

374592



16 DIC 1964

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 600-6243/V

3700/KU/MK

=====

374592

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO BIS-(FENOXI SUSTITUIDOS).

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>607</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>R</u>

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

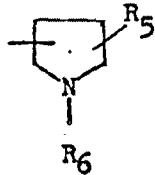
Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de ácidos acéticos bis-(fenoxi sustituidos) y sus derivados.

La invención se relaciona con un procedimiento para la
5 producción de compuestos de fórmula I,

BAD ORIGINAL

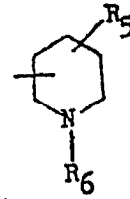
374592

A representa un grupo de fórmula $(CHR^o)_n R'$;



(encontrándose el punto de enlace ya sea

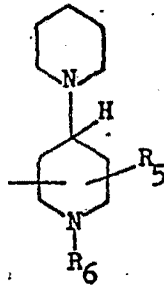
en la posición 2 o 3);



(encontrándose el

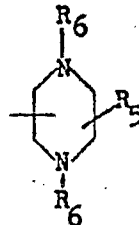
punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);

5



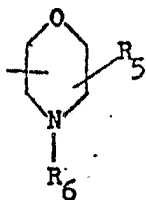
(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);



(encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);



(encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);

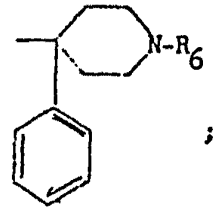
10

16 D 10

374592

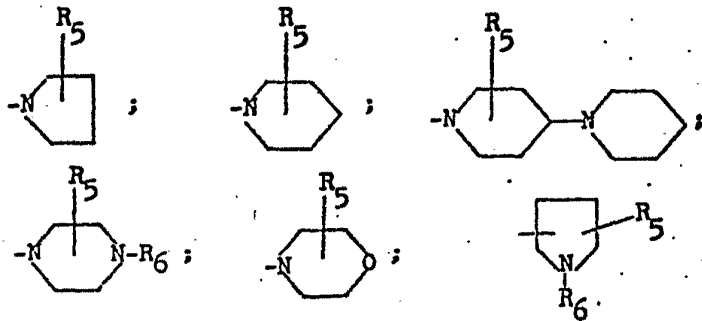


(encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);

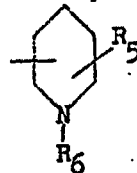


5

o un grupo 2-dimetilamino-2-metil-propilo,
 n representa un número entero de 1 a 4 inclusive,
 R' representa un grupo de fórmula



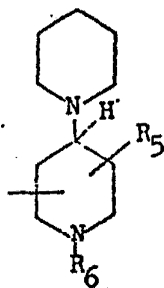
(encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



(encontrándose el punto

10

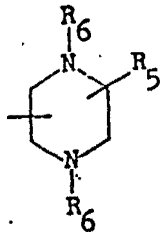
de enlace ya sea a la posición 2, 3 o 4);



(encontrándose el punto de enlace ya sea

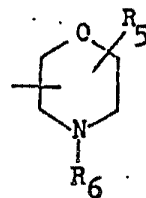
en la posición 2 o 3);

374592



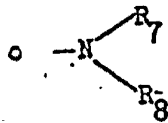
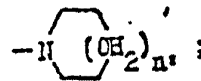
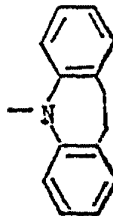
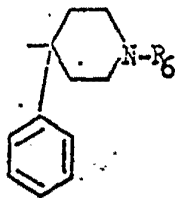
(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);



(encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



y cuando n representa 2, 3 o 4, y R° representa un átomo de hidrógeno, R' también representa

5

a) un radical anilino o N-alkil-anilino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o

b) un radical de fórmula



10

R° representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

n' representa 2, 3 o 4,

R5 representa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,



374592

R_2^x representa un grupo β -(p-clorofenoxi)etilo,

5 R_6 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo propargilo, fenilo, cloro- o bromo-fenilo, o un grupo fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

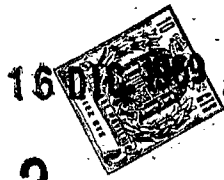
R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo 1-naftilo o 2-naftilo,

10 R_8 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando R_7 representa un átomo de hidrógeno, R_8 representa un grupo fenilo,

15 con las condiciones de que

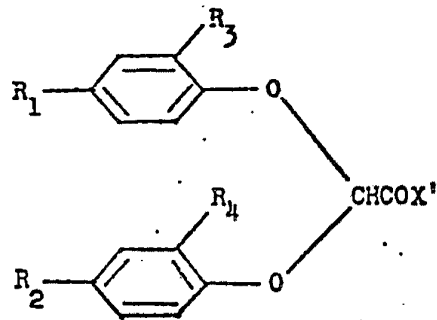
20 i) por lo menos una de R_1 y R_2 no signifique hidrógeno,

ii) R_1 y R_2 no pueden ambas ser átomos de cloro cuando R_3 y R_4 son ambas átomos de hidrógeno.



374592

De acuerdo con nuestra invención proporcionamos un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula Ig,



Ig

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen más arriba, y

5

X' representa un átomo de cloro o bromo,

con un compuesto de fórmula IX,

QOP

IX

en donde Q tiene el significado arriba indicado, y

P representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino.

10

Dicho procedimiento se efectúa convenientemente a temperatura ambiente (20°C) o a una temperatura más baja, de preferencia a 5° a -10°C, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno, cloroformo o éter dietílico. La reacción también puede efectuarse a una temperatura más elevada, pero en este caso debe proporcionarse enfriamiento externo, ya que la reacción es fuertemente exotérmica. Cuando se usa un alcohol de fórmula IX, es conveniente ligar el haluro de hidrógeno

15

SECRET



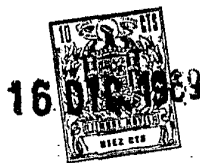
374592

5 liberado en la reacción mediante un agente básico adecuado, tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio, o piridina. Alternativamente puede usarse con este fin un exceso del alcohol de fórmula IX. Cuando se usa un alcoholato de fórmula IX, éste es preferentemente un alcoholato de sodio o de potasio.

10 Varios de los compuestos usados como materiales iniciales en el procedimiento arriba indicado son conocidos y pueden prepararse mediante métodos conocidos. Los materiales iniciales que no sean conocidos específicamente pueden prepararse mediante métodos análogos a los conocidos para la preparación de compuestos conocidos similares.

En los compuestos de fórmula I, tal como se definen más arriba, los grupos siguientes pueden tener los significados siguientes dentro de la definición de la fórmula I arriba indicada:

374592 - 9 -



600-6243/V

R_5 puede ser un grupo metilo, etilo, propilo o butilo,
cada una de R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, puede
ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo o fenetilo,
cada una de R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, puede ser un
5 grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Los siguientes pueden mencionarse para ilustrar los grupos
representados por A:

1-alquilo inferior-4-piperidilo, por ejemplo 1-metil-4-
piperidilo y 1-etil-4-piperidilo; 1-alquilo inferior-3-piperidilo,
10 por ejemplo 1-metil-3-piperidilo y 1-etil-3-piperidilo;
1-alquilo inferior-2-piperidilo, por ejemplo 1-metil-2-piperidilo y
1-etil-2-piperidilo; 1-fenil-4-piperidilo; 1-fenil-3-piperidilo;
1-fenil-2-piperidilo; 1-bencil-4-piperidilo; 1-bencil-3-piperidilo;
1-fenetil-4-piperidilo; 1-fenetil-3-piperidilo; 1-propargil-4-
15 piperidilo; 1-propargil-3-piperidilo; 1-[β -(p-clorofenoxi)etil]-4-
piperidilo; 3-quinuclidinilo; 2-quinuclidinilo; β -pirrolidino-
etilo; γ -pirrolidinopropilo; β -piperidinoetilo; δ -piperidino-
propilo; β -morfolinoetilo; δ -morfolinopropilo; β -dimetilamino-
etilo; δ -dietilaminopropilo; β -anilinoetilo; γ -anilinopropilo;
20 β -(N-metil-anilino)etilo; β -(1-alquilo inferior-2-pirrolidinil)etilo,
por ejemplo β -(1-metil-2-pirrolidinil)etilo; δ -(1-alquilo inferior-
2-pirrolidinil)propilo, por ejemplo δ -(1-metil-2-pirrolidinil)-
propilo; β -(1-fenil-3-pirrolidinil)etilo; β -(1-fenil-2-
pirrolidinil)etilo; β -(1-bencil-3-pirrolidinil)etilo; β -(1-bencil-
25 2-pirrolidinil)etilo; β -(1-fenetil-3-pirrolidinil)etilo;



374592 16 DIC.

β -(1-fenetil-2-pirrolidinil)etilo; β -(1-propargil-3-pirrolidinil)-
etilo; β -(1-propargil-2-pirrolidinil)etilo; y β -[1-[β -(p-cloro-
fenoxi)etil]-3-pirrolidinil]etilo.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica.

5 Particularmente poseen una actividad hipocolesterémica/hipolipémica,
por ejemplo como lo indican los ensayos efectuados con ratas
anestesiadas con hexobarbital sódico, a las que se les extrae suero o
plasma con isopropanol y se determina el contenido de colesterol, y
están indicados para el uso correspondiente. Una dosificación diaria
10 indicada adecuada es de 50 a 2000 mg, aplicados de preferencia en
dosis divididas de aprox. 12,5 a 500 mg 2 a 4 veces por día o en
forma de preparaciones de acción prolongada. Las unidades de dosifica-
ción de aprox. 4 a 500 mg están indicadas para usarse como dosis de
sostenimiento después de un período inicial de tratamiento. Los com-
15 puestos pueden aplicarse en forma oral solos o en mezcla con los
soportes farmacéuticos usuales o pueden aplicarse oralmente por
ejemplo en forma de tabletas, polvos para dispersión, gránulos,
cápsulas, jarabes y elixires. Tales composiciones pueden prepararse
de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elabora-
20 ción de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden con-
tener 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 agradable al paladar.
Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los
25 excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes,

374592 - 11 -

16 DIC 1963



600-6243/V

tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido alginico, aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden ser revestidas mediante técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastrointestinal, y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Semejantemente las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato polioxietilénico y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

Los compuestos de fórmula I también pueden usarse como las sales de amonio cuaternario, por ejemplo sales producidas mediante reacción con un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ésteres básicos de fórmula I también pueden usarse en la forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, benzoato, acetato, maleato, p-toluenosulfonato o el bencenosulfonato.

374592



Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas conteniendo de 4 mg a aprox. 250 mg del ingrediente activo.

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

	<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
10	Compuesto de fórmula I, por ejemplo éster con 1-hidroxipiperidina del ácido (p-trifluorometil- fenoxi)-(p-clorofenoxi)acético	250
	tragacanto	10
	lactosa	197,5
	almidón de maíz	25
15	talco	15
	estearato de magnesio	2,5

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

	<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
20	Compuesto de fórmula I, por ejemplo éster con 1-hidroxipiperidina del ácido (p-trifluorometil- fenoxi)-(p-clorofenoxi)acético	250
	diluyente sólido inerte (almidón, lactosa o caolín)	250

374592



18 OCT. 1969-6243/V

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

EJEMPLO: Ester con 1-hidroxipiperidina del ácido (p-trifluorometilfenoxi)-(p-clorofenoxi)acético

5 . Una mezcla de 20.2 g de 1-hidroxipiperidina y 800 cc de éter dietílico absoluto se agita y se enfría a aprox. 0°C en un baño de hielo/sal. A la mezcla enfriada se le añade luego por gotas con agitación una solución de 33 g de cloruro (p-trifluorometilfenoxi)-(p-clorofenoxi)acetílico en 400 cc de éter dietílico absoluto, man-
10 teniéndose la temperatura de la mezcla de la reacción entre -5° y 0°C con enfriamiento externo. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla durante 20 minutos más y luego se añaden 400 cc de una solución saturada, fría, de carbonato de sodio y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con 500 cc de éter dietílico absoluto. Las fases
15 orgánicas combinadas se lavan luego 2 veces con 400 cc de agua fría cada vez, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan hasta sequedad. El residuo se recristaliza de éter dietílico absoluto, usando algo de carbón vegetal como agente de descolorimiento, con el
20 fin de obtener éster con 1-hidroxipiperidina del ácido (p-trifluorometilfenoxi)-(p-clorofenoxi)acético.

16 DIC. 31



- 14 -

374592

NOTA

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 cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde

5.

a dos solicitudes de Patente presentadas una en Norteamérica y la otra en Suiza con los números y fechas siguientes: 768.881 de 18 de octubre de 1.968 y 14983/69 de

10.

6 de octubre de 1.969, accigiéndose 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 solicite una Patente

15.

de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO ACETICO BIS-(FENOXI SUBSTITUIDOS); caracterizándose por lo siguiente:

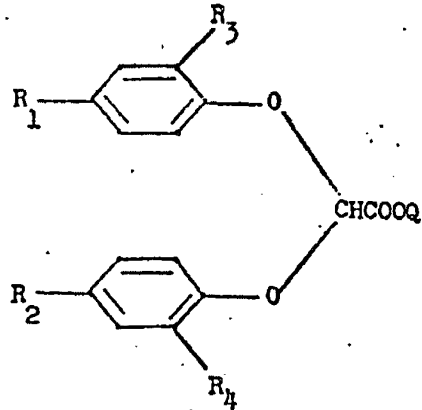
20.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido acético bis-(fenoxi substituidos), de fórmula I,

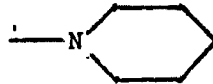
374592



500-6243/V



en donde Q representa A, tal como se define más abajo, o el grupo de fórmula VIII,



VIII

cada una de

5 R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, o un grupo fenilo, p-clorofenilo, p-yodofenilo, p-bromofenilo o trifluorometilo,

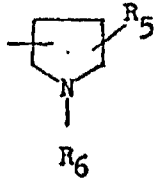
cada una de

10 R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo,



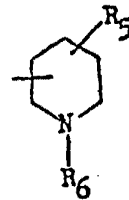
374592

A representa un grupo de fórmula $-(CHR^o)_n R^i$;



encontrándose el punto de enlace ya sea

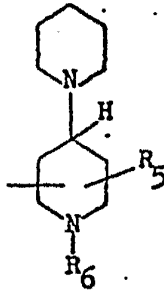
en la posición 2 o 3 ;



encontrándose el

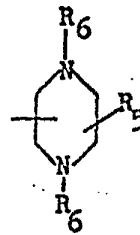
punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4 ;

5



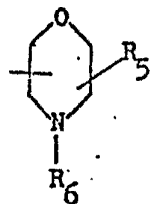
encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3 ;



encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3 ;



encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3 ;

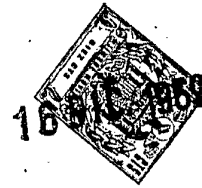


encontrándose el

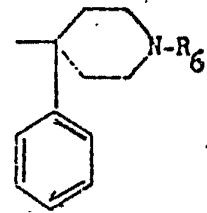
punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4 ;

10

374592



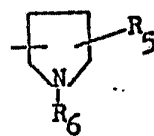
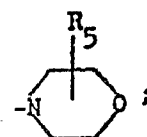
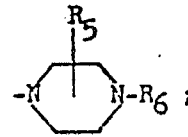
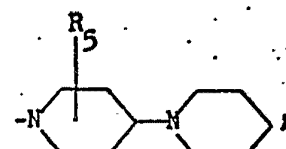
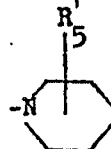
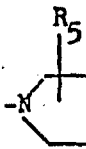
encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4;



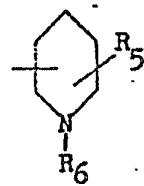
5

n representa un número entero de 1 a 4 inclusive,

R' representa un grupo de fórmula



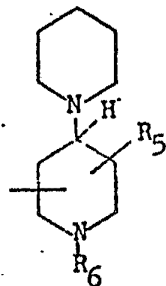
encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3;



encontrándose el punto

10

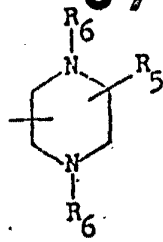
de enlace ya sea a la posición 2, 3 o 4;



encontrándose el punto de enlace ya sea

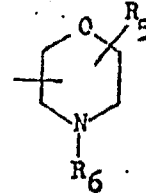
en la posición 2 o 3;

374592



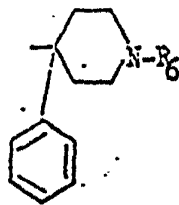
encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3 ;

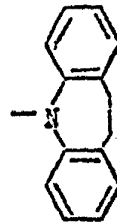


encontrándose el

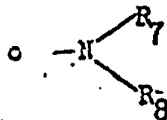
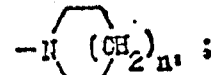
punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3 ;



;



;



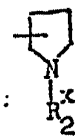
;

y cuando n representa 2, 3 o 4, y R° representa un átomo de hidrógeno, R' también representa

5

a) un radical anilino o N-alquil-anilino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o

b) un radical de fórmula



R° representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

10

n' representa 2, 3 o 4,

R5 representa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

374592

- 19 -

16 DIC 1964

600-6243/V

R_2^x representa un grupo β -(p-clorofenoxi)etilo,

R_6 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo propargilo, fenilo, cloro- o bromo-fenilo, o un grupo fenil-alquilo, cuya
5 mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad
10 alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo 1-naftilo o 2-naftilo,

R_8 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo
15 fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando R_7 representa un átomo de hidrógeno, R_8 representa un grupo fenilo,

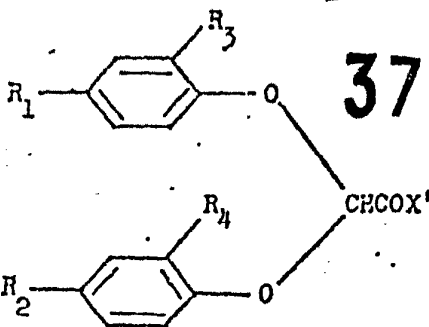
con las condiciones de que

20 i) por lo menos una de R_1 y R_2 no signifique hidrógeno,

ii) R_1 y R_2 no pueden ambas ser átomos de cloro cuando R_3 y R_4 son ambas átomos de hidrógeno,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto correspondiente

25 de fórmula Ig,



Ig

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen más arriba, y

X' representa un átomo de cloro o bromo,

con un compuesto de fórmula IX,

QOP

IX

en donde Q tiene el significado arriba indicado, y

5

P representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido acético bis-(fenoxi substituidos); tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SPINDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
n. Firmador: F. Hernández Balle

16 OCT. 1969