

365518⁻³



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>H</u>

PATENTE DE INVENCION

Case 60-6137/II

37/HA

Memoria Descriptiva

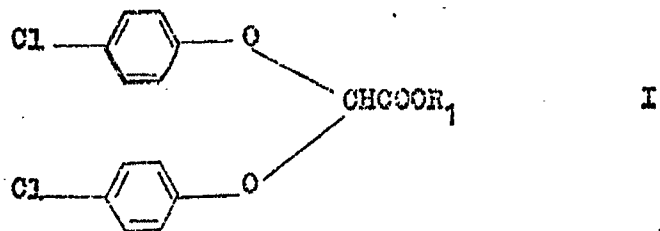
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL
ACIDO ACETICO.

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

-O-O-O-O-O-O-C-

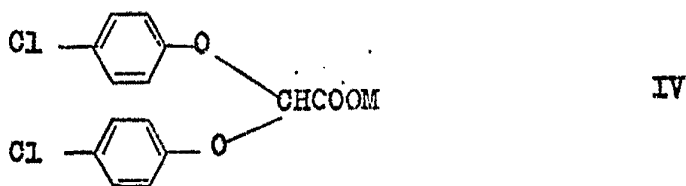
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados del ácido acético, de fórmula I,





en la que R₁ significa un radical cianometilo o un radical di-(carbalcoxi)metilo en el que los substituyentes alcoxi contienen 1 a 4 átomos de carbono.

5 La invención proporciona un método para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula IV,



en la que M significa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, con un compuesto de fórmula V,



en la que X tiene el significado arriba indicado, y

- o Y significa un átomo de hidrógeno y
 - Z significa un radical ciano,
 - o Y y Z significan cada una un radical -COOR₂, en el que R₂ significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 20

25 El método se efectúa ventajosamente a una temperatura de 50° a 150°C, preferentemente a la temperatura de reflujo, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano o acetato etílico, y cuando el compuesto de fórmula IV es un ácido, en presencia de una amina terciaria, por ejemplo piridina, tri-isobutilamina o, preferentemente, trietilamina,

30 como aceptor de haluro de hidrógeno. La reacción se efectúa



preferentemente en acetato etílico a la temperatura de refluxo. Cuando el compuesto de fórmula IV es una sal, ésta es preferentemente una sal sódica o potásica.

5 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales.

Los materiales iniciales de fórmulas IV y V son compuestos conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida.

10 Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica, particularmente una actividad hipocolesterémica, y su uso está indicado como agentes hipocolesterémicos /hipolipémicos.

15 Una dosificación adecuada indicada para la mayoría de los mamíferos es de aproximadamente 0,25 gramos hasta aproximadamente 2 gramos en dosis divididas de aproximadamente 62,5 miligramos hasta aproximadamente 1000 miligramos 2 a 4 veces por día.

20 Los compuestos pueden usarse para aplicación oral, si se desea en mezclas con soportes farmacéuticos convencionales y/u otros adyuvantes, por ejemplo en la forma de tabletas, elixires, suspensiones o soluciones, por ejemplo en la forma de una tableta con la composición siguiente: 1 a 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 a 10 % de almidón, 2 a 10 % de talco, 0,25 a 1 % de estearato de
25 magnesio, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

30 Una formulación representativa es una tableta (preparada mediante las técnicas de preparación de tabletas normales) conteniendo:



Compuesto de fórmula I, por ejemplo

	éster dicarbetoimetílico del ácido	50	partes por peso
	bis-(p-clorofenoxi)acético		
	tragacanto	2	" " "
5	lactosa	39,5	" " "
	almidón de maíz	5	" " "
	talco	3	" " "
	estearato de magnesio	0,5	" " "

10 Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente el invento.

EJEMPLO 1: Ester cianometílico de ácido bis-(p-clorofenoxi) acético.

15 Una mezcla de 50 g (0,16 moléculas-gramo) de ácido bis-(p-clorofenoxi)acético, 24,2 g de trietilamina, 18,1 g (0,24 moléculas-gramo) de cloroacetónitrilo y 240 cc de acetato etílico se hierve al reflujo en un baño de vapor durante 24 horas, luego se filtra y se extrae la solución de acetato etílico una vez con 500 cc de agua y seguidamente dos veces, cada una con 500 cc de ácido clorhídrico 2 normal. A continuación se seca la capa de acetato etílico sobre carbonato sódico, se filtra a través de carbón vegetal y luego se concentra mediante evaporación. El residuo se cristaliza y se recristaliza de éter dietílico/éter de petróleo (1:1) y se lava con éter isopropílico con el fin de
20 obtener éster cianometílico del ácido bis-(p-clorofenoxi) acético con un punto de fusión de 75-76°C.

EJEMPLO 2: Ester dicarbetoimetílico del ácido bis-(o-clorofenoxi)acético.

30 Una mezcla de 50 g (0,16 moléculas-gramo) de ácido



5 bis-(p-clorofenoxi) acético, 24,2 g (0,24 moléculas-gramo)
de trietilamina, 57,3 g (0,24 moléculas-gramo) de dietil-
bromo-malonato y 240 cc de acetato etílico se hierve al re-
flujo en un baño de vapor durante 24 horas, luego se filtra
y se extrae la solución de acetato etílico una vez con 500
cc de agua y a continuación dos veces, cada una con 500 cc
de ácido clorhídrico 2 normal. Luego se seca la capa de ace-
tato etílico sobre carbonato sódico, se filtra a través de
10 carbón vegetal y se concentra mediante evaporación. Se des-
tila el residuo, usando una bomba de mercurio y una tempe-
ratura de baño de aceite de 250°C máximo, para obtener el
éster dicarboetoximetílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)
acético, con un punto de ebullición de 198-228°C / 0,001 -
0,002 mm de Hg.

15

N O T A

20 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to así como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha-
cerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental. También se hace constar
que el invento corresponde a una solicitud de patente presen-
tada en Norteamérica Sr. nº 617.455 de fecha 21 de febrero
de 1.967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que con-
ceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
25 constituye la esencia del referido invento y por lo que se
solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ACE-
TICO, caracterizándose por lo siguiente:

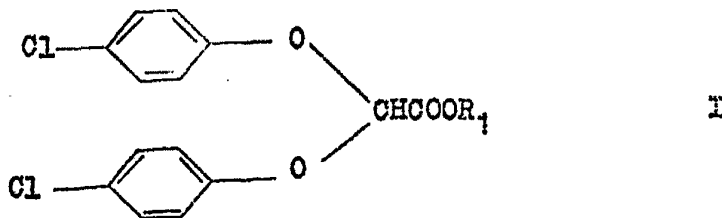
30

1.- Procedimiento para la preparación de derivados



del ácido acético, de fórmula I,

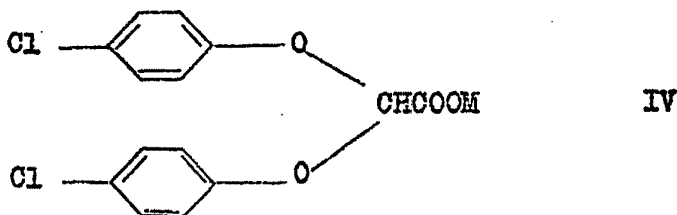
5



10

en la que R₁ significa un radical cianometilo o un radical di-(carbalcoxi)metilo en el que los sustituyentes alcoxi contienen 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV.

15



20

en la que M significa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, con un compuesto de fórmula V,



25

en la que X tiene el significado arriba indicado, y/o Y significa un átomo de hidrógeno y Z significa un radical ciano, o Y y Z significan cada una un radical -COOR₂; en el que R₂ significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

30

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido acético, tal y como queda sustancialmente des-

- 7 - 365518 -



crito en la presente Memoria.

Esta Memoria Descriptiva consta de siete folios
mecanografiados a una sola cara.

Madrid, -3 130. 1971

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmador A. GARCIA BRAYO