

P.- 40.756

PHN 3042

363958

INSTITUTO TECNICA
INDUSTRIAL P.C.
C. 07
C. C.

Memoria descriptiva



12 MAR 1969 12

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN

entidad / ~~XXXXXXXXXX~~ holandesa

con domicilio en Eumasingel 29, Eindhoven, Holanda

por: "UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS RADIOACTIVOS PARA LA DETERMINACION DE LA ABSORCION DE GRASAS"
(Clase Internacional 007c G01n)



La presente invención se refiere a la absorción de grasas a través de la pared intestinal, y tiene por objeto hallar alteraciones en la absorción de grasas, y establecer la magnitud de la alteración.

5 Un método frecuentemente usado es aquel en el que las alteraciones de la absorción de grasas se determinan por examen de las heces. Con este fin se administra al paciente una cantidad conocida de grasa, durante un periodo de unos pocos días, usualmente 5 días; se recogen las heces excretadas durante los pocos últimos días del periodo antes mencionado; y luego se determina cuantitativamente la cantidad de grasa presente en las heces. Se supone que la diferencia entre la cantidad de grasa administrada y la excretada ha sido absorbida en el cuerpo. Se ha de observar que los pocos primeros días en que se administra la dieta de grasas se consideran como un periodo inicial en el que no tiene lugar ningún examen de heces. Además, el primer requisito para el éxito del examen es que la cantidad de grasas determinada en las heces se origine exclusivamente a partir de una cantidad conocida de grasa administrada. Para establecer esto con certeza, se usan indicadores inertes que se administran junto con la grasa y limitan la cantidad de heces a examinar. Este método de determinación de la absorción de grasas tiene los siguientes inconvenientes.

10

15

20

25

(a) Largo periodo de observación en un hospital, lo que hace que el método sea muy caro.

(b) La exactitud es pequeña, y depende mucho de factores humanos. No hay posibilidad de corrección cuando se pierden porciones de heces.

30



(c) La terapia solo se puede empezar relativamente tarde.

(d) La recogida y examen de heces es un trabajo desagradable y que necesita tiempo.

5 Según otro método de determinación de la absorción de grasas, se administra al paciente una cantidad, determinada exactamente, de trioleato de glicerina yodado, marcado por radiactividad. En momentos dados después de la administración de la preparación radiactiva, el paciente es sangrado y se determina la radiactividad de las
10 muestras de sangre.

 Este método tiene el inconveniente de que el examen es desagradable para el paciente, y la exactitud deja que desear en muchos casos, debido a que el método se basa en un examen comparativo, y el paciente ha de cumplir con ciertas condiciones normalizadas. Además, se
15 han de tomar precauciones para que no haya suministro de yodo radiactivo al cuerpo, sobre todo a la glándula tiroidea. Por tanto, es deseable que la glándula tiroidea esté bloqueada durante el examen según este método.

20 Los solicitantes han hallado ahora un método para determinar las alteraciones de la absorción de grasas, que no tiene los inconvenientes antes mencionados. El método según la invención se basa en el reconocimiento del hecho de que las alteraciones de la absorción de grasas
25 se pueden determinar mediante examen de la orina. Más en particular, se ha hallado que las alteraciones del equilibrio de las grasas se pueden determinar usando compuestos que, en lo que respecta a la absorción intestinal, se comportan como ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos, por
30 ejemplo ésteres de ácidos grasos con glicerina, y que, --



después de la absorción en el cuerpo, son degradados en el mismo, yendo con la orina al menos un producto de degradación.

5 Para poder determinar cuantitativamente la parte del compuesto según la invención que es excretada en la orina, los compuestos según la invención se marcan por radiactividad, y de tal manera que, tras la degradación del compuesto en el cuerpo, el producto de degradación que sale con la orina, por lo menos, sea radiactivo.

10 En comparación con los métodos conocidos, el método según la invención tiene las siguientes ventajas:

(a) Es suficiente recoger la orina durante un periodo de 24 horas, como máximo, tras el momento de la administración de los compuestos radiactivos.

15 (b) El método es muy exacto. Se pueden hacer correcciones por cualquier porción de orina perdida.

(c) La terapia se puede iniciar muy rápidamente.

20 (d) La recogida y tratamiento de la orina no es trabajo desagradable.

(e) Se mide la absorción a través de la pared intestinal, y no, como sucede en el método basado en el examen de heces, la suma de la grasa no absorbida, grasa excretada a través de la pared intestinal, saliendo del cuerpo, y grasa bacteriana.

25 (f) El examen de la orina es muy simple. Es suficiente determinar el volumen de orina recibida, y la radiactividad en una parte de ella.

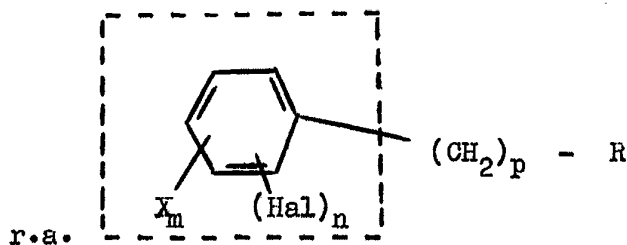
30 Los compuestos radiactivos según la invención, que son adecuados para ser usados en la determinación de



963

alteraciones del equilibrio de las grasas, se pueden re-
presentar por la fórmula general I

5



10

15

20

25

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alco-
xilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo
alcohilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 --
átomos de carbono; Hal es un átomo de halógeno elegido --
del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo;
R es un grupo carboxilo, un grupo -COOMe en el que Me es
un átomo de metal, preferiblemente un átomo de metal alca-
lino, o un grupo -COOR' en el que R' es un radical hidro-
carburo alifático que puede estar sustituido con uno o --
dos grupos hidroxilo; m es igual a 0 ó 1; n es igual a
1 ó 2; y p está comprendido entre 2 y 20, inclusive; y
en la cual fórmula la línea de trazos señalada con r.a. --
indica que la parte del compuesto encerrada por esa línea
está marcada por radiactividad.

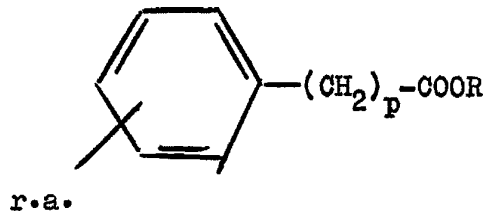
30

Más en particular, se ha hallado que los compues-
tos según la fórmula anterior, donde p tiene un valor --
comprendido entre 4 y 12, son muy adecuados para ser --
usados en la determinación de la magnitud de las altera-
ciones de la absorción de grasas.



Se obtienen muy buenos resultados con compues-
tos de fórmula:

5



10

en la cual fórmula r.a. indica que el núcleo fenílico con-
tiene uno o varios átomos radiactivos; R es un átomo de
hidrógeno, un átomo de metal alcalino, un grupo alcohol
que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, o un radical de glice-
rina; y p está comprendido entre 4 y 12.

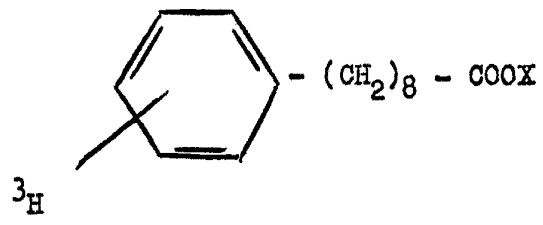
15

Particularmente, en los estudios de equilibrio
de grasas ha dado excelentes resultados el uso de compues-
tos de la fórmula antes mencionada, en la que el grupo fe-
nilo está marcado con tritio (marcado en general), R es -
un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, y p -
está comprendido entre 8 y 14.

20

Son compuestos interesantes, según la invención:

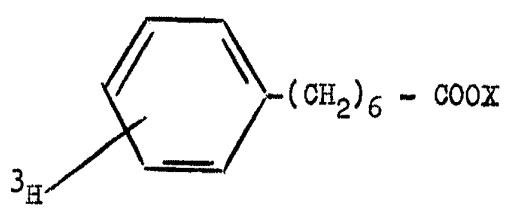
25



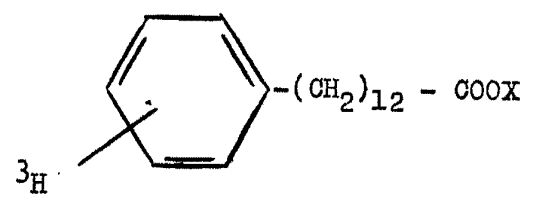
30



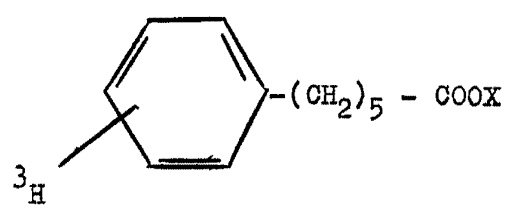
5



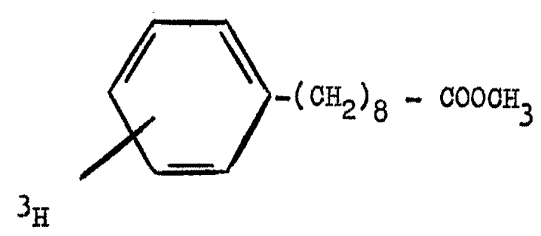
10



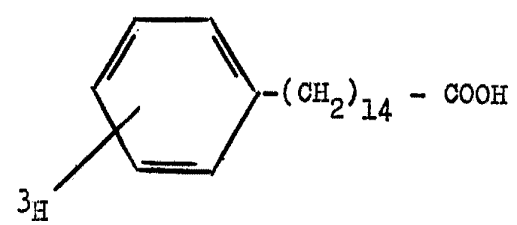
15



20



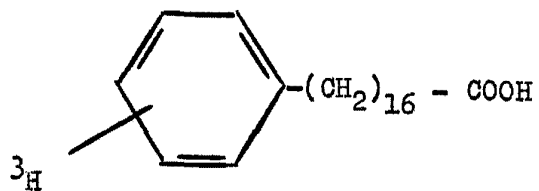
25



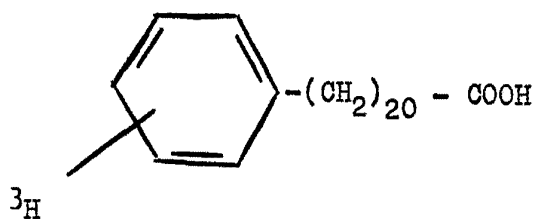
30



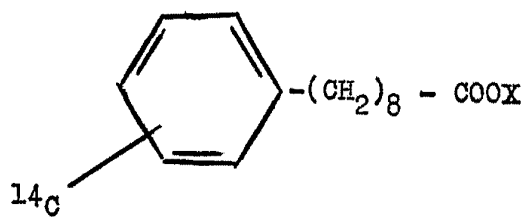
5



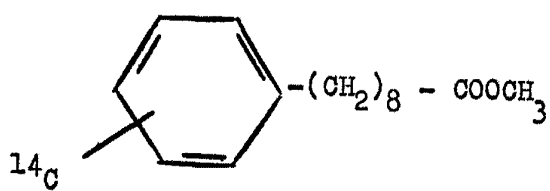
10



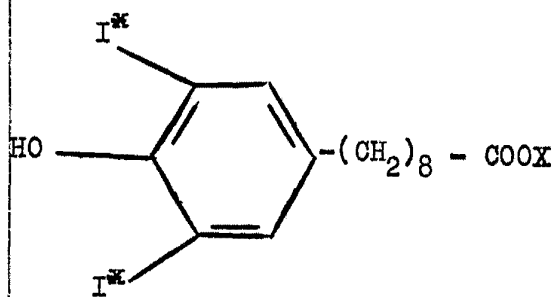
15

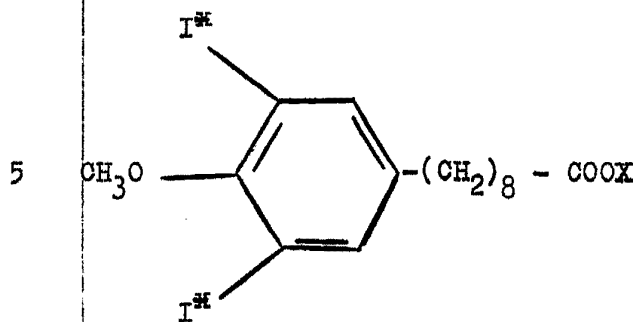


20

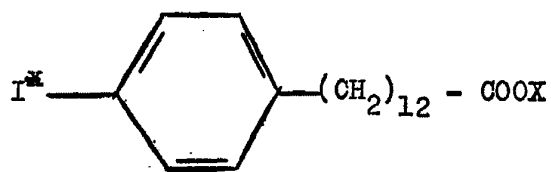


25



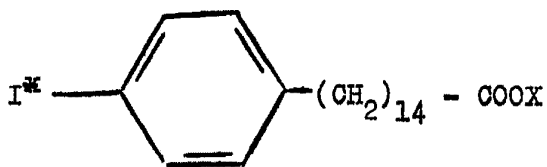


10



15

20



25

En estos compuestos, el símbolo ^3H significa que el núcleo fenilo con tritio está marcado radiactivamente (marcado en general), el símbolo ^{14}C significa que el núcleo fenilo contiene átomos ^{14}C radiactivos, el símbolo I^3 indica un isótopo de yodo (^{125}I ó ^{131}I), y X significa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino.

30

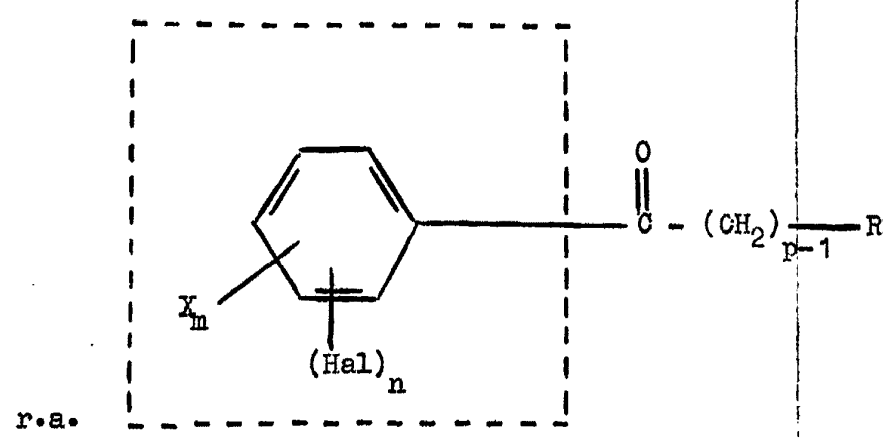
Los compuestos radiactivos según la invención son nuevos, y se pueden preparar de forma conocida para compuestos similares, o de manera análoga a ella.

Por ejemplo, los compuestos según la invención se pueden preparar por:

5

(a) Conversión de un compuesto de fórmula:

10



15

en la cual fórmula X es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholilo, ramificado o no ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Hal, R, r.a., \underline{m} , \underline{n} y \underline{p} tienen los mismos significados indicados para la fórmula general I, con un agente de reducción adecuado, a un compuesto de fórmula:

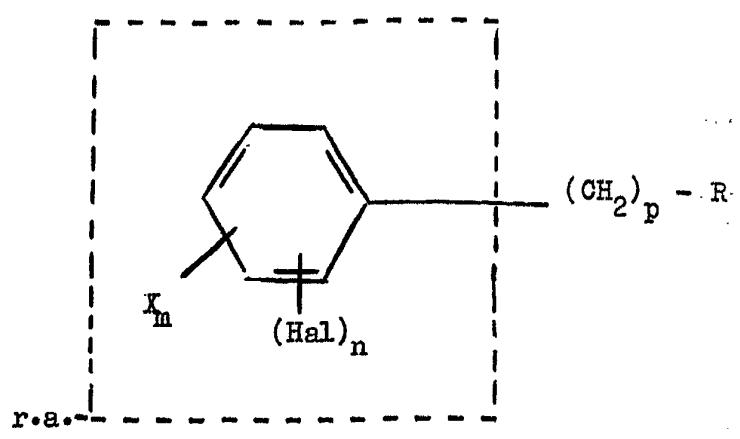
25

30



1969

5



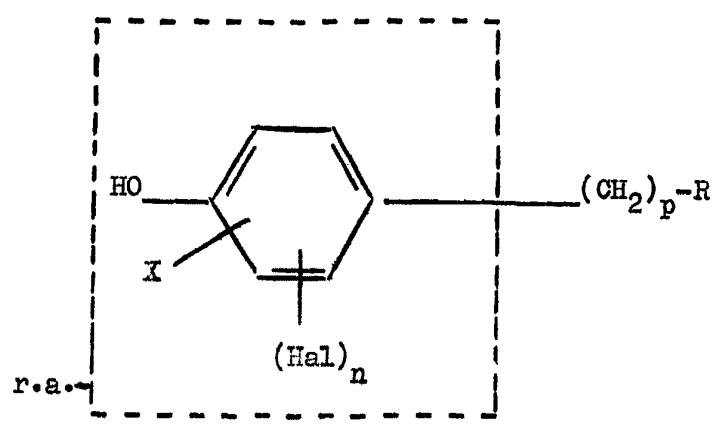
10

en la cual fórmula los símbolos X, Hal, R, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados.

15

(b) Alcohilación de un compuesto de fórmula:
la:

20



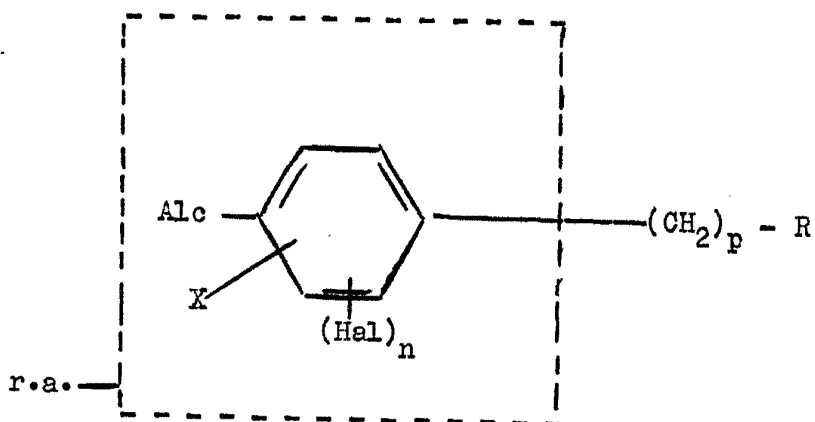
25

30

en la cual fórmula Hal, R, r.a., n y p tienen los significados indicados para la fórmula I, y X es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:



5



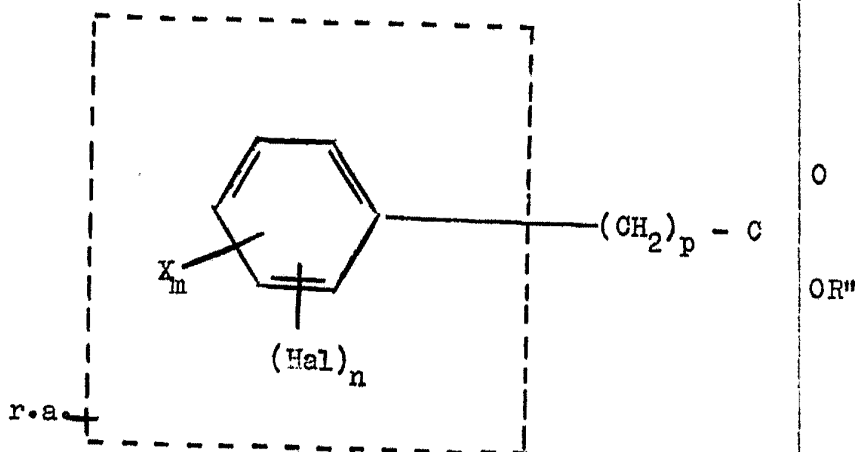
102

en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., n y p tienen los anteriores significados, y Alc es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

15

(c) Hidrólisis de un compuesto de fórmula:

20

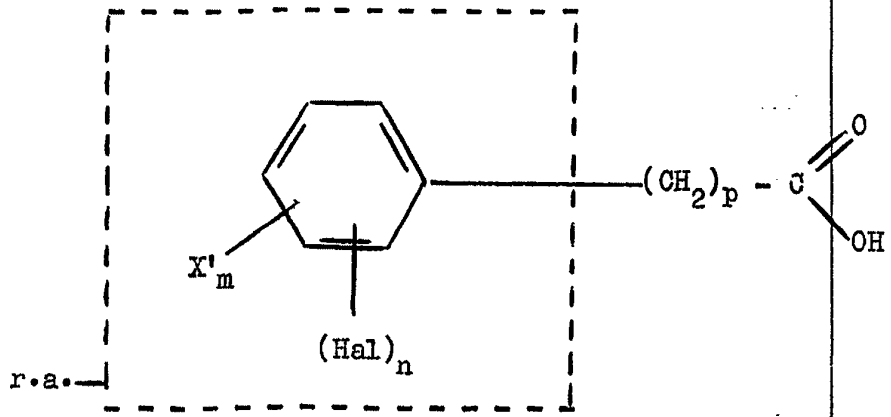


25

en la cual fórmula X, Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y R'' es un radical hidrocarburo o un átomo de metal alcalino, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula general:

30

5



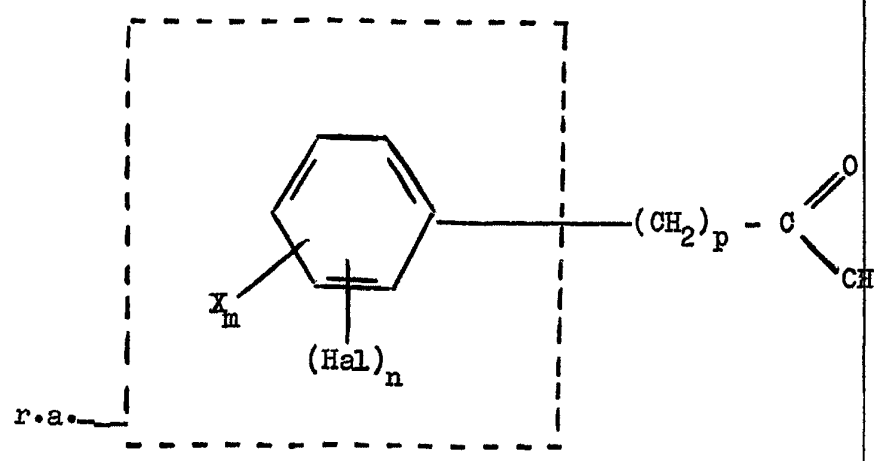
10

en la cual fórmula Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y X' es un grupo hidroxilo o un grupo alcohol, ramificado o no ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15

(d) Conversión de un compuesto de fórmula:

20



25

30

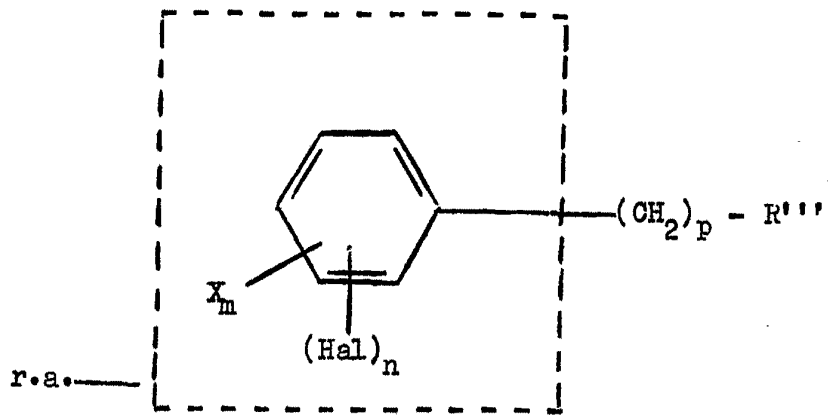
EN LA cual fórmula Hal, r.a., X, m, n y p tienen los anteriores significados, al correspondiente éster o sal, que



se puede representar por la fórmula:

5

10

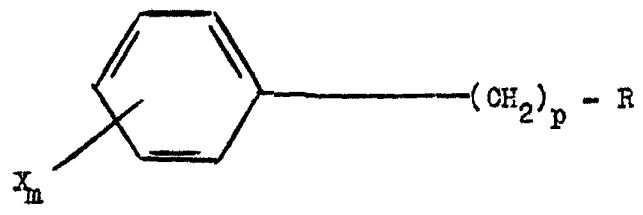


en la cual fórmula X, Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y R''' es un grupo -CO₂Me en el que Me es un átomo de metal, y preferiblemente un átomo de metal alcalino, o es un grupo -COOR', grupo en el cual R' es un radical hidrocarburo alifático que puede contener 1 ó 2 grupos hidroxilo.

15

(e) Halogenación de un compuesto de fórmula:

20



25

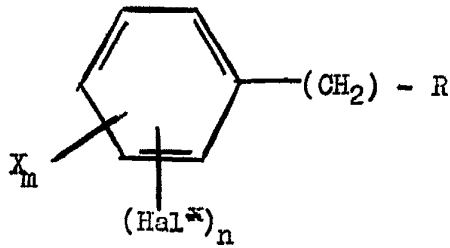
en la cual fórmula X, R, m y p tienen los anteriores significados, con halógeno radiactivo o un compuesto de halógeno radiactivo, con lo que se obtiene un compuesto de --

30



fórmula:

5

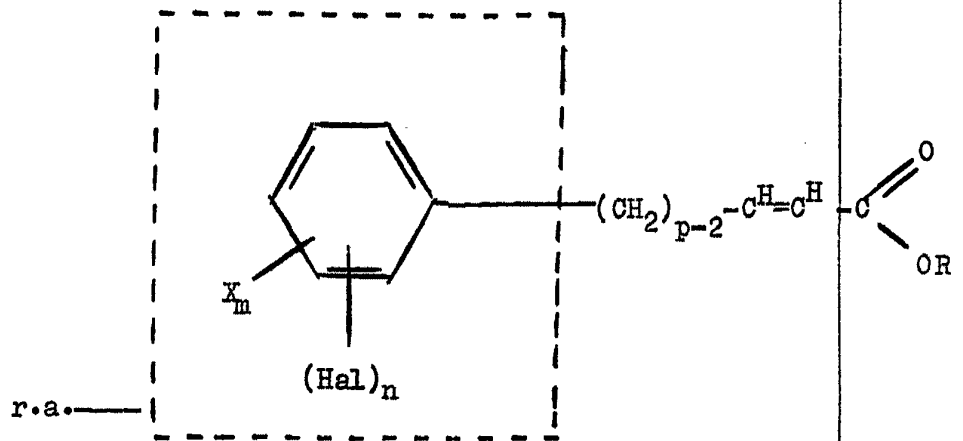


10

en la cual fórmula X, R y m tienen los anteriores signi-
 ficados, Hal* es un átomo de halógeno radiactivo, y n es
 igual a 1 ó 2.

(f) Reducción de un compuesto de fórmula:

15



20

25

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alco-
 xi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alco-
 hilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos
 de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo
 que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, R es un --
 grupo alcoholo inferior, y r.a. indica que la parte del --

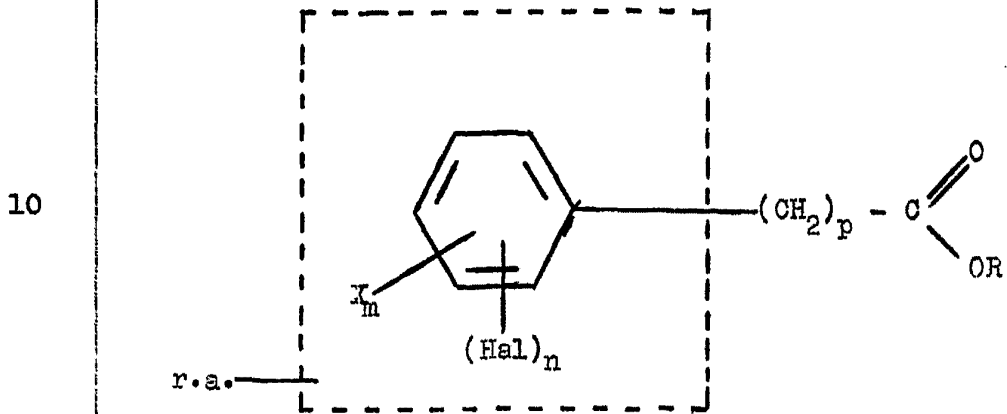
30



969

compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está comprendido entre 2 y 20, obteniendo un compuesto de fórmula:

5

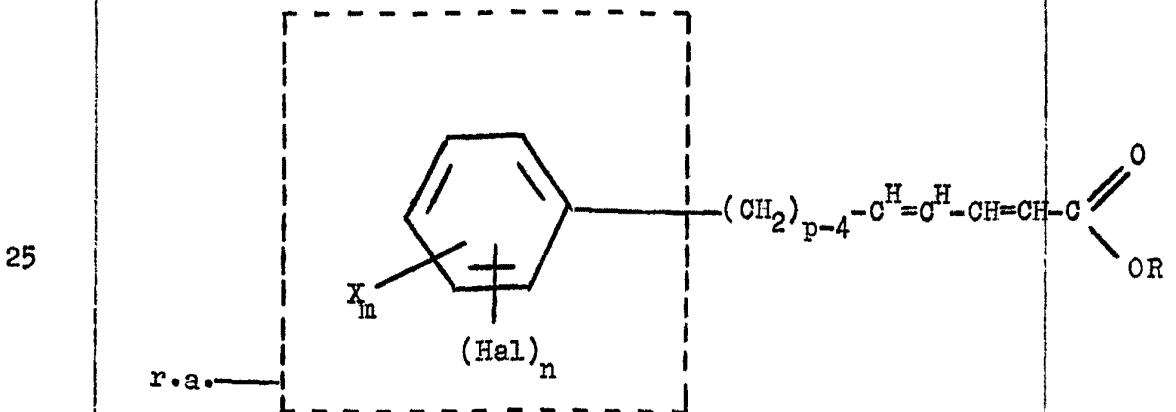


15

en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., m , n y p tienen los anteriores significados.

(g) Reducción de un compuesto de fórmula:

20



30

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alco

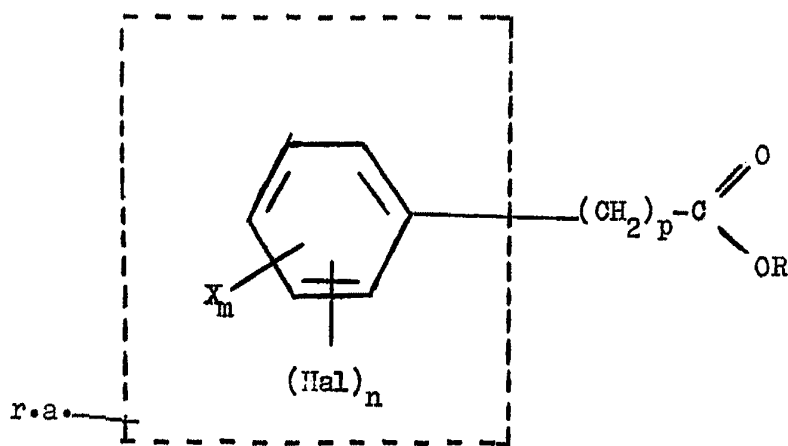


1969

xi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alco-
hilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos
de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo
que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, R es un
5 grupo alcoholo inferior, y r.a. indica que la parte del
compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva,
m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está com-
prendido entre 4 y 20, obteniendo un compuesto de fórmu-
la:

10

15



20

en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., m, n y p tienen los
anteriores significados.

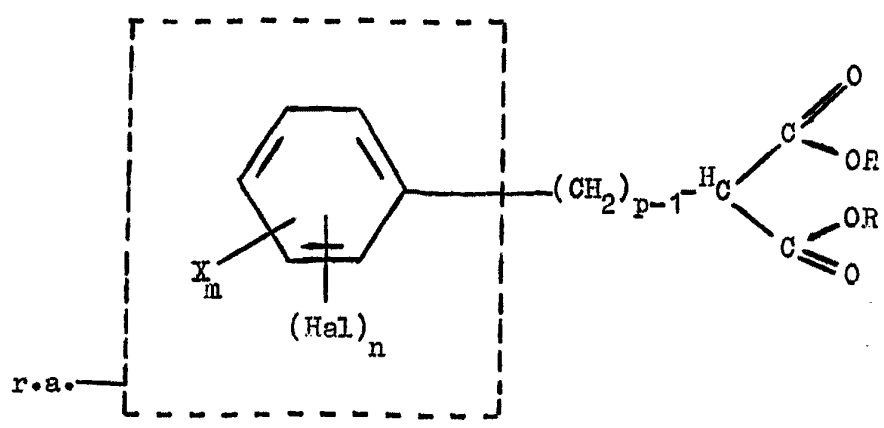
25

(h) Saponificación con álcali de un compues-
to de fórmula:

30



5



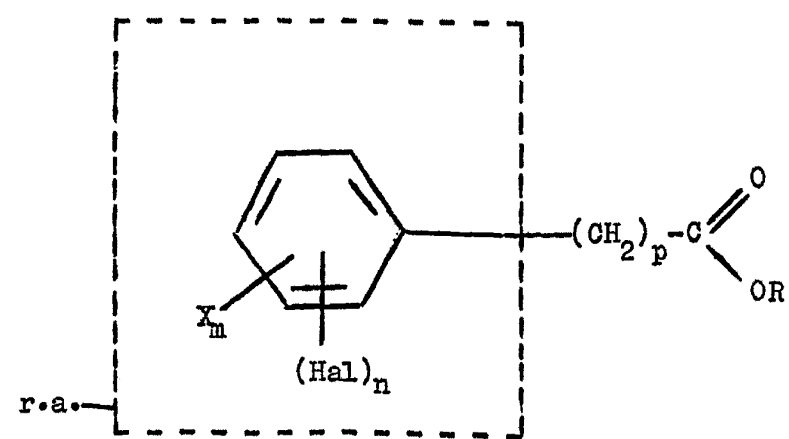
10

15

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, R es un grupo alcoholo inferior, y r.a. indica que la parte del compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está comprendido entre 2 y 20, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

20

25



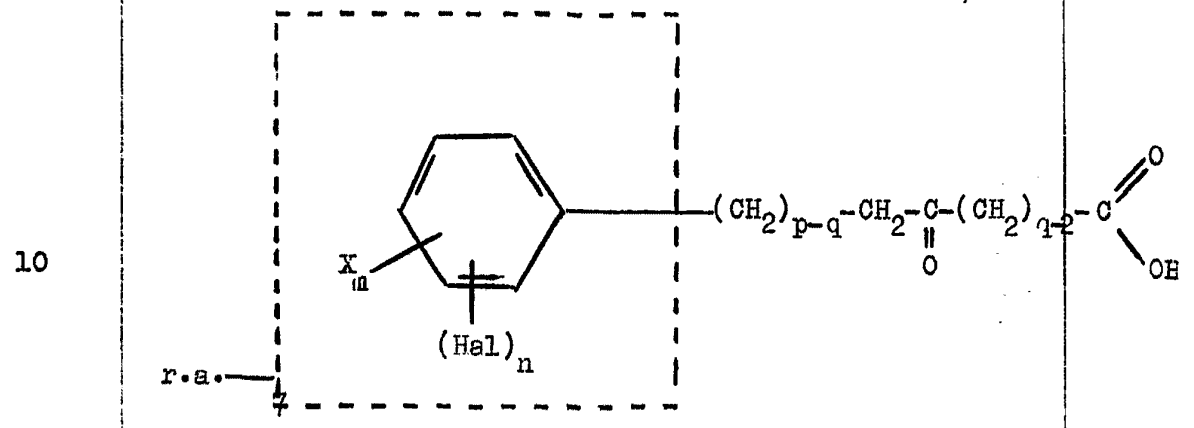
30



en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados.

(i) Reducción de un compuesto de fórmula:

5



10

15

en la cual fórmula X es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, r.a. indica que la parte

20

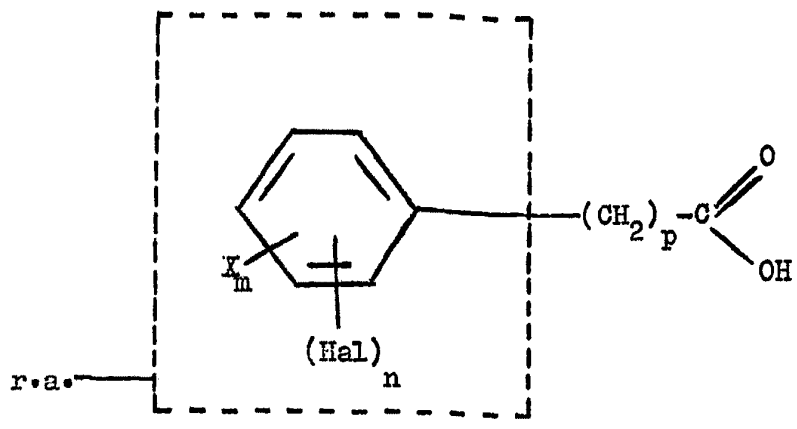
del compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, q es igual a 3 ó 4, y p está comprendido entre 3 y 20, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

25

30



5



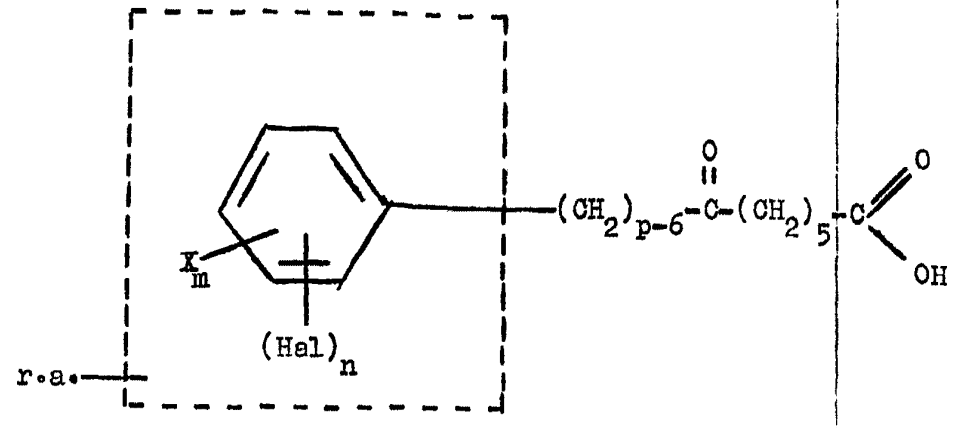
10

en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados.

(k) Reducción de un compuesto de fórmula:

15

20



25

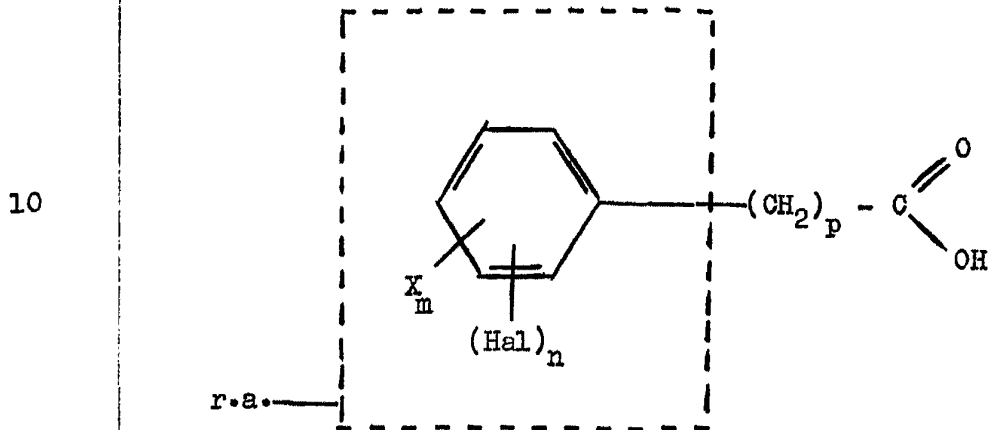
en la cual fórmula X es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, r.a. indica que la parte --

30



del compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está comprendido entre 6 y 20, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula

5



15

en la cual fórmula X , Hal , $r.a.$, m , n y p tienen los anteriores significados.

20

25

Las conversiones químicas mencionadas en los anteriores métodos (a-k), por ejemplo la reducción de una cetona (métodos a, i y k), alcoholación (método b), saponificación (métodos c y h), esterificación (método d), halogenación (método e) y reducción de un doble enlace (métodos f y g), se pueden efectuar según métodos químicos usuales, y los expertos en la técnica no experimentarán dificultades para preparar los compuestos según la invención por los anteriores métodos.

30

A continuación se presenta una mayor explicación de las conversiones químicas usadas, refiriéndose las indicaciones a-k a los anteriores métodos a-k.



En relación con a, i y k

5 La reducción se puede efectuar, por ejemplo, -
por tratamiento con hidracina y un álcali, según el méto-
do de Wolff Kishner, o su variante de Huang Minlon. Como
alternativa, se puede reducir con amalgama de cinz y áci-
do clorhídrico, según el método de Clemmensen. También -
se puede efectuar una hidrogenación catalítica, por ejem-
plo con catalizador de paladio en carbono.

10 En relación con b

La alcoholación de fenoles se efectúa preferi-
blemente por reacción con sulfato de dimetilo, por ejem-
plo. El fenol se hace reaccionar en solución alcalina --
con dicho reactivo, inicialmente a temperatura ambiente y
luego en baño de vapor de agua. La alcoholación se puede
15 efectuar también con un haluro de alcoholo en presencia -
de una base, o después de haber convertido el producto de
partida en el cloruro de ácido, por ejemplo por reacción
con cloruro de tionilo, PCl_3 ó PCl_5 , convirtiendo este --
20 cloruro de ácido con un alcoholato, por ejemplo etanolato
sódico.

En relación con c y b

25 Para la saponificación de ésteres se pueden - -
usar los métodos usuales, por ejemplo calentamiento con -
una solución de NaOH alcohólica, seguida por acidificación
y vertido en agua.

En relación con d

30 Los ácidos grasos omega-fenílicos se pueden es-
terificar haciendo reaccionar los ácidos, durante un pe--



riodo de tiempo más largo, con alcoholes, y preferibl^{en}
 te con etanol absoluto, a una temperatura que puede va-
 riar entre la temperatura ambiente y el punto de ebulli-
 ción del reactivo. La reacción se puede catalizar con --
 5 una pequeña cantidad de un ácido mineral. Los ésteres se
 pueden preparar también convirtiendo primero los ácidos,-
 con cloruro de tionilo o un agente similar de cloración -
 de ácidos, en los correspondientes cloruros de ácido, que
 luego se convierten en medio alcalino con un alcohol. --
 10 Cuando los anteriores ácidos grasos omega-fenólicos se es-
 terifican con glicerina, se ha de preferir efectuar la --
 reacción en un disolvente inerte, por ejemplo benceno c -
 clorofomo.

15 En relación con e

Para la halogenación del anillo aromático se ha
 ce uso preferiblemente de N-bromosuccinimida o N-clorosuc-
 cinimida radiactivas, o una solución de KI-I₂ en un tam-
 pón de NaOH-ácido bórico (J. Org. Chem., 30, 304 - -
 20 (1965)).

En relación con f y g

La reducción de un doble enlace se puede efec-
 25 tuar, por ejemplo, con amalgama de cinc o amalgama de mer-
 curio, según el método de Clemmensen, o catalíticamente,
 por ejemplo bajo la acción de un catalizador de platino -
 o un catalizador de paladio en carbono.

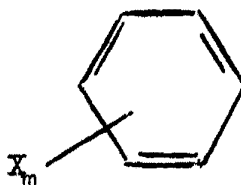
Los productos de partida en la preparación de -
 los compuestos según la invención se pueden preparar tam-
 bién según métodos conocidos, o según métodos análogos a



10 M

ellos. Por ejemplo, estas sustancias de partida se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

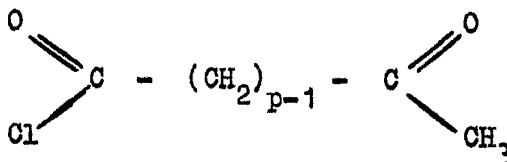
5



10

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y m es igual a 0 ó 1, con un compuesto de fórmula:

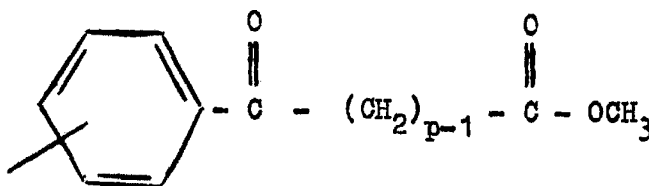
15



20

en la cual p está comprendido entre 2 y 20 (inclusive), - en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, y a una temperatura de 0 a 5° C, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

25



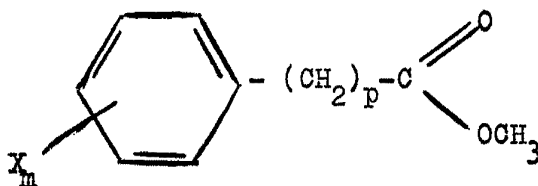
30



12

en la cual fórmula X , m y p tienen los anteriores significados. Esta conocida acilación de Friedel-Crafts se puede efectuar según lo prescrito por Papa y otros (J. An. Chem. Soc., 69, 3018-3022 (1947)). El reactivo se puede preparar según el método de Hundsdiecker y Hundsdiecker - (Arosenius K.E. cs. Arkiv för Kemi, Mineralogi ock Geologi, 26, 1-20 (1949)).

Luego se reduce el producto de reacción con hidracina y álcali, según el método de Huang-Minlon, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:



en la cual fórmula X , m y p tienen los anteriores significados.

También se puede hidrolizar primero el producto de reacción con álcali, al ácido correspondiente, con lo que un grupo alcoxi presente en el núcleo fenilo se convierte en un grupo hidroxilo, y reducir luego el producto resultante. Los compuestos resultantes, en forma de éster o como ácido, pueden servir como productos de reacción para la forma e de preparación.

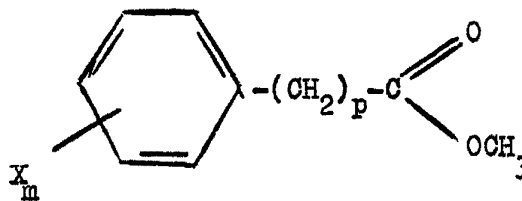
Será evidente que si los compuestos antes mencionados son halogenados en forma ácida, el ácido radiactivo resultante puede servir como producto de partida para los



72

métodos mencionados bajo b y d, según los cuales el grupo fenol es alquilado (método b) y el ácido radiactivo es - convertido en su éster o sal (método d), respectivamente. Cuando el antes mencionado compuesto de fórmula:

5



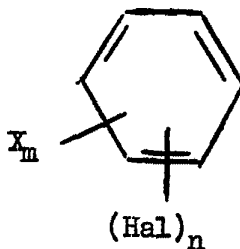
10

es halogenado directamente con halógeno o un compuesto de halógeno radiactivos, el éster radiactivo resultante se - puede convertir subsiguientemente, si se desea, por hidró- lisis, en el ácido correspondiente (método c).

15

Otra manera de preparar los productos de parti- da consiste en acilar benceno radiactivo, o un derivado - radiactivo de benceno, de fórmula:

20



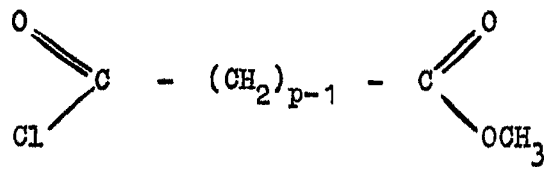
25

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alco- xi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alco-

30

hilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, m es igual a 0 ó 1, y n es igual a 0, 1 ó 2, con un compuesto de fórmula:

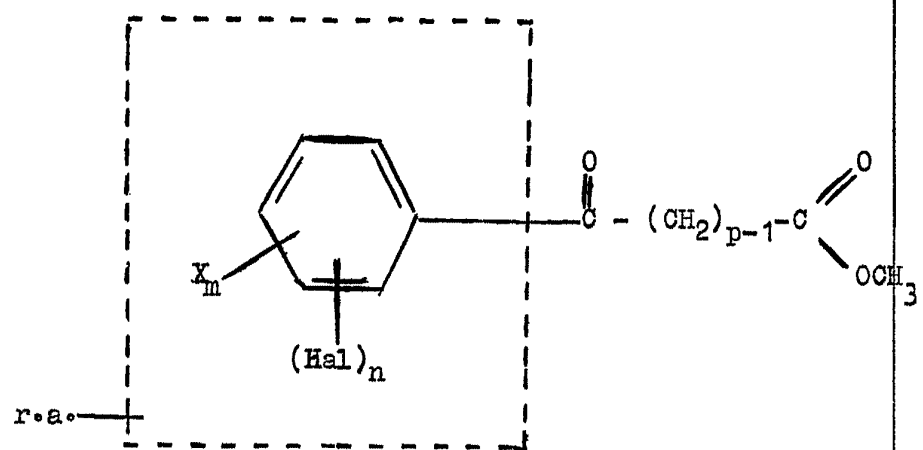
5



10

en la cual fórmula p está comprendido entre 2 y 20, en presencia de un catalizador Friedel-Crafts, por ejemplo AlCl_3 , a una temperatura de 0 a 5°C, obteniéndose un compuesto de fórmula

15



20

25

en la cual fórmula X, Hal, m, n y p tienen los anteriores significados, y r.a. indica que la parte encerrada por la

30



línea de trazos está marcado por radiactividad.

Los compuestos radiactivos así preparados se pueden convertir luego en los compuestos según la invención, usando la reducción mencionada bajo a.

5 El anterior benceno o derivado de benceno radiactivos, mencionados como sustancias de partida, contiene uno o varios átomos radiactivos, por ejemplo un átomo de tritio, un átomo ^{14}C ó un átomo ^{125}I . La posición del átomo radiactivo en la molécula del (derivado de) benceno no tiene importancia esencial. Por ejemplo, el átomo radiactivo puede formar parte del anillo de benceno, o estar en el sustituyente del anillo de benceno indicado por X. Como alternativa, es posible que el halógeno sustituyente del anillo de benceno sea radiactivo. Si el derivado de benceno contiene dos átomos de halógeno, pueden ser radiactivos ambos átomos o uno de los dos átomos.

10

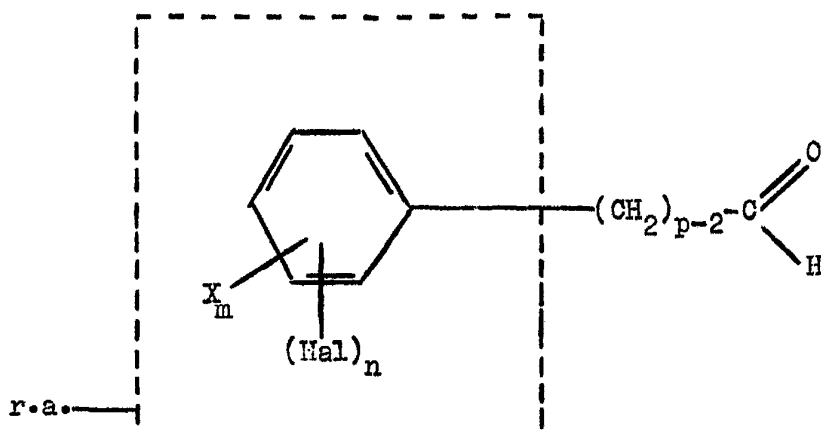
15

Los productos de partida del método mencionado bajo f se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

20

25

30

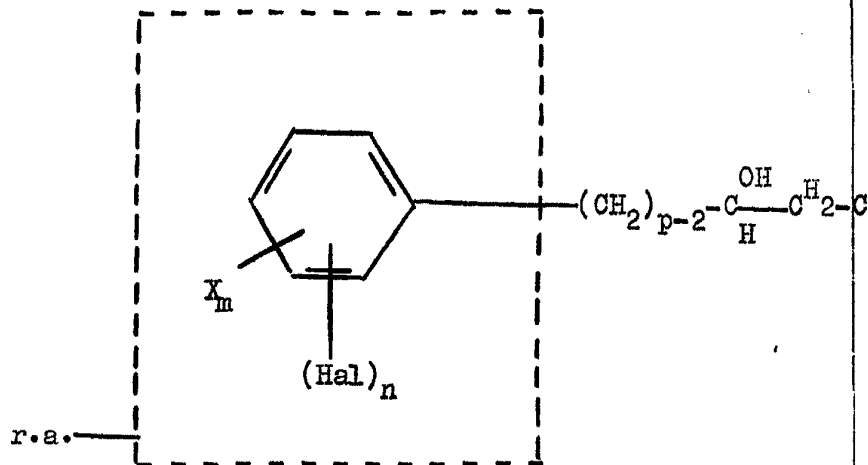




en la cual fórmula X, Hal, r.a., m, n y p tienen los significados mencionados en el método f, con el éster metílico o éster etílico del ácido bromo-acético, obteniéndose un compuesto de fórmula:

5

10



O
OR

15

en la cual fórmula X, Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y R es un grupo metilo o un grupo etilo, y deshidratando luego el producto resultante.

20

Las sustancias de partida del método g se preparan de la misma manera antes descrita, pero con la diferencia de que en vez del éster metílico o éster etílico del ácido bromoacético se usa el éster metílico o éster etílico del ácido bromocrotónico. El aldehído antes mencionado como producto de partida se puede preparar hidrogenando catalíticamente el correspondiente cloruro de ácido (reducción de Rosenmund), o reduciendo el éster correspondiente según el método de Bouveault-Blanc.

25

30

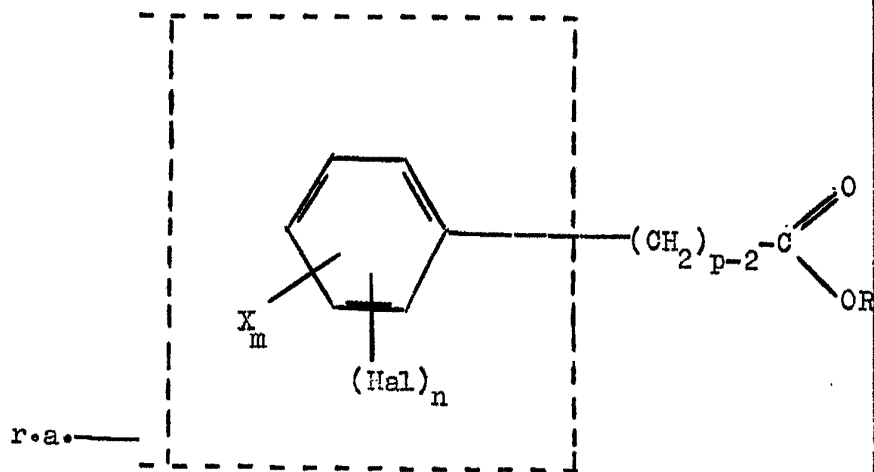
Los productos de partida para el método mencionado bajo h se pueden preparar reduciendo con $LiAlH_4$, un



compuesto de fórmula:

5

10



15

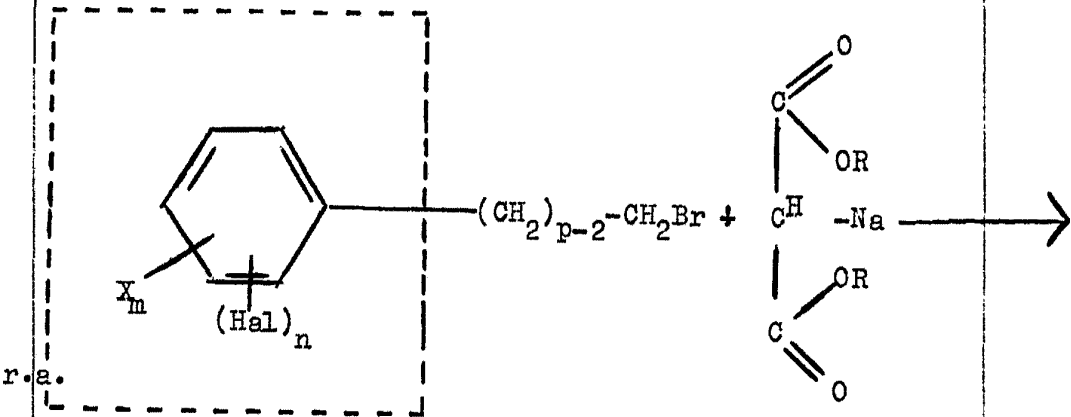
en la cual fórmula X, Hal, r.a., p, m y n tienen los significados mencionados para el método h, y R es un grupo alcohol inferior, y convirtiendo el alcohol resultante en el correspondiente bromuro, con un agente de bromación adecuado.

20

El bromuro resultante se convierte en el éster malónico correspondiente, según la reacción

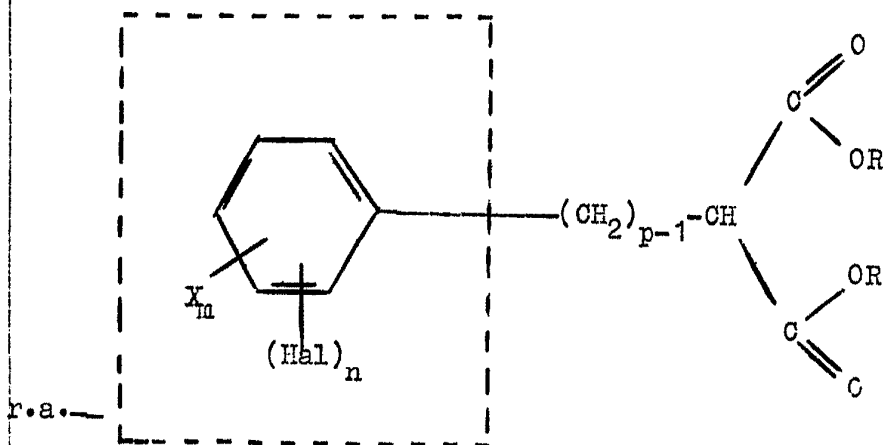
25

30





5



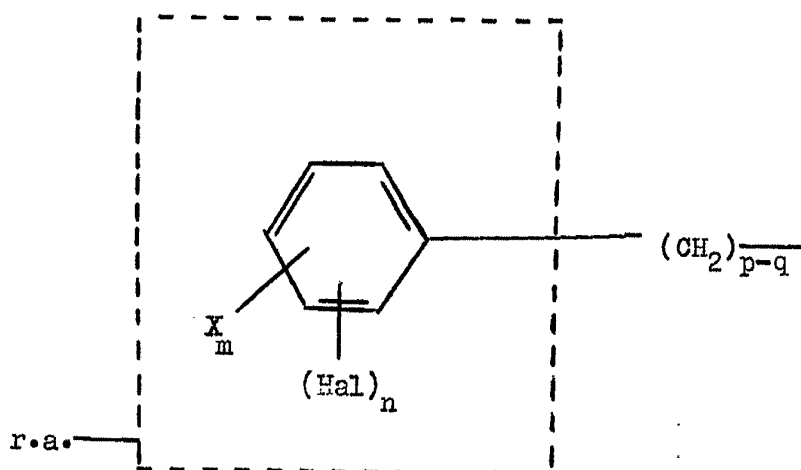
10

en las cuales fórmulas X, Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y R es un grupo alcohol inferior.

15

Las sustancias de partida usadas en el método i se obtienen haciendo reaccionar con Mg un compuesto de fórmula A-CH₂-Br, donde A es el grupo:

20



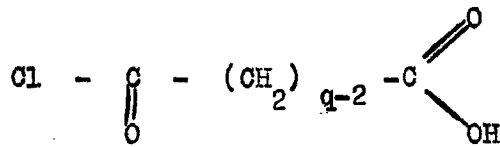
25

30



en el cual grupo X, Hal, r.a., m, n, p y q tienen los significados indicados para el método i, formando un compuesto de fórmula A-CH₂-Mg-Br, y haciendo reaccionar el producto resultante, en presencia de CdCl₂, con un compuesto de fórmula

5



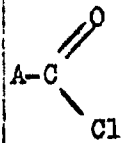
10

en la cual fórmula q tiene el significado anterior.

Las sustancias de partida del método k se pueden

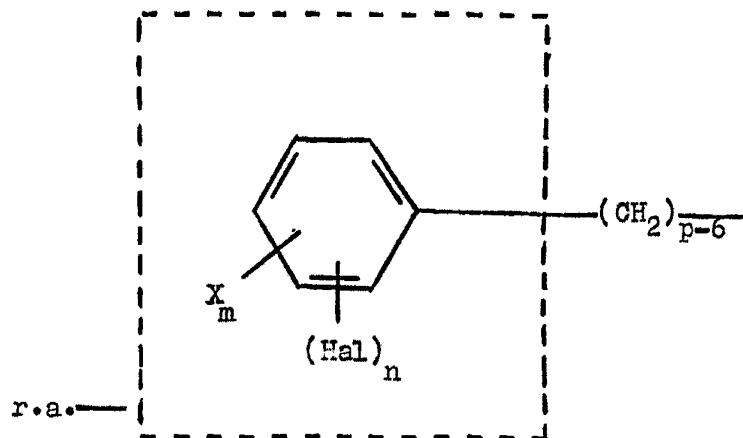
15

preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



donde A es el grupo:

20



25

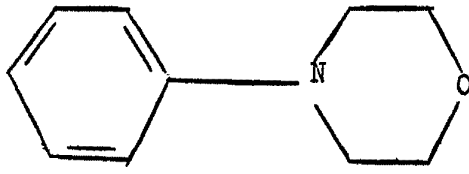
en el cual X, Hal, r.a., m, n y p tienen los significados

30



indicados para el método k, con un compuesto de fórmula:

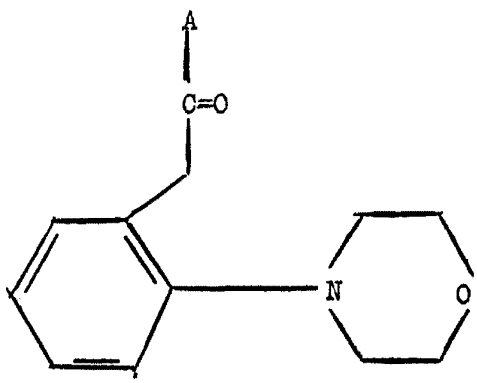
5



con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

10

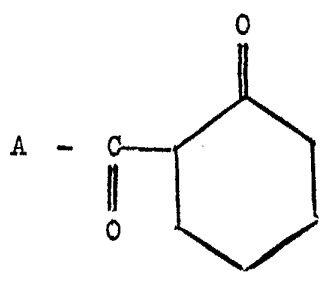
15



20

Este último compuesto se hidroliza con ácido, -
formando un compuesto de fórmula:

25



30



y luego se saponifica con álcali, obteniéndose el producto de partida del método mencionado bajo k.

5 El reactivo ciclohexanomorfolina se puede preparar según métodos conocidos (Berichte, 90, (1957) y 91, (1958)).

La preparación de compuestos específicos según la invención se describe en detalle con referencia a los ejemplos que se incluyen al final de esta descripción.

10 Si un compuesto según la invención contiene un átomo de tritio o un átomo ^{14}C , el compuesto produce una radiación beta, mientras que por aplicación de, por ejemplo, un átomo ^{125}I , los compuestos según la invención -- muestran una radiación gamma. Los solicitantes han hallado que ambos compuestos, los que tienen radiación beta y
15 radiación gamma, se pueden usar en el método según la invención, para determinar las alteraciones de la absorción de grasas.

20 El uso de compuestos marcados con emisores de radiación gamma tiene la ventaja de que el aparato de análisis es simple, barato y fácil de hacer funcionar. -- Sobre todo, esta última ventaja es importante, ya que se hacen mínimos los errores de análisis.

25 Los compuestos según la invención se pueden -- tratar de forma usual para producir composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral, por ejemplo tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, polvos solubles en agua y dispersiones en aceite. En tales formas de un
30 idad de dosificación farmacéutica, la sustancia activa está mezclada con o disuelta o dispersada en un vehículo lí
quido o sólido, con adición, si se desea, de sustancias --



tensioactivas, por ejemplo emulsivos, y además lubricantes, agentes aglutinantes, sustancias para dar sabor, y sustancias similares.

5 Para preparar un cierto número de composiciones según la invención se pueden usar las siguientes recetas. En estas recetas, la expresión sustancia activa significa ácido feniloctilcarboxílico tritiado, o su sal sódica.

Recetas:

10

1. Tableta

Se mezclan 5 g de sustancia activa con 100 g de lactosa, 50 g de sacarosa y 20 g de agente aglutinante.

15

Se granula la mezcla con agua, y se añade al granulado 5 % de almidón de patata, 2 % de talco y 1 % de estearato de magnesio.

Con el producto resultante se forman tabletas, de manera usual.

20

2. Cápsula

Se mezclan 5 mg de sustancia activa con una cantidad tal de lactosa microcristalina (aproximadamente 95 mg) que se puede llenar de la mezcla una cápsula de gelatina endurecida.

25

3. Cápsula

Se diluyen 5 mg de sustancia activa con aceite de cacahuete, y se incorporan en una cápsula de gelatina.

30

5. Solución acuosa

Se obtiene una solución acuosa introduciendo --



5 % en peso de sustancia activa en agua a la que se ha --
añadido aproximadamente 0,1 % de un conservador, por ejem-
plo ésteres de ácido p-hidroxibenzoico.

4 El éxito del método de examen según la inven-
ción depende de la exactitud con que se pueda determinar
la cantidad de compuesto radiactivo que ha llegado a la --
orina, y por tanto la cantidad de radiactividad presente
en la orina. La exactitud depende mucho del poder de re-
registro del aparato de análisis usado, respecto a la ra-
10 diactividad usada (radiación beta o gamma). Para obtener
buenos resultados se necesita que haya en la orina una --
mínima cantidad de radiactividad. Por tanto, la dosifica-
ción de la composición según la invención se expresa pre-
feriblemente como cantidad de radiactividad a adminis- --
15 trar. Teniendo en cuenta las posibles diferencias entre
la cantidad de radiactividad administrada y la cantidad --
de radiactividad que sale con la orina, diferencia que --
depende, entre otras cosas, de la medida en que esté pre-
sente una alteración del equilibrio de las grasas y del --
20 tipo de compuesto usado, se puede decir que cuando se --
usen compuestos que producen radiación gamma da buenos --
resultados una cantidad de radiactividad administrada de
0,1 a 10 μ Ci, y cuando se usa radiación beta una canti-
dad de 5 a 100 μ Ci.

25 Para preparar la composición según la inven-
ción, es deseable convertir la cantidad antes mencionada --
de radiactividad o administrar, en una cantidad de com- --
puesto radiactivo a administrar, o a tratar para obtener
composiciones farmacéuticas. Dado que la cantidad de ra-
30 diactividad que es producida por un compuesto según la in-

12



5 vención depende del número de átomos radiactivos que contiene el compuesto, y del valor de la radiactividad del isótopo empleado (media vida), la cantidad de compuesto activo a administrar o tratar variará para cada compuesto individual, según la radiactividad específica del compuesto. En general, una dosis de 0,1 a 50 mg de compuesto activo dará los resultados deseados.

10 Por las investigaciones que condujeron a la presente invención, se ha hallado que, después de la administración de una composición según la invención al hombre o animales, los compuestos activos presentes en la composición son absorbidos cuantitativamente en el cuerpo, o un cierto tanto por ciento a través del intestino delgado, bajo la influencia de productos de secreción del hígado (actividad emulsiva) y de la enzima lipasa que se origina en el páncreas (saponificación). Además, se ha hallado que los compuestos según la invención son degradados en el cuerpo, según la teoría de Knoop, a derivados de ácido benzoico, si está presente un número par de grupos $-CH_2-$ entre el grupo fenilo y el grupo ácido carboxílico, o a derivados de ácido fenilacético si el número de grupos $-CH_2-$ es impar. La teoría de Knoop implica que, por degradación de ácidos grasos en el cuerpo, cada vez se separan dos átomos de carbono. Para obtener los productos intermedios de degradación, Knoop usó ácidos grasos con un grupo omega-fenilo, concretamente ácido fenilcaprónico y ácido fenilvalérico. Los productos finales de la degradación (ácido benzoico y ácido fenílico) se copulan en el hígado con glicina, formando fenilacetalglicina y ácido hipúrico, que son luego secretados con la orina.

15

20

25

30



Los solicitantes han hallado que los compuestos según la invención, después de degradarse en el cuerpo -- hasta los derivados de ácido benzoico y derivados de ácido fenilacético antes mencionados, (pierden análogamente su toxicidad) en el hígado, por copulación con glicina, y luego son secretados con la orina. Se ha hallado, por ejemplo, que una cierta cantidad de ácido feniloctilcarboxílico-1 tritiado en 8, administrado a personas sanas, sale en la orina, en cantidad de sustancialmente al 100%, en forma de ácido hipúrico radiactivo.

El tanto por ciento de compuesto activo que, por administración de una composición según la invención, es absorbido en el cuerpo por el intestino delgado, se determina midiendo la cantidad de radiactividad de las fracciones de orina recogidas, y expresándolo como tanto por ciento respecto a la cantidad total de radiactividad administrada.

Para establecer la correlación entre la absorción de un compuesto según la invención y la de una grasa, se administró una cantidad de grasa, determinada exactamente, a un (sujeto de ensayo), y se investigó por examen de heces que parte de ella sale con las heces. Se supone que la parte restante ha sido absorbida en el cuerpo. La comparación de los resultados de este experimento con los de un experimento de absorción efectuado con compuestos según la invención, demostró que algunos compuestos según la invención, por ejemplo el ácido feniloctilcarboxílico-1 tritiado en 8, son absorbidos en el cuerpo en igual tanto por ciento que una grasa administrada, a través del intestino delgado. Se halló que otros com--



puestos, por ejemplo el ácido 8-(p-hidroxim,m-diyodofenil)-octanocarboxílico-1, eran absorbidos por el cuerpo en menor tanto por ciento, en comparación con la grasa administrada. De todas formas, el último grupo de compuestos mencionados es adecuado para establecer las alteraciones de absorción de grasas, dado que las diferencias de absorción de grasas se expresan como diferencias de absorción de dichos compuestos según la invención. Para llegar en este caso a un buen juicio sobre las alteraciones de la absorción de grasas, se han de preparar gráficos de correlación en los que, por ejemplo, se represente el tanto por ciento de radioactividad secretada con la orina frente al valor de la alteración de la absorción de grasas. Los resultados obtenidos en un experimento se deben interpretar por referencia a estos gráficos. Además, se advierte que los experimentos con ratas han demostrado que el producto radiactivo de degradación de un compuesto según la invención no es almacenado en el cuerpo, sino que es excretado cuantitativamente, o de forma sustancialmente cuantitativa, con las heces y/o la orina.

Para que la invención se pueda llevar a efecto, fácilmente, se describirá ahora en más detalle, con referencia a los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Deteminación de alteraciones de la absorción de grasas, usando ácido feniloctanocarboxílico-1 tritiado en 8

5 mg (40 μ Ci) de ácido feniloctanocarboxílico-



12 MA

1, tritiado en 8, disueltos en aceite de cacahuete, o como sal sódica en agua, fueron administrados a personas de ensayo sanas y a pacientes que padecían de esteatorrea. - Se midió el volumen de la orina obtenida a ciertos instantes después de la administración. Luego se midieron con pipeta 0,5 ml de la misma, y se determinó la radiación en un líquido de recuento de Mead y Stiglitz, primero sin y luego con un patrón interno, mediante el Tri-Carb. Por cristalización hasta actividad específica constante, se determinaron los metabolitos que fueron secretados con la orina. Se extrajeron las grasas fecales de homogeneizados de heces (aproximadamente 3 g), tras acidificación de los homogeneizados con HCl concentrado (0,1 ml por g de homogeneizado), añadiendo 5 veces su volumen de metanol. Después de centrifugar, el residuo fué lavado dos veces con el mismo volumen de metanol. Los extractos en metanol combinados fueron evaporados hasta aproximadamente 8 ml, bajo presión reducida. Luego se añadieron 15 ml de agua, tras lo cual esta solución fué agitada tres veces con 20 ml de tolueno. Los colorantes extraídos con tolueno fueron eliminados haciendo pasar los extractos en tolueno, combinados, a través de una columna de gel de sílice, y recuperándolos luego cuantitativamente por lavado de la columna con tolueno. El extracto purificado en tolueno fué evaporado bajo presión reducida, y una parte del residuo fué contada en líquido de centelleo tolueno-POPOP-PPO.

Se ha hallado que la cantidad de radiactividad administrada por vía oral, independientemente de las formulaciones usadas, es excretada rápidamente, sustancial-

12 MA



mente en el 100 %, con la orina, por las personas sanas.--
En los pacientes bajo examen, la cantidad excretada de --
radiactividad en la orina, tras administración oral de la
misma dosis, es menor que en las personas sanas. Por ex-
,5 perimentos en el equilibrio, se ha hallado que la diferen-
cia entre la cantidad de radiactividad administrada y la
cantidad de radiactividad en la orina, expresada como tan-
to por ciento de la cantidad de radiactividad administra-
da, corresponde al tanto por ciento de grasas no absorbi-
10 da por el cuerpo. Una determinación de radiactividad en
las heces demostró, además, que en el cuerpo no se almace-
na ningún producto radiactivo de degradación, dado que la
suma de las cantidades de radiactividad halladas en las -
heces y en la orina es igual a la cantidad administrada.

15

EJEMPLO 2

Identificación de metabolitos de ácidos feniloc
tanocarboxílico-1 tritiado en 8, en la -
orina

20

Se investigó si la actividad de ^3H que es excre-
tada con la orina, después de una administración oral de
ácido feniloctanocarboxílico-1 tritiado en 8, estaba copu-
lada con el ácido hipúrico.

25

Con este fin se disolvieron 2,250 g de ácido hi-
púrico, en forma de sal sódica, en una cantidad de orina
que contenía una actividad de ^3H igual a $9,9 \times 10^6$ dpm. -
Si toda la actividad de ^3H se origina en el ácido hipúri-
co, la actividad específica ha de ser $4,40 \times 10^6$ dpm/g --
30 de ácido hipúrico. Se determinó la actividad específica



del precipitado que se obtuvo tras disolver 30 g de NaCl por 100 ml de orina, así como la de los cristales que se obtuvieron tras cristalizar el precipitado con etanol, y la de los cristales que se obtuvieron tras cristalizar con agua los cristales obtenidos con etanol. Por los resultados se vió que sustancialmente toda la radiactividad presente en la orina estaba copulada con el ácido hipúrico.

EJEMPLO 3

Determinación de alteraciones de la absorción de grasas usando ácido feniltetradecanocarboxílico-1 tritiado en 8

Se disolvió 1 mg (15μ Ci) de ácido feniltetradecanocarboxílico tritiado en 8, en alcohol, y una vez mezclado con un alimento fué administrado a personas sanas y a pacientes que padecían de esteatorrea. Se midió el volumen de la orina obtenida a ciertos instantes tras la administración. Se midió con pipeta 0,5 ml de ella, y se examinó de la misma forma descrita en el ejemplo 1. Se halló que la cantidad de radiactividad administrada por via oral fué secretada rápidamente con la orina, y en un 70 %, por las personas sanas. En los pacientes que padecían de esteatorrea se halló una cantidad de radiactividad secretada con la orina que variaba entre 25 y 50 % de la cantidad administrada de composición radiactiva, dependiendo de la importancia de la alteración y dependiendo ligeramente de la edad del paciente.

12



EJEMPLO 4

Acido 7-p-metoxibenzoilheptanocarboxílico-1

Se añadieron 53 g de $AlCl_3$ seco, con agitación, bajo condiciones anhidras, a 23 g de anisol en 100 ml de tetracloroetano, a una temperatura de -5 a 0° C. Se añadieron luego 47 g de éster monometílico del ácido acelaico, en 100 ml de tetracloroetano, a una temperatura de -5 a 0° C. La mezcla de reacción fué agitada a una temperatura de -5 a 0° C, durante 3 a 4 horas, después fué calentada lentamente hasta la temperatura ambiente, y luego fué vertida en agua de hielo. El exceso de anisol y de tetracloroetano fué eliminado por destilación con vapor de agua, y el éster fué extraído del agua con 3 x 200 ml de éter. Después de secar los extractos etéreos sobre Na_2SO_4 , el éter fué evaporado y el éster saponificado por tratamiento a reflujo en 150 ml de solución etanólica de hidróxido sódico al 10 %. La mezcla de saponificación se llevó a un volumen doble con agua, y el alcohol fué separado por destilación. Después se neutralizó la solución con HCl, se trató con "Norit", se filtró y se acidificó. Después de enfriar, el ácido 7-p-metoxibenzoilheptanocarboxílico-1 precipitado fué separado por filtración. Rendimiento, 40,1 g; punto de fusión de 83 a 86°C.

EJEMPLO 5

Acido 8-p-metoxifeniloctanocarboxílico-1

Se mezclaron y trataron a reflujo durante 1 hora 35 g de ácido 7-p-metoxibenzoilheptanocarboxílico-1,



12,5 ml de hidrato de hidracina al 90 %, 23,9 g de KOH y 130 ml de dietilenglicol. Después se separó por destilación el exceso de hidrato de hidracina y agua, y se calentó la mezcla de reacción a 200° C durante 2 horas. Después de enfriar, se volvió a añadir hidrato de hidracina (10 ml), se volvió a tratar a reflujo durante 1 hora, y después de destilar el exceso de hidrato de hidracina y agua se volvió a calentar a 200° C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fué vertida en HCl diluído. Se separa el ácido 8-p-metoxifeniloctanocarboxílico-1.

Rendimiento de producto crudo, 28,3 g (86 %); punto de fusión de 50 a 53°C.

15

EJEMPLO 6

Acido 8-p-hidroxifeniloctanocarboxílico-1

Se trataron a reflujo durante 4 horas 25 g de ácido 8-p-metoxifeniloctanocarboxílico-1 (crudo) con 75 ml de HI (densidad relativa 1,7). Tras añadir 50 ml de agua, el CH₃I formado fué separado por destilación. Después se vertió el residuo de destilación en un volumen de agua cuatro veces mayor, y el precipitado de ácido 8-p-hidroxifeniloctanocarboxílico-1 formado fué separado por filtración y tratado de manera normal.

Rendimiento, 23 g (96 %); punto de fusión de 98 a 103°C.

30

EJEMPLO 7



Acido 8-(p-hidroxi-m,m-diiodo)-feniloctanocar-
boxílico-1

5 Se disolvieron 2 g de ácido 8-p-hidroxifeniloc
tanocarboxílico en un medio tamponizado que consistía en
1,3 g de NaOH, 9,9 g de ácido bórico y 270 ml de gua. Se
añadió a esta solución, a temperatura ambiente, una solu-
ción radiactiva (1 mCi ¹²⁵I ó 10 mCi ¹³¹I) consistente -
en 4,13 g de I₂ y 2,7 g de KI, en agua. Después de dejar
10 reposar durante un corto tiempo, la mezcla de reacción --
fué acidificada y el ácido 8-(p-hidroxi-m,m-diiodo)-fenil
octanocarboxílico-1 precipitado se separó por filtración,
se lavó, se secó y se recristalizó con benceno-éter de pe
tróleo.

15 Rendimiento de producto crudo, 3,6 g; punto de
fusión de 85 a 87°C.

EJEMPLO 8

Acido 8-(p-metoxi-m,m-diiodo)-feniloctano-
carboxílico-1

20 Se disolvieron 3,5 g de ácido 8-(p-hidroxi-m,m-
diiodo)-feniloctanocarboxílico-1 en 150 ml de metanol, se
calentó la solución, y se añadieron a la solución 5 ml de
25 sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se mantuvo --
alcalina por adición de una solución de KOH en agua, tras
lo cual se añadieron otros 2 ml de sulfato de dimetilo. -
Después de la segunda adición, la mezcla de reacción te-
nía reacción ácida, y se añadieron 50 ml de agua a la mez
30 cla. El metanol fué separado por destilación, y el ácido



12

8-(p-metoxi-m,m-diyodo)-feniloctanocarboxílico-1 precipitado fué cristalizado con metanol-agua.

Rendimiento, 3,1 g (84 %); punto de fusión de 37 a 39°C.

5

EJEMPLO 9

Acido 8-³H-feniloctanocarboxílico-1

Se añadieron 12,0 g de AlCl₃ anhidro a una solución de 3,96 g de benceno tritiado en 22 ml de tetracloroetano. Se añadió gota a gota una solución de 9,90 g de éster metílico del ácido 7-(clorofornil)-1-heptanocarboxílico en 15 ml de tetracloroetano, con agitación y enfriado con hielo. La mezcla de reacción resultante se calienta lentamente a 90° C, y se agita a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción es descompuesta por adición gota a gota de 30 ml de ácido clorhídrico al 10 %.

10

15

20

25

30

Se separa la capa de tetracloroetano, y la capa acuosa se somete a extracción con benceno. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El éster resultante se saponifica disolviéndolo en 30 ml de etanol, y añadiéndolo a una solución de 3,3 g de NaOH en 19 ml de agua. Después de calentar en un baño de vapor de agua durante 30 min, se enfría la solución, separándose por cristalización la sal sódica del ácido 7-³H-benzoílhéptanocarboxílico. Tras aplicar succión y lavar con etanol al 70 %, la sal sódica resultante se disuelve en 50 ml de agua. Se filtra esta solución y se acidifica el filtrado, precipitando el áci-



do 7-³H-benzoílheptanocarboxílico-1; punto de fusión de 78 a 79° C. Se mezclaron y trataron a reflujo durante 2 horas 20 ml de dietilenglicol, 8,5 ml de hidrato de hidracina al 80 %, 5,6 g de KOH y 5,5 g de ácido 7-³H-benzoílheptanocarboxílico-1. El exceso de hidrato de hidracina y el agua formada fueron separados por destilación, hasta que la mezcla de reacción llegó a una temperatura de 220° C. La mezcla fué calentada a esta temperatura durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fué disuelta en 200 ml de agua, y esta solución fué acidificada con ácido clorhídrico. El aceite precipitado fué sometido a extracción con éter, el extracto etéreo fué lavado con agua, secado sobre Na₂SO₄, y luego evaporado. El residuo fué destilado bajo vacío. Rendimiento, 4,79 g de ácido 8-³H-feniloctanocarboxílico-1; punto de ebullición, 160° C a 0,2 mm; punto de fusión de 35 a 37°C.

EJEMPLO 10

Acido fenilbutanocarboxílico-1 tritiado en 4

Una solución de 3 g de bromobenceno tritiado, en 10 ml de éter absoluto, fué añadida con agitación a 0,45 g de virutas de Mg en 2 ml de éter absoluto, y la mezcla resultante fué agitada durante algún tiempo. Después se añadió gota a gota una solución de 1,7 g de ciclo pentanona en 15 ml de éter absoluto, y la solución fué agitada de nuevo. Después se descompuso la mezcla por adición de 15 ml de HCl 1 N. Rendimiento, 2,72 g de 1-fenilciclopentanol (83 %); punto de ebullición, 121° C/6 mm.



Se oxidaron 2,72 g de 1-fenilciclopentanol disueltos en 100 ml de ácido acético glacial, por adición de CrO_3 . La temperatura de reacción se mantuvo a 30°C , y una vez completada la reacción se vertió la mezcla de reacción en aproximadamente 300 ml de agua. La mezcla de reacción fué sometida cinco veces a extracción con un total de 300 ml de éter, y los extractos etéreos combinados se lavaron con agua, hasta que el color fué brillante. Después se evaporó el éter bajo vacío, y el residuo fué vertido en 300 ml de agua, precipitando ácido benzoilbutírico. Rendimiento, 1,5 g (43,4 %); punto de fusión de 124 a 127°C .

Se disolvieron 1,04 g de NaOH pulverizado, en una mezcla de 1,3 ml de hidrato de hidracina al 85 % y 6,5 ml de dietilenglicol. Se añadieron a esta mezcla 1,3 g de ácido benzoilbutírico, y se trató a reflujo la totalidad. Se separó por destilación el agua de la mezcla de reacción, y el residuo se mantuvo a una temperatura de 230°C durante 3 horas.

Después de enfriar, el residuo fué recogido en 10 ml de agua, y luego fué neutralizado con ácido clorhídrico. El aceite separado se hizo cristalino rápidamente, y fué recristalizado con éter. Rendimiento, 530 mg; punto de fusión de $59,5$ a $60,5^\circ \text{C}$.

EJEMPLO 11

Acido fenilpentanocarboxílico-1 tritiado en 5

De la misma forma descrita en el ejemplo 10, se



hicieron reaccionar 0,45 g de Mg, 3 g de bromobenceno tri-
tiado y 2,18 g de ciclohexanona.

Rendimiento, 2,38 g de 1-fenilciclohexanol; -
punto de fusión de 61,5 a 62,5° C.

5 Se disolvieron 2,38 g de fenilciclohexanol en -
90 ml de ácido acético glacial, y se oxidaron a 30° C por
adición de 7,2 g de CrO₃. La mezcla de reacción fué agi-
tada durante 1 hora, vertida en agua, y sometida a extrac-
ción con éter. La solución etérea fué sometida luego a -
10 extracción con NaOH, y el extracto fué acidificado. Ren-
dimiento, 0,85 g de ácido benzoívalérico; punto de fu-
sión de 75,5 a 76,5° C.

Se disolvieron 0,8 g de NaOH en una mezcla de -
5 ml de dietilenglicol y 1 ml de hidrato de hidracina al
15 85 %. Se añadió a la mezcla 1 g de ácido benzoívaleri-
co, y la totalidad fué tratada a reflujo durante 1 hora.
La mezcla de reacción fué destilada a una temperatura de
230° C, y mantenida a esta temperatura durante 3 horas. -
Después de tratar la mezcla de reacción, se obtuvieron --
20 0,8 g de un aceite. El aceite fué destilado bajo vacío.-
Rendimiento, 0,4 g de ácido fenilpentanocarboxílico-1 tri-
tiado en 5; punto de fusión de 9,5 a 11° C.

EJEMPLO 12

25 Acido 14-³H-feniltetradecanocarboxílico-1

Se añadieron gota a gota 4,79 g de ácido 8-³H-
feniloctanocarboxílico-1 a 30 ml de cloruro de tionilo, -
tras lo cual se trató la mezcla a reflujo durante 30 minu-
30 tos. Después de evaporar cloruro de tionilo, con lo que



se eliminaron trazas de cloruro de tionilo con benceno, -
el cloruro de ácido resultante se disolvió en 20 ml de di-
clorometano, y se añadió gota a gota, con agitación, a --
una solución de 3,5 g de morfolinociclohexano-1 y 2,5 g -
5 de trietilamina en 25 ml de diclorometano. La temperatu-
ra se mantuvo a 35° C. A esta temperatura, la mezcla fué
agitada durante otra hora. Al día siguiente se añadieron
10 ml de ácido clorhídrico al 20 %, y la mezcla resultan-
te fué tratada a reflujo durante 3 horas, con agitación.

10 Después, la capa de diclorometano fué separada, lavada --
con agua, secada y evaporada. El residuo resultante fué
destilado bajo vacío. Punto de ebullición de 188 a 192°C
a 0,3 mm.

Se calentaron 3,45 g de 2-(9-³H-fenilnonanoil)-
15 ciclohexanona, en un baño de vapor de agua, durante 15 --
minutos, con una solución de 1,9 g de KOH en 2,4 ml de --
agua. La masa sólida fué disuelta por adición de 60 ml -
de agua. La solución resultante fué acidificada, precipi-
tando el ácido 14-³H-fenil-6-oxotetradecanocarboxílico-1.
20 Después de aplicar succión y lavar con agua, se recrista-
lizó con metanol.

Punto de fusión de 98 a 100°C.

Se mezclaron y trataron a reflujo durante 2 ho-
ras 10 ml de dietilénglicol, 0,7 ml de hidrato de hidraci-
25 na al 80 %, 0,50 g de KOH y 1,24 g de ácido 14-³H-fenil-6-
-oxotetradecanocarboxílico-1. El exceso de hidrato de --
hidracina y el agua formada fueron separados por destila-
ción, hasta que la mezcla de reacción llegó a una tempera-
tura de 220° C. Luego se calentó a 220° C durante 2 ho--
30 ras. Después de enfriar, la mezcla de reacción fué di-



suelta en 50 ml de agua, y esta solución fué acidificada con ácido clorhídrico. El ácido 14-³H-feniltetradecano--carboxílico-1 fué sometido a succión, lavado con agua y -secado. El precipitado fué recristalizado con éter de pe-
5 tróleo. Punto de fusión de 62 a 63# C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 23 de febrero de 1.968, bajo el número - - 68-02651, se acoge a los beneficios del artículo 51 del -vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

- REIVINDICACIONES -

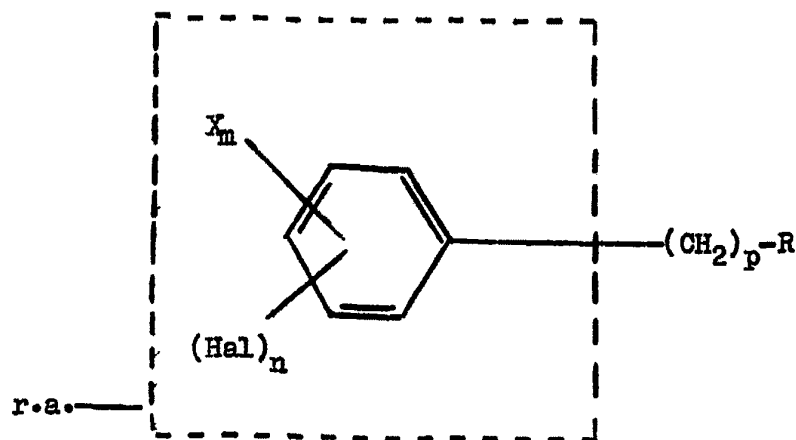
20

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 siguientes:

25

1.- Un método para preparar compuestos radiac-
tivos para la determinación de la absorción de grasas, de
fórmula:

30



10

15

20

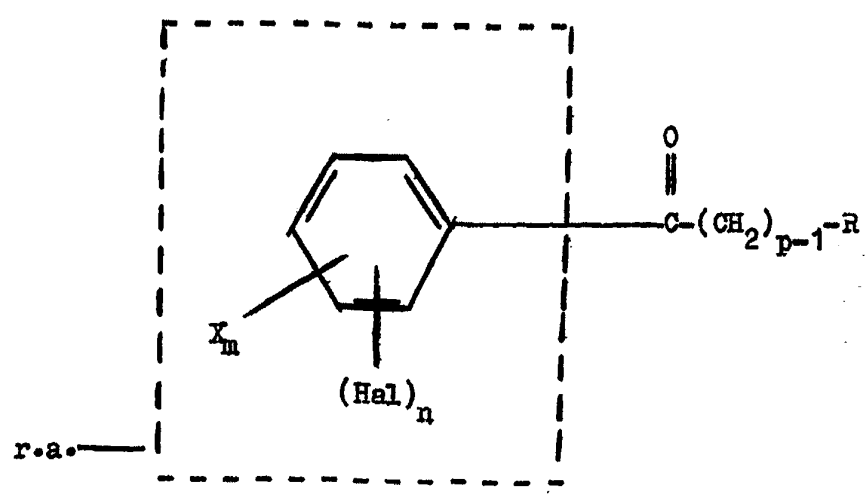
25

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcohol ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo; R es un grupo carboxilo, un grupo $-COOMe$ en el que Me es un átomo de metal, y preferiblemente un átomo de metal alcalino, o un grupo $-COOR'$ en el que R' es un radical hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 0, 1 ó 2; p está comprendido entre 2 y 20 (inclusive); y en la cual fórmula la línea de trazos señalada con r.a. indica que la parte del compuesto encerrada por la línea está marcado por radiactividad; caracterizado dicho método por: (a) convertir un compuesto de fórmula:

30



5

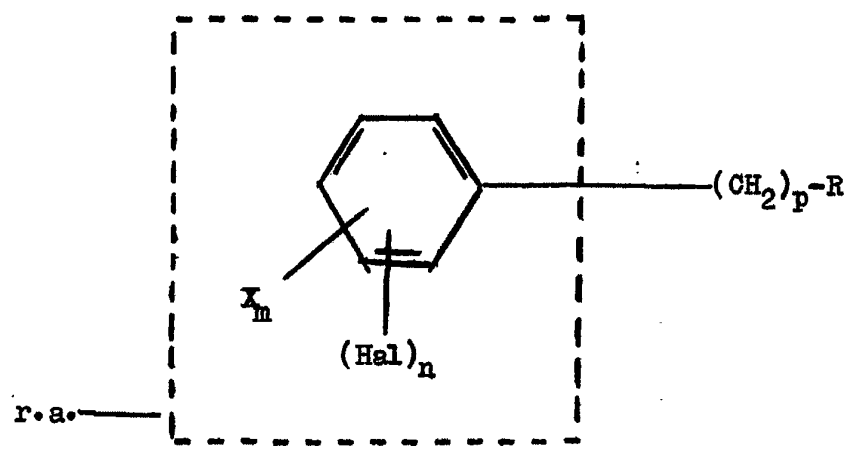


10

en la cual fórmula X es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Hal, R, r.a., m, n y p tienen los mismos significados indicados en la fórmula general I, mediante un agente de reducción adecuado, en un compuesto de fórmula:

15

20



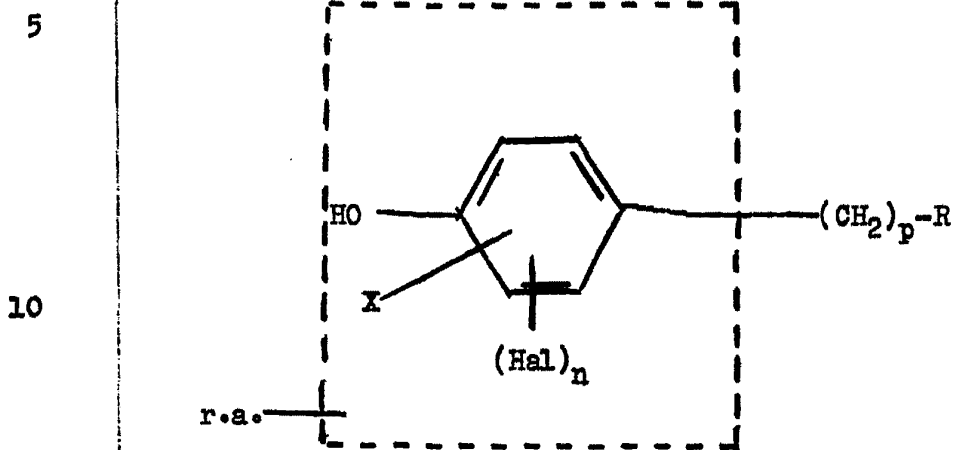
25

30

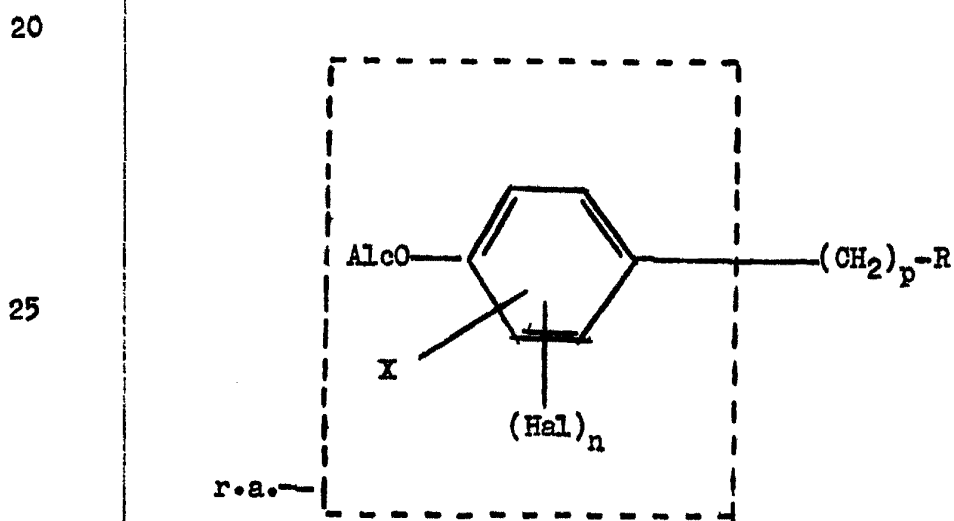
en la que los símbolos X, Hal, R, r.a., m, n y p tienen -



los anteriores significados; (b) someter a una reacción de alcoholación un compuesto de fórmula:



15 en la cual fórmula Hal, R, r.a., n y p tienen los significados indicados para la fórmula I, y X es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

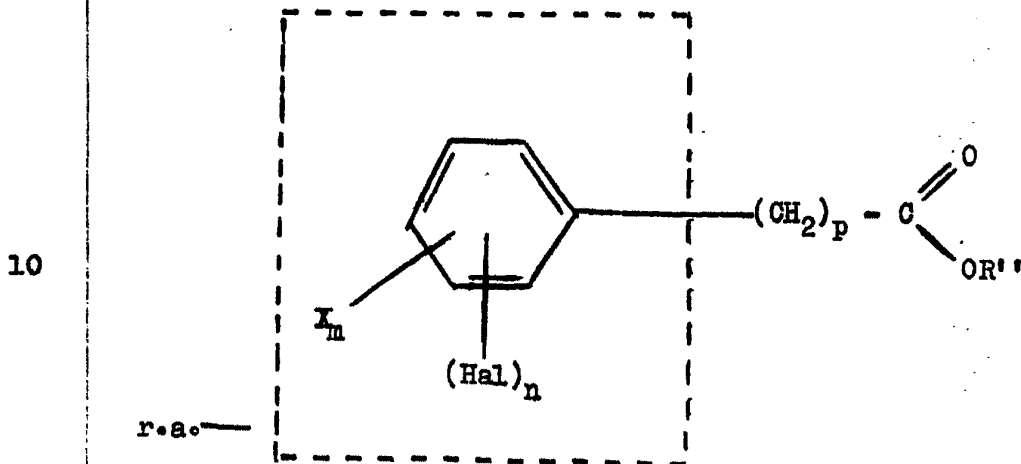


30 en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., n y p tienen los ante



riores significados, y Alc es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; (c) someter a una reacción de hidrólisis un compuesto de fórmula

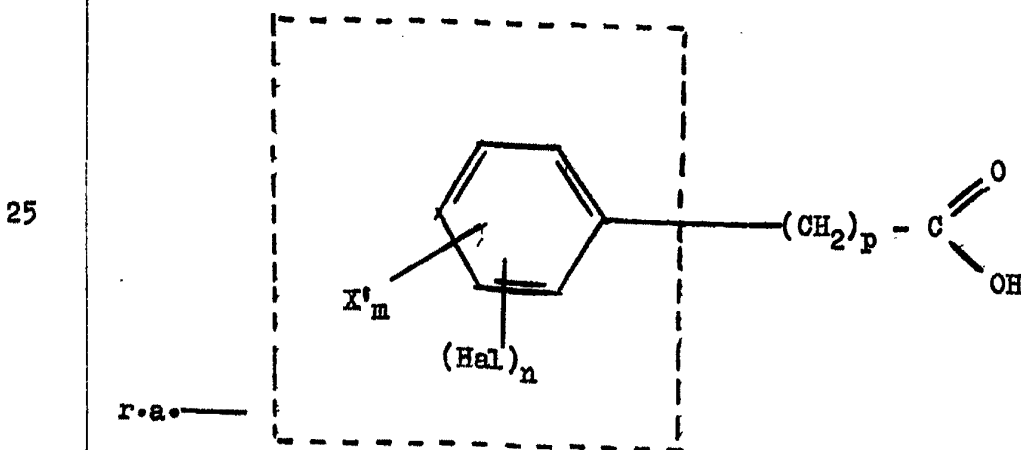
5



15

en la cual fórmula X, Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y R'' es un radical hidrocarburo o un átomo de metal alcalino, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

20



30

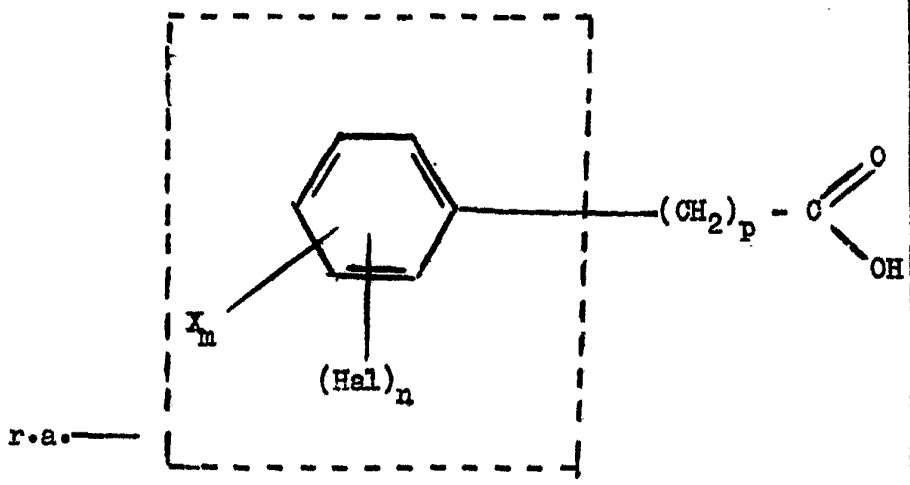


en la cual fórmula Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y R' es un grupo hidroxilo o un grupo alcoholo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; (d) convertir un compuesto de fórmula:

5

10

15

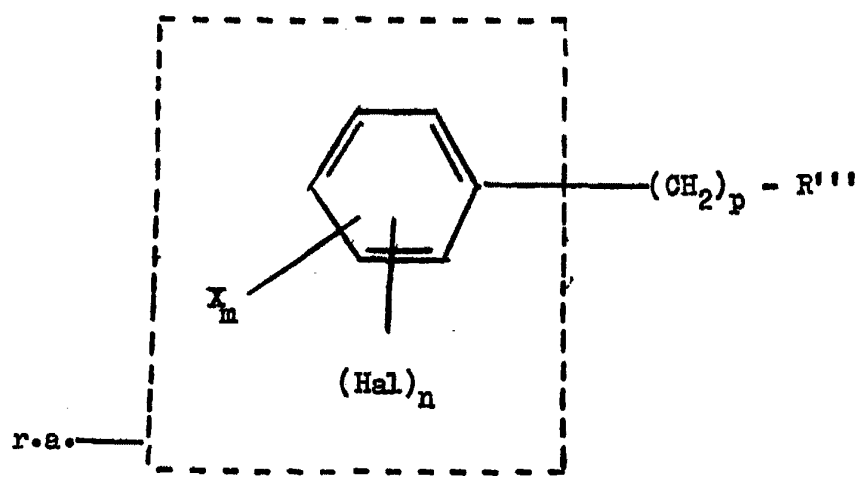


en la cual fórmula Hal, r.a., X, m, n y p tienen los anteriores significados, en el correspondiente éster o sal, - que se pueden representar por la fórmula:

20

25

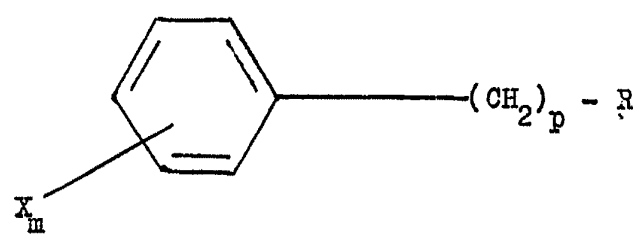
30





5 en la cual fórmula X, Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados, y R''' es un grupo -COOMe en el que Me es un átomo de metal, y preferiblemente un átomo de metal alcalino, o es un grupo -COOR' en el que este último grupo R' es un radical hidrocarburo alifático que puede contener uno o dos grupos hidróxilo; (e) someter a una reacción de halogenación un compuesto de fórmula:

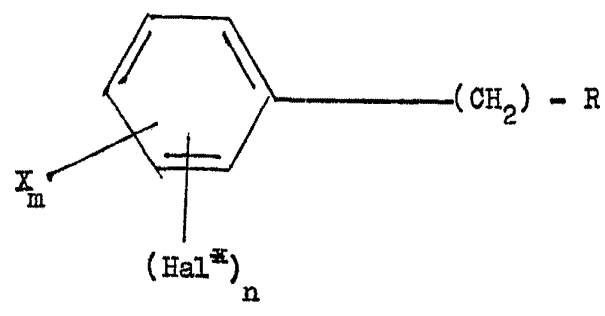
10



15

en la cual fórmula X, R, m y p tienen los anteriores significados, con un halógeno o compuesto de halógeno radiactivos, con lo que se obtienen un compuesto de fórmula:

20



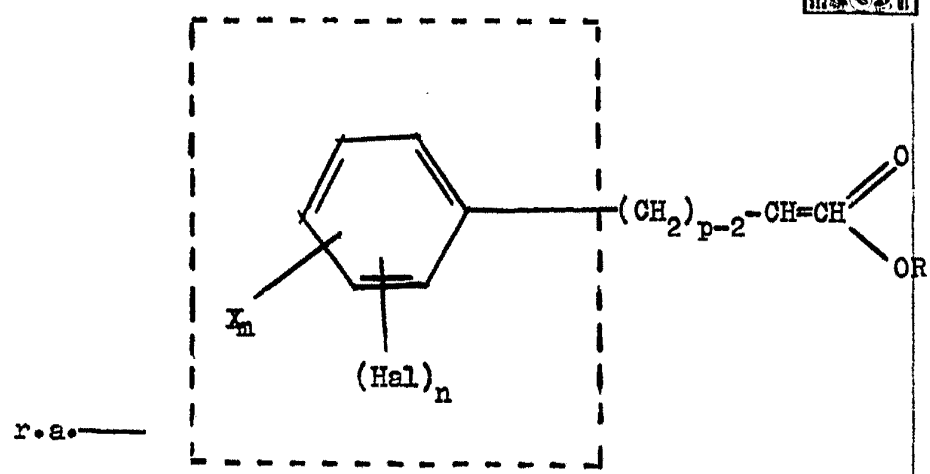
25

en la cual fórmula X, R, y m tienen los anteriores significados, Hal^* representa un átomo de halógeno radiactivo, y n es igual a 1 ó 2; (f) reducir un compuesto de fórmula:

30



5



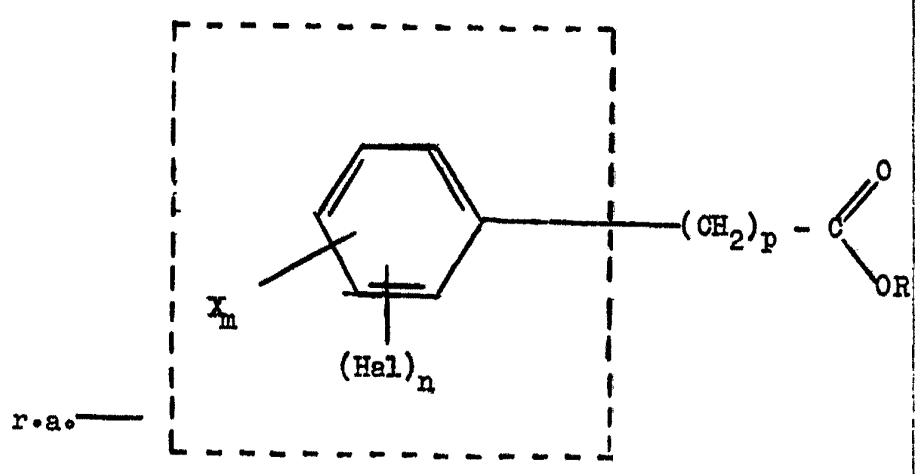
10

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcohol ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, R es un grupo alcohol inferior, r.a. indica que la parte del compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está comprendido entre 2 y 20, obteniendo un compuesto de fórmula:

15

20

25

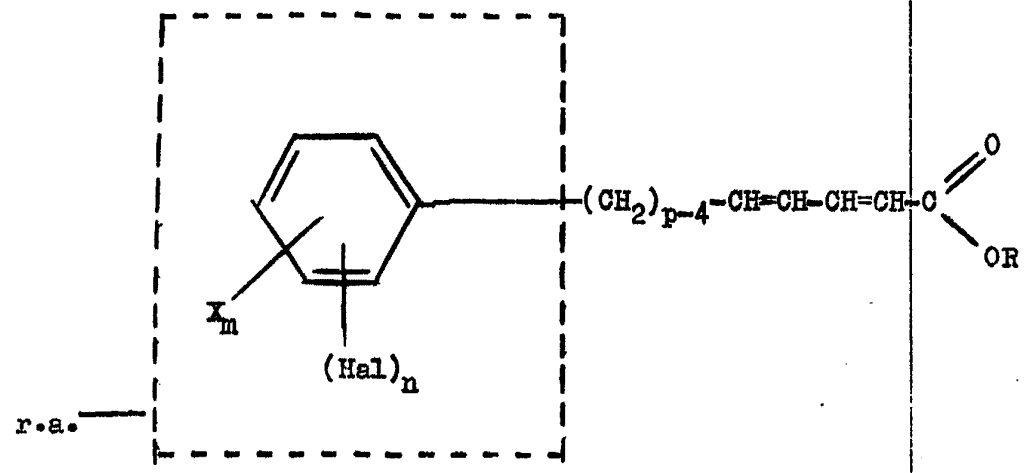


30

en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., m, n y p tienen los -
anteriores significados; (g) reducir un compuesto de fó-
mula:

5

10



15

20

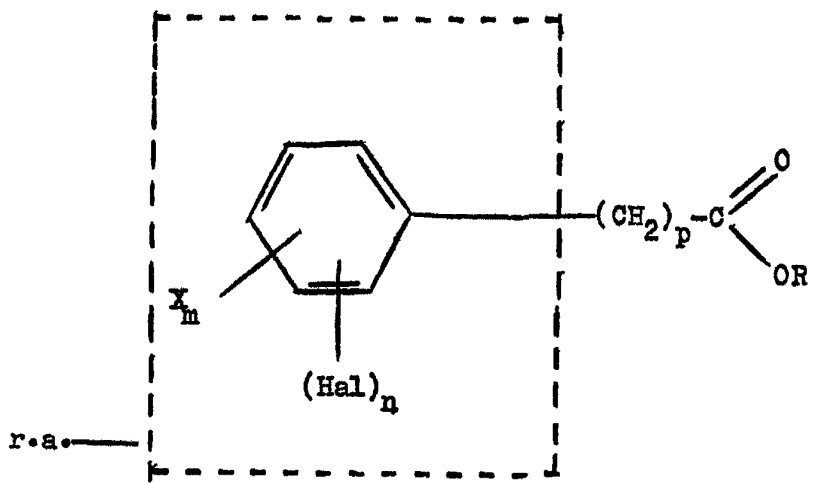
en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alco-
xi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alco-
hilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos
de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo
que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, R es un --
grupo alcoholo inferior, y r.a. indica que la parte del -
compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva,
m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está com-
prendido entre 4 y 20, obteniendo un compuesto de fórmu-
la:

25

30



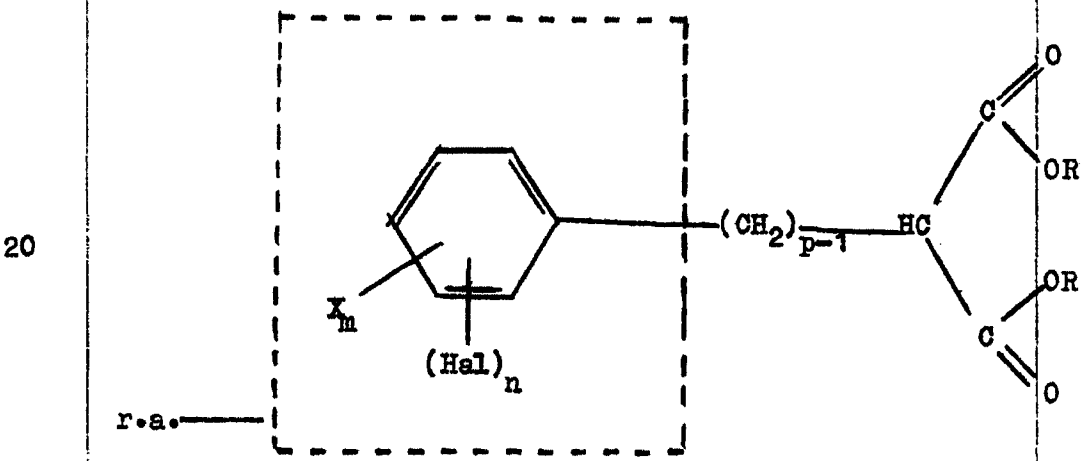
5



10

en la cual fórmula X, Hal, r.a., \underline{m} , \underline{n} y \underline{p} tienen los anteriores significados; (h) saponificar con hidróxido alcalino un compuesto de fórmula:

15



20

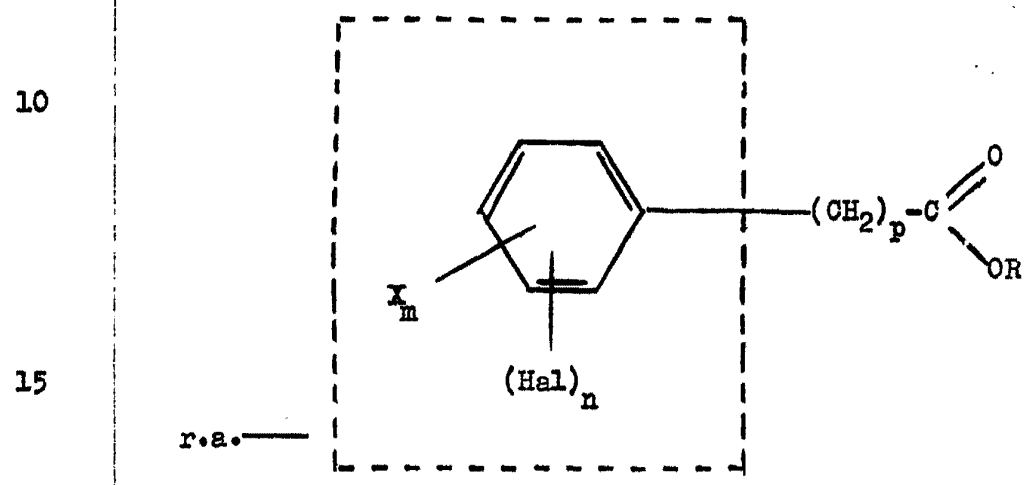
25

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo

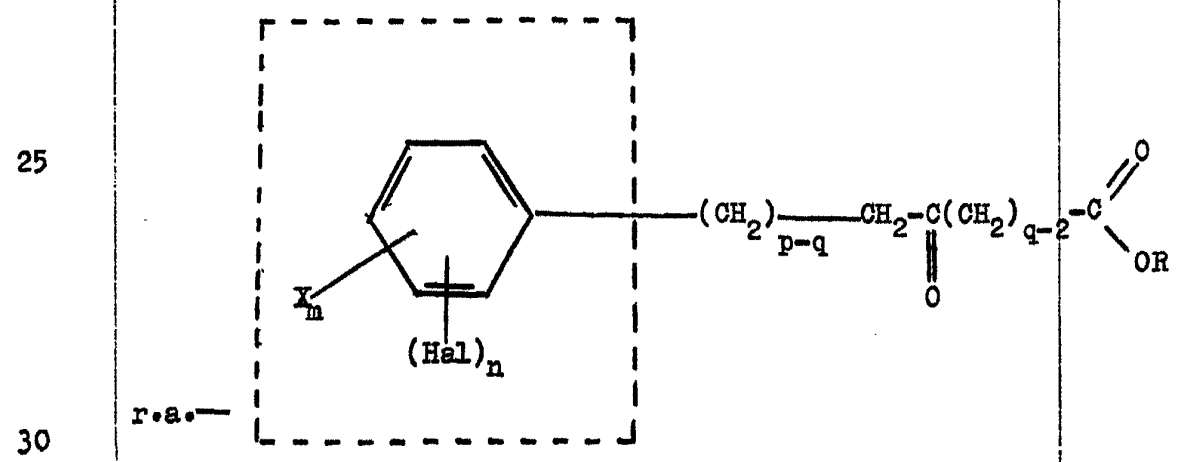
30



que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, R es un grupo alcohilo inferior, y r.a. indica que la parte del compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está comprendido entre 2 y 20, con lo que se obtienen un compuesto de fórmula:



en la cual fórmula X, Hal, R, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados; (i) reducir un compuesto de fórmula:

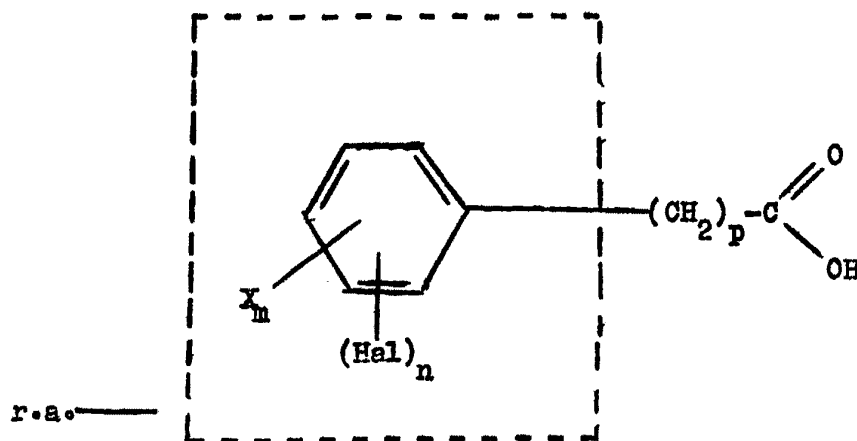




en la cual fórmula X es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, r.a. indica que la parte del compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, \underline{m} es igual a 0 ó 1, \underline{n} es igual a 0, 1 ó 2, \underline{p} es igual a 3 ó 4, y \underline{p} está comprendido entre 3 y 20, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

10

15



20

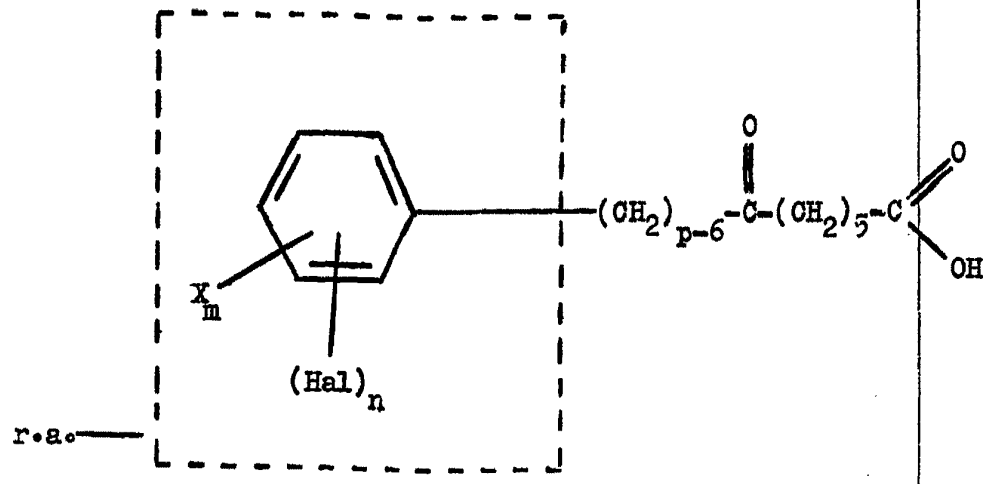
en la cual fórmula X, Hal, r.a., \underline{m} , \underline{n} y \underline{p} tienen los anteriores significados; (k) reducir un compuesto de fórmula:

25

30



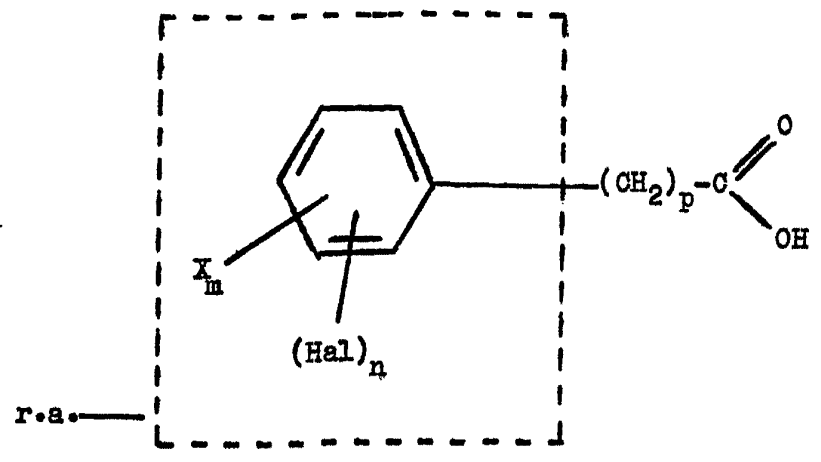
5
10



en la cual fórmula X es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alcoholo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, r.a. indica que la parte del compuesto encerrada por la línea de trazos es radiactiva, m es igual a 0, ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2, y p está comprendido entre 6 y 20, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

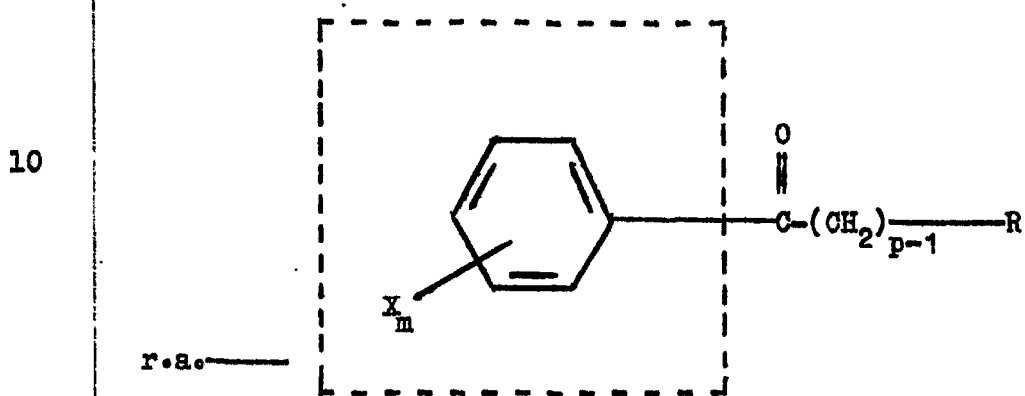
20

25
30

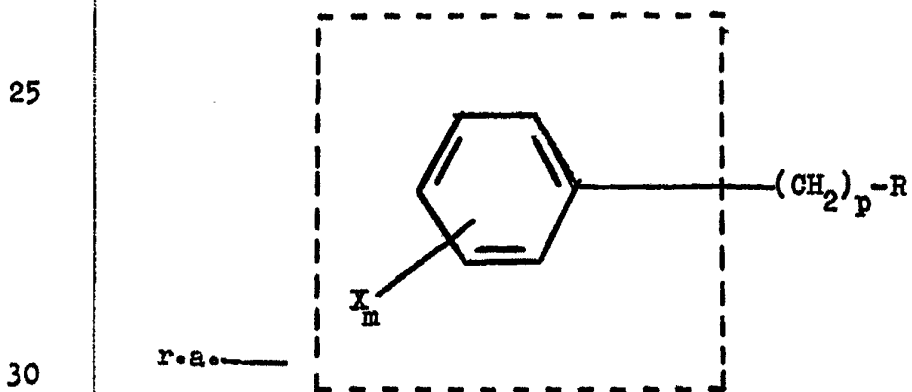


en la cual fórmula X, Hal, r.a., m, n y p tienen los anteriores significados.

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por reducir con hidrazina, en medio alcalino, un compuesto de fórmula:



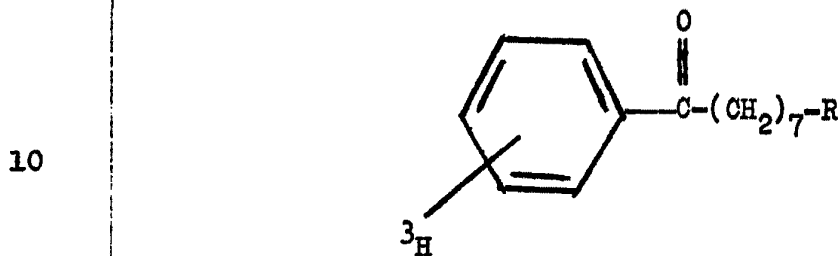
en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo o un grupo metoxi, R es un grupo carboxilo o el grupo -COOCH₃, m es igual a 0 ó 1, p está comprendido entre 4 y 12, y r.a. indica que la parte del compuesto encerrada por la línea de trazos está marcada por radiactividad, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:





en la cual fórmula X, R, r.a., m y p tienen los anteriores significados.

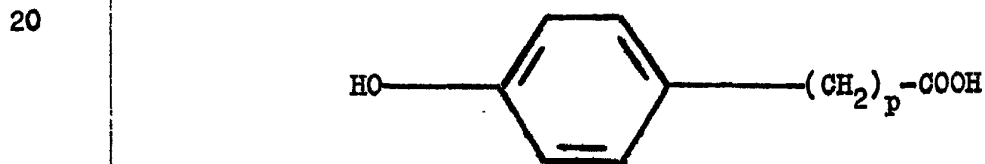
3.- Un método según la reivindicación 2, caracterizado por reducir con hidrazina, en medio alcalino, un compuesto de fórmula:



15

en la cual fórmula R es un grupo carboxilo o el grupo $-\text{COOCH}_3$, y ^3H indica que el núcleo fenilo está marcado con tritio.

4.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por tratar un compuesto de fórmula:

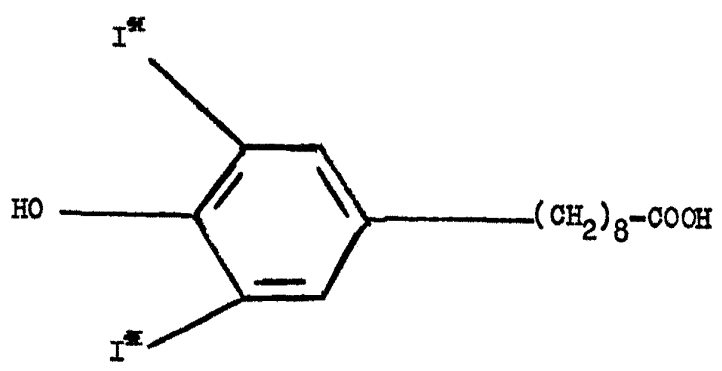


25

con una solución de KI-I_2^{R} , donde I_2^{R} significa yodo radiactivo, en un tampón de NaOH -ácido bórico, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

30

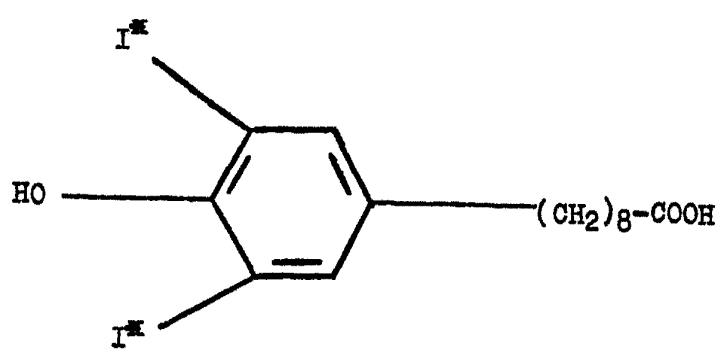
5



10

5.- Un método según la reivindicación 1, ca-
racterizado por tratar con sulfato de dimetilo un compues-
to de fórmula

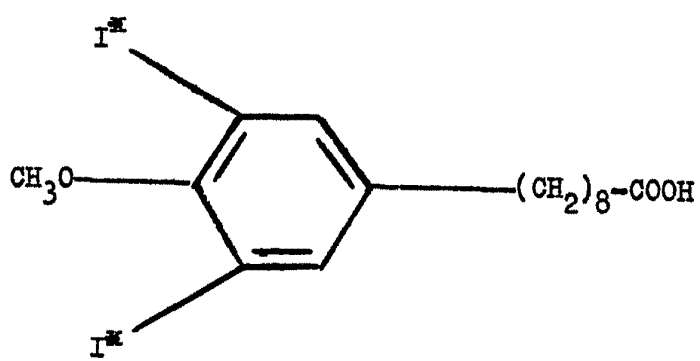
15



20

en la cual fórmula I¹³¹ es un isótopo radiactivo de yodo, -
con lo que se obtiene un compuesto de fórmula:

25

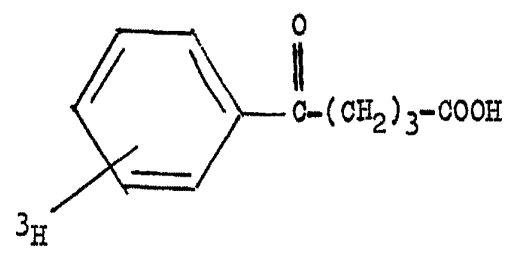


30



6.- Un método según la reivindicación 2, ca-
racterizado porque un compuesto de la fórmula:

5



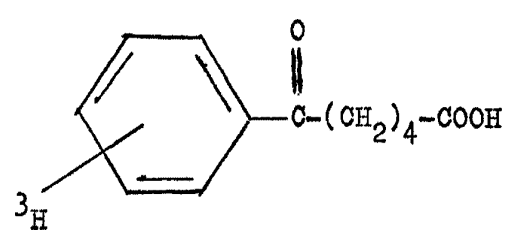
10

en la cual ³H significa que el núcleo fenilo está labili-
zado con tritio, es reducido con hidrazina en un medio al-
calino para producir ácido 1-fenil-butano-carboxílico sus-
tituído por tritio en el carbono 4.

15

7.- Un método según la reivindicación 2, ca-
racterizado porque un compuesto de fórmula:

20



25

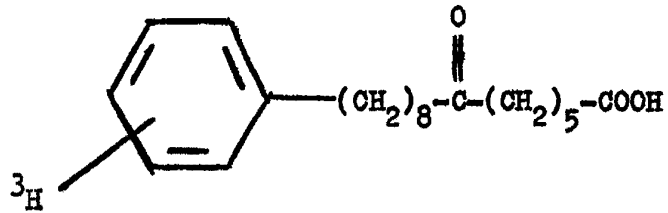
en la cual ³H significa que el núcleo fenilo está labili-
zado con tritio, es reducido con hidrazina en un medio al-
calino para producir ácido 1-fenil-pentano-carboxílico --
sustituído por tritio en el carbono 5.

30

8.- Un método según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque un compuesto de fórmula:



5



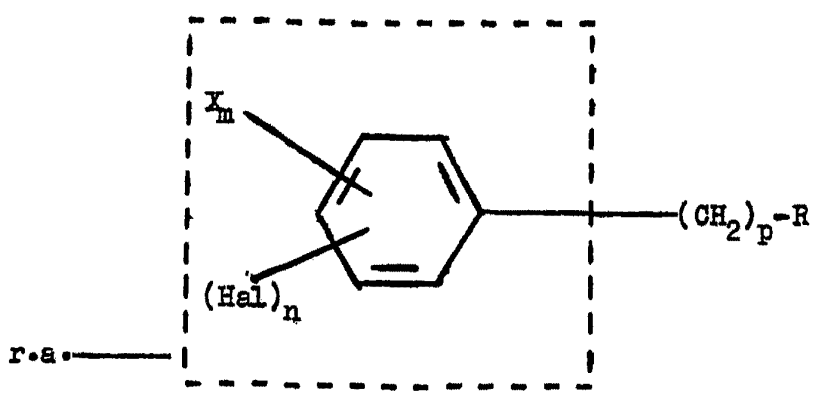
10

en la cual ³H significa que el núcleo fenilo está labili-
 zado con tritio, es reducido con hidrazina en un medio al-
 calino para producir ácido 1-fenil-tetradecano-carboxíli-
 co sustituido por tritio en el carbono 14.

15

9.- Un método para preparar composiciones far-
 macéuticas a base de compuestos radiactivos obtenidos por
 el procedimiento de las reivindicaciones precedentes, ca-
 racterizado porque un compuesto de fórmula:

20



25

30

en la cual fórmula X es un grupo hidroxilo, un grupo alco-
 xi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alco-
 hilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 átomos



de carbono, Hal es un átomo de halógeno elegido del grupo que consta de un átomo de cloro, bromo y yodo, R es un -- grupo carboxilo, un grupo -COOMe en el que Me es un átomo de metal, y preferiblemente un átomo de metal alcalino, -
 5 o un grupo -COOR' en el que R' es un radical hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, m es igual a 0 ó 1, n es igual a 0, 1 ó 2; p - está comprendido entre 2 y 20 (inclusive), y en la cual -
 10 fórmula la línea de trazos señalada con r.a. indica que - la parte del compuesto encerrada por la línea está marca- da por radiactividad, es mezclado con un vehículo inerte sólido o líquido, si se desea añadiendo sustancias tenso- activas, lubricantes, agentes aglutinantes, estabilizado- res, sustancias para dar sabor, y sustancias similares.

15 10.- Método para determinar la absorción de - grasas, o ácidos grasos en un mamífero, comprendiendo di- cho método administrar por vía oral a dicho mamífero una cantidad medida de un compuesto radiactivo obtenido según el procedimiento de la reivindicación 1.

20 11.- Un método para preparar compuestos ra-- diactivos para la determinación de la absorción de gra-- sas.

25

30



5

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

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

5

Madrid, 1969

F.A.

10

15

20

25

30