenilfenol libre o bien del ácido libre se
efectúa de preferencia in situ, por ejemplo mediante adi-
ción de un alcoholato de metal alcalino, de un hidróxido
15. alcalino o bien de un hidruro de metal alcalino, según
se utilice como medio reaccional un alcohol exento de
agua; un alcohol conteniendo agua o bien dimetilformamida.
Como ésteres aptos para reacción del ácido 2-hidrox-
-heptánico pueden entrar en consideración, por ejemplo
20. los haluros, ésteres de ácido arensulfónico y ésteres
de ácido alcansulfónico, como ejemplos conocidos se ci-
tan el ácido 2-bromo-heptánico y el ácido 2-cloro-bencé-
nico.



- 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,
5. asimismo mediante reacción doble de otra sal del ácido con una sal apropiada de la base.
- 10.

- El ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico 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 maíz 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,
 15. se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.
 - 20.

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 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 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 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 maiz y 6 gramos de anhídrido sílicico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 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 arábica, 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, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 20.



EJEMPLO 1

A una solución de 2,3 gramos (0,1 mol) de sodio en 120 cc de etanol absoluto se adiciona 8,5 gramos (0,05 mol) de 4-hidroxi-bifenilo. Tras solución total de la sustancia adicionada se enfria a 0-5° y a esta temperatura se adiciona 10,45 gramos (0,05 mol) de ácido 2-bromo-heptánico. La mezcla reaccional se calienta hasta ebullición, el alcohol se evapora, el residuo se disuelve en agua y la solución se acidula con ácido clorhídrico 2-n. El ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico obtenido (cristales incoloros) funde tras la recristalización en unos 250 cc de etanol acuoso al 65%, a 113-115°.

15. EJEMPLO 2

Se disuelve 1 gramo (0,00335 mol) de ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico en 20 cc de metanol y se cede 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. Se disuelve los cristales en acetato de etilo caliente y se filtra. Tras el concentrado de lo 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 3

5. 0,4 gramos de Ca (0,01 mol) se descomponen en 40 cc de agua bajo exclusión de CO₂. A la suspensión de Ca(OH)₂ 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 concentrado hasta
10. sequedad se deslía con éter y se lava a fondo. El residuo obtenido se extrae con metanol caliente. Se obtienen cristales incoloros que se descomponen lentamente a partir de 290°, sin fundir. Se disuelven fácilmente en cloroformo.

15. EJEMPLO 4

- 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
20. sódico exento de carbonato y se concentra hasta sequedad. 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°.

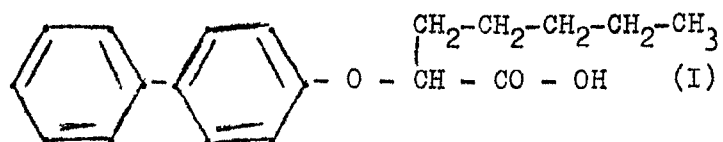


N O T A

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 14029/67 del 6 de Octubre de 1967.

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

10.



15. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, se hace reaccionar una sal alcalinometálica del p-fenilfenol con una sal de un éster apto para reacción relativo al grupo 2-hidroxil del ácido 2-hidroxiheptánico, en caso deseado de la sal obtenida del ácido 2-(4-bifenililoxi)-heptánico se libera el ácido y/o en caso deseado el ácido obtenido o
20. la sal primeramente obtenida directamente mediante reacción doble o bien otra sal se transforma 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 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 4 de Octubre de 1968.

p.a.

ESTADO ESPAÑOL
D. R.
Firmado: [Signature]
Firmado: [Signature]