

405509 22



405509

Int. Cl.: C07F 11 A 61 K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio Primo de Rivera 512, por "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL BIS-[2-(-p-CLORO-FENOXI)-2-METIL-PROPIONATO] DE HIDROXIALUMINIO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(-p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, compuesto sintético de gran valor en la práctica clínica para el tratamiento de hipercolesterolemias y dislipemias.

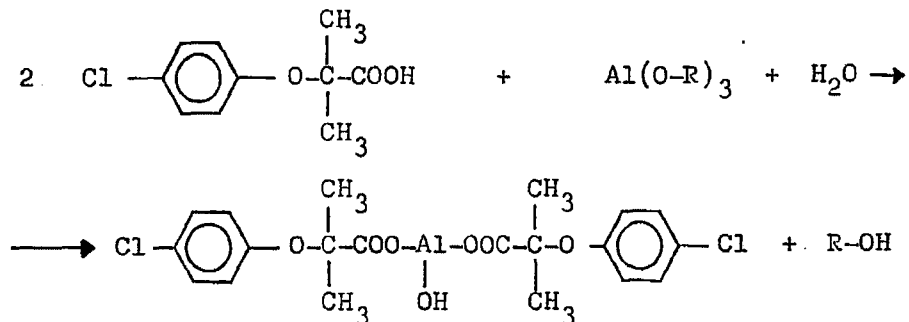
5. Este compuesto, que puede también denominarse bis-(p-cloro-fenoxi-isobutirato) de hidroxialuminio, es una sal básica de aluminio con dos moléculas de ácido p-cloro-fenoxi-isobutírico, conocido compuesto hipocolesterolemiante, especialmente en forma de ester etílico, cuya eficacia clínica



ha sido ampliamente demostrada en numerosos trabajos aparecidos en los últimos años.

Según la presente invención, el procedimiento para obtener el bis-(p-cloro-fenoxi-isobutirato) de hidroxialuminio consiste en hacer reaccionar el ácido- p-cloro-fenoxi-isobutírico con un compuesto de forma general $Al(O-R)_3$, en la que R representa un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de agua, en un medio disolvente inerte, y aislando el producto deseado por filtración, lavados y secado.

El proceso descrito transcurre según la reacción detallada en el siguiente esquema:



Entre los diversos compuestos de fórmula general $Al(O-R)_3$, en la que R tiene el significado antes indicado, que pueden emplearse satisfactoriamente para el presente proceso, se escogen de preferencia aquéllos que sean solubles en un disolvente orgánico, a fin de adicionarlos en solución, con lo que se consigue una mayor pureza del producto final, gracias a una hidrólisis más completa de dichos reactivos, evitando a la vez oclusiones de los mismos en el producto precipitado. Entre los compuestos que cumplen estas condiciones se encuentran el isopropilato de aluminio (R= isopropilo)



y el ter-butolato de aluminio (R = ter-butilo), empleándose de preferencia el primero por su fácil asequibilidad en el mercado y grado de pureza elevado.

5. Pueden emplearse, no obstante, otros compuestos de fórmula general $Al(O-R)_3$ no solubles o muy poco solubles en solventes orgánicos, adicionándolos en forma de suspensión o en sólido, aunque en este caso la obtención del producto final de pureza adecuada obliga bien a mayores tiempos de reacción bien a purificaciones complementarias del producto crudo obtenido.
- 10.

- Como disolvente inerte pueden emplearse, entre otros, metanol, etanol, cloroformo, tetracloruro de carbono y benceno, o sus mezclas. De preferencia se utiliza un disolvente para poner en solución el ácido p-cloro-fenoxi-isobutírico y otro distinto para solubilizar el alcoholato de aluminio.
- 15.

- Tal como se deduce del esquema de reacción antes expuesto, se emplea una relación molar de ácido p-clorofenoxi-isobutírico respecto a alcoholato de aluminio de 2:1, aunque un ligero exceso de uno de los dos reactivos, especialmente del primero, puede dar resultados satisfactorios.
- 20.

- La cantidad de agua puede variar entre amplios límites, aunque se acostumbra a operar con un exceso. El agua necesaria para la reacción puede formar parte de alguno de los disolventes (etanol de 95, por ejemplo) con o sin adición posterior de agua adicional.
- 25.

El ácido p-cloro-fenoxi-isibutírico utilizado en el proceso de la invención puede conseguirse en el mercado o bien

405509²²



obtenerse de acuerdo con el método descrito por P. GALIMBERTI y A. DEFRANCESCHI: Gazz. Chim. Ital. 77, 431-437 (1947)

En cualquier caso, la pureza del producto debe ser elevada (ausencia de fenoles, punto de fusión mínimo 117°C), de lo

5. contrario deberá purificarse (por ej., por recristalización) hasta obtenerlo en el grado de pureza adecuada.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos.

10. E J E M P L O 1

A una solución de 439 g de ácido p-cloro-fenoxi-isobutírico (del 98% de riqueza, exento de olor fenólico y punto de fusión 117-118°C) en 1250 ml de alcohol etílico se adiciona en el transcurso de 10 minutos una solución de 206,5g de isopropilato de aluminio (del 99% de riqueza) en 200 ml de cloroformo con agitación intensa.

15.

A continuación se añaden lentamente, prosiguiendo la agitación, 150 ml de agua, y el medio de reacción se lleva a reflujo durante 30 minutos. Se deja enfriar a temperatura ambiente, con agitación, se filtra a presión reducida, se lava el precipitado obtenido con alcohol y finalmente se seca en estufa con convección de aire a 50°C.

20.

Se obtiene así 447 g (95% de rendimiento) del bis-(p-cloro-fenoxi-isobutirato) de hidroxialuminio, en forma de polvo blanco amorfo, inodoro e insípido, insoluble en agua alcohol, acetona, cloroformo, éter y ácidos, y soluble en álcalis (con destrucción del complejo).

25,

Presenta un punto de fusión de 284-285°C (Kofler)



y un espectro infrarrojo (pastilla o disco de BrK) cuyas bandas son, entre otras: 2985, 2930, 1590, 1480, 1430, 1240, 1160, 1090, 1010, 970, 830, 790 cm^{-1} y banda doble a 1375-1360 cm^{-1} .

5. El espectro ultravioleta en solución alcalina (hidróxido sódico 1N) presenta un máximo a 279,5 nm, útil para la valoración de su equivalente o contenido en ácido p-cloro-fenoxi-isobutírico, Utilizando un estándar en ácido, de riqueza conocida, se ha hallado un resultado de 90,4% (referido a producto seco, teórico 91,3%).

10. Por otro lado, la determinación del contenido en Aluminio, según el método de calcinación a 600-700°C en presencia de ácido sulfúrico, dio un valor de 5,55% (teórico 5,72%).

E J E M P L O 2.

15. Operando de forma similar a la descrita en el ejemplo anterior, pero con una solución de 247 g de ter-butolato de aluminio en 500 ml de cloroformo, y efectuando un reflujo de 60 minutos, se obtienen 437 g (91% de rendimiento) de bis(p-cloro-fenoxi-isobutirato) de hidroxialuminio con las mismas características físicoquímicas del obtenido en el ejemplo 1, y con los resultados analíticos siguientes (Métodos allí descritos):

Equivalencia de ácido p-cloro-fenoxi-isobutírico: 91,5%

Contenido en aluminio: 5,63%

25. Queda sobreentendido que la protección que se recaba para el presente invento no se limita a los ejemplos prácticos de ejecución detallados en esta memoria, sino que se extiende a todas aquellas formas equivalentes de realización del procedimiento, siempre y cuanto queden comprendidos dentro de las siguientes reivindicaciones.



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Nuevo procedimiento para la obtención del [bis-2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, caracterizado porque se hace reaccionar, en un medio disolvente inerte, el ácido p-cloro-fenoxi-isobutírico con un compuesto de fórmula general $Al(O-R)_3$, en la que R representa un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de agua, y aislando el producto deseado.
10. 2. Nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa utilizando una relación igual o cercana a dos moles de ácido p-cloro-fenoxi-isobutírico por un mol del compuesto de fórmula general $Al(O-R)_3$, en la que R tiene el significado antes expresado.
15. 3. Nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula general $Al(O-R)_3$, R representa un grupo isopropilo o un grupo ter-butilo.
20. 4. Nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente inerte se emplea etanol, cloroformo o sus mezclas.
- 25.

Be



5. Nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, según la reivindicación 1, caracterizado porque se opera con un exceso de agua respecto a la cantidad teórica.
5. 6. Nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectua con ayuda de calor, preferentemente a la temperatura de ebullicion del disolvente.
10. 7. Nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio, según la reivindicacion 1, caracterizado porque el producto se aísla por filtración o centrifugación, lavados y secado.
15. 8. Nuevo procedimiento para la obtención del bis-[2-(p-cloro-fenoxi)-2-metil-propionato] de hidroxialuminio.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 22 de julio de 1.972

LABORATORIOS HOSBON, S.A.

P.a. I. PONTI.
P.F.

Rg