

371448



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

Caso 600-6214/II

3700/KU/EK

371448

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BIS-(ARILOXI)
ACETAMIDAS.

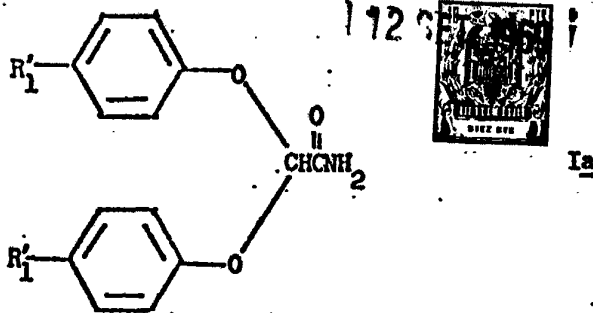
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

Esta invención se relaciona con un procedimiento
para la producción de bis-(ariloxi)acetamidas.

De acuerdo con nuestra invención proporcionamos
un procedimiento para la producción de compuestos de fór-
mula Ia,

5

POOR
QUALITY



en la que las R_1 son iguales y cada una representa un grupo fénilo o trifluorometilo,

5 el cual consiste en hacer reaccionar, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, un compuesto de fórmula IV,



en la que Y representa un átomo de cloro, bromo o yodo,

con un compuesto de fórmula III,



10 en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, usándose el compuesto de fórmula III en la forma de un fenolato, o efectuándose la reacción en presencia de un agente ligador de ácidos haloideos.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde R_1 y R_2 representan ambos grupos trifluorometilo, o R_1 y R_2 representan ambos grupos fénilo.

15 El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte adecuado, por ejemplo dimetilacetamida, dietilacetamida, dimetilformamida o tetrametilurea. La reacción se efectúa preferentemente inicialmente a temperatura ambiente (20°C) y

371448-3-

112



600-6214/II

luego se deja continuar a una temperatura elevada de hasta aprox. 80°C. El disolvente particular que se emplee no es crítico, y tampoco lo es la temperatura usada.

5 Cuando se usa un fenolato, éste es preferentemente un fenolato de metal alcalino (por ejemplo de sodio). Se prefiere, aunque no es esencial, usar aprox. 2 moléculas-gramo de fenol o fenolato por molécula-gramo del compuesto de fórmula IV. Si se desea, la reacción puede apoyarse mediante la presencia de un catalizador de cambio de haluro, por ejemplo yoduro de potasio. El compuesto pre-
10 ferido de fórmula IV es la dicloroacetamida. Un adecuado agente ligador de ácidos es, por ejemplo, el hidróxido de sodio.

Los compuestos de las fórmulas III y IV son compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula Ia poseen actividad farmacológica.
15 Poseen particularmente una actividad hipocolesterémica/hipolipémica, por ejemplo tal como lo indican los ensayos efectuados con ratas anestesiadas con hexobarbital sódico, de las cuales se extrae suero o plasma con isopropanol y se determina el contenido de colesteroína, y están indicados para el uso correspondiente. Una dosificación diaria
20 indicada, adecuada, es de 50 a 2000 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 12,5 a 500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma retard. Los compuestos pueden aplicarse en forma oral por sí solos, o en mezcla con los soportes farmacéuticos usuales, o pueden aplicarse oralmente por ejemplo en forma de tabletas, polvos para
25 dispersión, gránulos, cápsulas, jarabes y elixires. Tales composiciones

371448

12 S



600-6214/II

5 pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la preparación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo

10 almidón y ácido algínico, agentes ligadores, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden ser sin revestimiento o revestidas mediante las técnicas usuales para retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastro-intestinal y

15 proporcionar así una acción sostenida durante un período prolongado. Semejantemente las suspensiones, los jarabes y los elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales usados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (celulosa metilica, tragacanto y

20 alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica), y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

25

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son composiciones

37 1 4 4 8 - 5 -

112 SET.



600-6214/II

sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas conteniendo de 25 mg a aprox. 250 mg del ingrediente activo.

Las formulaciones representativas adecuadas para aplicación oral comprenden una tableta, preparada mediante las técnicas usuales de preparación de tabletas y que contiene lo siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
Compuesto de fórmula I _a por ejemplo	
bis-(p-bifenililoxi)acetamida	250
tragacanto	10
10 lactosa	197,5
almidón de maíz	25
talco	15
estearato de magnesio	2,5

o una cápsula de relleno seco que contiene los ingredientes siguientes y que se prepara en la forma usual:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
Compuesto de fórmula I _a por ejemplo	
bis-(p-bifenililoxi)acetamida	250
diluyente sólido inerte	
20 (almidón, lactosa o caolín)	250

El Ejemplo siguiente ilustra la invención sin limitarla en forma alguna.

37 1448

- 6 -

12



600-6214/II

EJEMPLO: Bis-(p-bifenililoxi)acetamida

2,6 g (0,11 moléculas-gramo) de hidruro de sodio se suspenden en 50 cc de dimetilacetamida seca, y se enfrían a 5°C con agitación. A la suspensión agitada se le añaden lentamente 17,0 g
5 (0,1 molécula-gramo) de p-fenil-fenol disuelto en 50 cc de dimetilacetamida seca. Una vez finalizada la adición, la mezcla de la reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante aprox. 1 hora. A la mezcla de la reacción se le añade aprox. 1 g de yoduro de potasio, seguido por 6,4 g (0,05 moléculas-gramo) de dicloroacetamida
10 disuelta en 50 cc de dimetilacetamida seca. La mezcla de la reacción se agita durante 19 horas a 50°C, se diluye con agua (1 litro) y se extrae con éter (3 veces 200 cc). Los extractos etéreos combinados se lavan con hidróxido sódico 2 normal, frío (2 veces 150 cc), y con solución saturada de cloruro de sodio. La solución etérea se seca luego
15 sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un aceite, el que se disuelve en una cantidad mínima de éter isopropílico calentado al reflujo, y después de enfriar se obtiene el compuesto del título, cristalino, con un P.F. de 184-185,5°C.

371448

- 7 - 12 1969



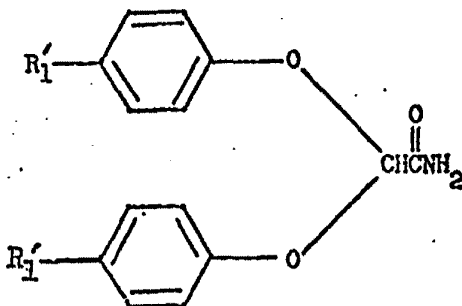
600-6214/II

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en

5. cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a unas solicitudes de patente presentadas en Norteamérica nº 734.227 de 4 de junio de 1968, y en Suiza 7205/69 de 12 de mayo de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de bis-(ariloxi) acetamidas; caracterizándose por lo siguiente:
10. 15.

1ª.- Procedimiento para la obtención de bis-(ariloxi) acetamidas de fórmula Ia,

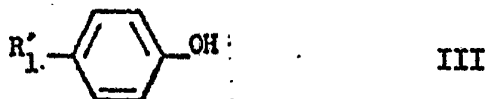




en la que las R_1' son iguales y cada una representa un grupo fenilo o trifluorometilo, el cual consiste en hacer reaccionar, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, un compuesto de fórmula IV,



en la que Y representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo, con un compuesto de fórmula III,



en la que R_1' tiene el significado arriba indicado, usándose el compuesto de fórmula III en la forma de un fenolato, o efectuándose la reacción en presencia de un agente ligador de ácidos haloideos.

2.- Procedimiento para la obtención de bis-(ariloxi) acetamidas, tal como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,
SANDOZ, A.C.

12/07/1969

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: E. Hernández Rala