

17791

28 OCT



417791

P.- 55.074

HOE 72/F 254

CO7C, CO7D //
A 67 K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

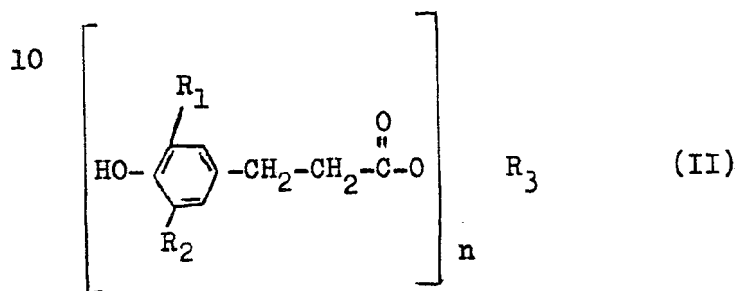
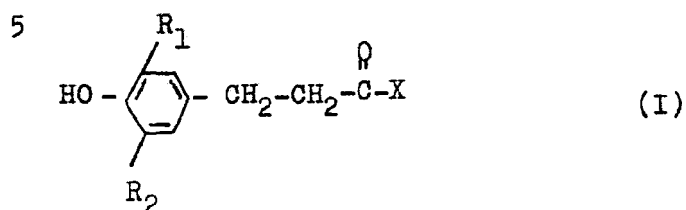
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PREPARADOS ACTIVOS
SOBRE EL METABOLISMO QUE CONTIENEN ACIDO 4-HIDROXI-3,5-
-DI-ALCOHIL-FENIL-PROPIONICO"

(Clase Internacional CO7c)



417791

El invento concierne a derivados, activos sobre el metabolismo, del ácido 4-hidroxi-3,5-di-alcohol-fenil-propiónico de las fórmulas generales I y II



15 en donde

R_1 y R_2 significan radicales alcoholo iguales o diferentes con 1 a 8 átomos de carbono;

R_3 significa un radical alcoholeno con 2 a 12 átomos de carbono

20 X significa hidroxil, alcoxi con 1 a 18 átomos de carbono, fenalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo, cicloalcoxi con 5 a 8 átomos de carbono, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, en donde R_4 significa un grupo alcoholo con 1 a 18 átomos de carbono, R_5 significa un átomo de hidrógeno o R_4 y R_5

25 pueden formar con el átomo de nitrógeno un anillo hete-



417791

rocíclico de 6 miembros, el cual puede poseer además un heteroátomo adicional;

n significa un número entero de 2 a 4.

5 En las definiciones que siguen y en las precedentes se entiende como radical alconilo o alcoxi siempre uno que tiene una cadena carbonada recta o ramificada.

Se han descrito en la bibliografía un cierto número de derivados de ácidos 4-hidroxi-3,5-di-alcoholifenil-propiónicos que entran dentro de las fórmulas generales I y II (por ejemplo Coffield, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957), 5022, Robinson, J. Chem. Soc. 127 (1925), 1973, Papa, Schwenk y Whitman, J. Org. Chem. 7 (1942), 588, patente de los Estados Unidos número 3.644.482). Los compuestos conocidos de la bibliografía, que entran dentro de las fórmulas I y II, son utilizados preferiblemente en calidad de agentes estabilizadores para materiales sintéticos, polímeros, aceites vegetales y animales, etc.

20 Hasta el momento no se han descrito todavía compuestos de la fórmula I, en donde X significa un radical fenalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol o un grupo $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 tienen los significados anteriores.

25 Se ha encontrado ahora que derivados de ácidos 4-hidroxi-3,5-di-alcoholifenil-propiónicos de las fórmu-



417791

las I y II tienen efecto sobre el metabolismo y por lo tanto pueden encontrar utilización como medicamentos. La actividad hipolipidémica e hipoglicémica encontrada y la utilización ligada con ella resultaron sorprendentes y no podían deducirse del estado conocido de la técnica.

Por lo tanto son objeto del invento derivados de ácidos 4-hidróxi-3,5-di-alcohol-fenil-propiónicos de las fórmulas I y II, activos sobre el metabolismo procedimientos para su preparación así como preparados farmacéuticos que contienen a éstos en calidad de sustancia activa.

Los sustituyentes R_1 y R_2 significan de modo preferible radicales alcoholo iguales con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente radicales ter-butilo.

Además de los ácidos libres de la fórmula I entran en consideración especialmente ésteres con alcoholes no ramificados alifáticos, alcohol feniletílico así como alcohol bencílico. Entre las amidas se prefieren butilamidas y bencilamidas así como también morfolidas.

R_3 representa un radical alcoholeno de cadena recta o ramificada preferiblemente con 2 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de las fórmulas I y II pueden ser preparados de acuerdo con procedimiento de por sí cono-



417791

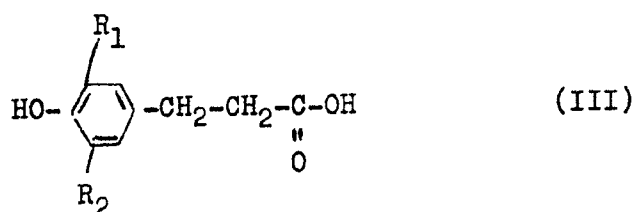
cidos.

Los procedimientos están caracterizados porque

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula

general III

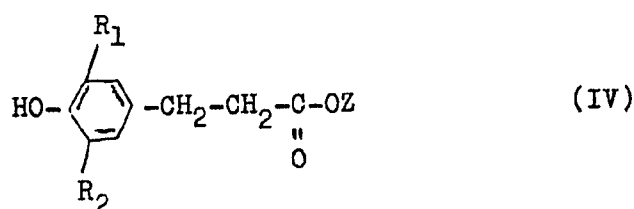
5



en donde R_1 y R_2 tienen los significados anteriores, con
10 alcoholes desde monovalentes hasta tetravalentes correspondientes, para formar los ésteres que entran dentro de las fórmulas I y II;

b) se hacen reaccionar ésteres de la fórmula general IV

15



en donde Z significa un radical orgánico cualquiera y
20 R_1 así como R_2 tienen los significados anteriores, con compuestos de la fórmula X-H, en donde X significa hidroxilo, alcoxi con 1 a 18 átomos de carbono, fenalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o cicloalcoxi con 5 a 8 átomos de carbono.

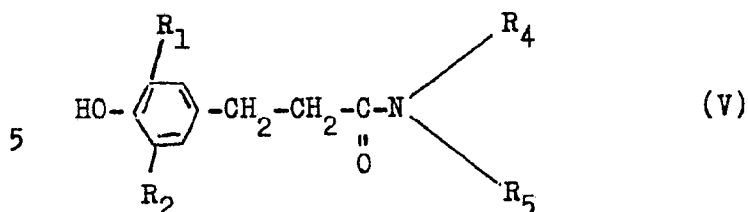
25

c) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula



417791

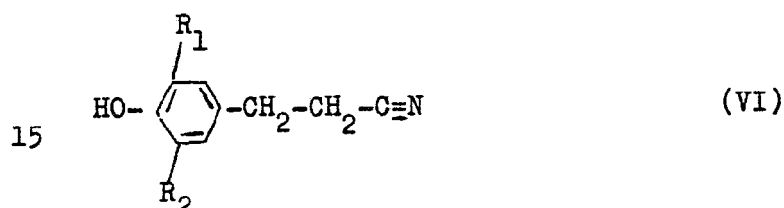
III con aminas adecuadamente sustituidas para formar
compuestos de la fórmula V



en donde R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen los significados anteriores;

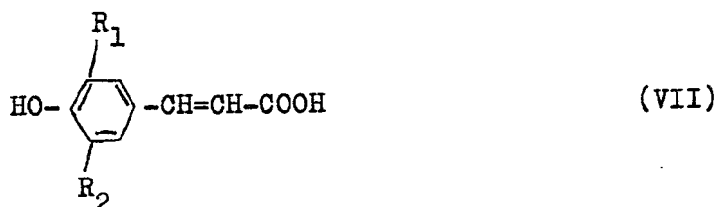
d) en compuestos de las fórmulas I y II, en donde R_1 y/o R_2 significa hidrógeno, se introducen uno o
10 varios radicales alcohilo con 1 a 8 átomos de carbono;

e) se saponifican nitrilos de la fórmula VI



en donde R_1 y R_2 significan radicales alcohilo iguales con 4 a 8 átomos de carbono, para formar los ácidos;

f) se someten a hidrogenación ácidos 4-hidroxi-
20 3,5-di-alcohilcinámicos de la fórmula general VII



25 para formar compuestos de la fórmula III,



417791

g) se hacen reaccionar 2,6-di-alcoholfenoles con ésteres de ácido acrílico de la fórmula $\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{Z}$, en donde Z representa un radical orgánico cualquiera, en presencia de un ter-butilato y alcohol ter-butílico en calidad de disolventes y eventualmente los productos de reacción se someten ulteriormente a tratamiento de acuerdo con el modo de procedimiento b).

Los ácidos de la fórmula III, que son empleados de manera correspondiente a los modos de procedimiento a) y c), pueden obtenerse por ejemplo de acuerdo con los modos de procedimiento d), e), f) y g).

La esterificación (modo de procedimiento a)), la preparación de las amidas (modo de procedimiento c)) y la transesterificación se llevan a cabo en las condiciones conocidas para estas reacciones, partiéndose en los modos de procedimiento a) y c) convenientemente de derivados activos de los ácidos, por ejemplo de los cloruros de ácido o ésteres.

Los ésteres de la fórmula IV se obtienen a partir de los ácidos o a partir de derivados reactivos de ácidos de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos, que son alcoholados de manera correspondiente al modo de procedimiento d) pueden obtenerse por ejemplo de acuerdo con los modos de procedimiento a) hasta c) así como e) hasta g). La alcoholación



417791

se lleva a cabo preferiblemente con halogenuros de alcohol. Para la introducción del radical ter-butilo es apropiado por ejemplo isobutileno en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts.

5 La preparación de los nitrilos de la fórmula VI, por ejemplo del nitrilo de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butyl-fenil-propiónico se efectúa convenientemente de acuerdo con los datos de T.H. Coffield, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957), 5022 mediante cianoetilación de 2,6-di-
10 ter-butylfenol en presencia de una cantidad catalítica de un 2,6-di-ter-butylfenolato. El nitrilo obtenido es saponificado a continuación, por ejemplo, con lejía de potasa alcohólica.

15 La hidrogenación del ácido 4-hidroxi-3,5-di-alcohol-cinámico de acuerdo con el modo de procedimiento f) se puede llevar a cabo según diferentes métodos (por ejemplo Robinson, J. Chem. Soc. 127 (1925), 1973, Papa, Schwenk y Whitman, J. Org. Chem. 7 (1942), 588). Los
20 derivados de ácido cinámico de la fórmula VII se obtienen, por ejemplo, a partir de 4-hidroxi-3,5-di-ter-butylbenzaldehido y ácido malónico (ibid.). De acuerdo con los datos de Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen VII/1, página 25 o página 158 (1954),
25 se obtiene 4-hidroxi-3,5-di-ter-butyl-benzaldehido a partir de 2,6-di-alcoholfenol o mediante oxidación de



417791

2,6-di-alcohol-4-metil-fenol.

La reacción de 2,6-dialcoholfenoles con ésteres de ácido acrílico (modo de procedimiento g)) se efectúa convenientemente en las condiciones que se indican en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.644.482.

Se prefieren dentro del marco del presente invento, aparte de los compuestos citados en los Ejemplos, los siguientes:

- Acido 4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-propiónico
- 10 Acido 4-hidroxi-3,5-di-isopropil-fenil-propiónico
- Acido 4-hidroxi-3,5-di-ter-octil-fenil-propiónico
- Acido 4-hidroxi-3-metil-5-ter-butil-fenil-propiónico
- Ester n-dodecílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenil-propiónico
- 15 Ester glicólico de bis(ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenil-propiónico)
- Ester butandiólico(1,4) de bis(ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenil-propiónico)
- Ester hexandiólico(1,6) de bis(ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenil-propiónico)
- 20 Ester dodecandiólico(1,12) de bis(ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenil-propiónico)
- Ester glicerínico de tris(ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenil-propiónico)
- 25 Ester feniletílico de ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-



417791

propiónico

Ester ciclohexílico de ácido 4-hidroxi-3,5-diisopropil-
fenil-propiónico

Butilamida de ácido 4-hidroxi-3,5-di-metil-fenil-pro-
piónico.

5

Los compuestos de las fórmulas I y II tienen va-
10 liosas propiedades terapéuticas. Así, hacen descender
el nivel de lípidos en el suero y por lo tanto pueden
ser utilizados para la terapia de hiperlipidemias prima-
rias y de ciertas hiperlipidemias secundarias, que pue-
den aparecer por ejemplo con la diabetes, manifestándo-
se aquí el efecto favorable sobre la perturbación dia-
bética del metabolismo también en una actividad hipogli-
cémica de estos compuestos.

15

Dado que para la aparición de enfermedades car-
díacas coronarias el factor de riesgo más esencial es
un contenido acrecentado de grasas en la sangre, y que
de modo enteramente general valores aumentados del nivel
de lípidos en el suero constituyen importantes factores
20 de riesgo para la aparición de fenómenos arterioescle-
róticos incluso en otras localizaciones, no sólo en la
zona de los vasos de la coronaria, corresponde por lo
tanto una extraordinaria importancia a la disminución
de niveles elevados de lípidos en el suero para la pro-
25 filaxia y la terapia de la arterosclerosis, especial-



417791

mente en la zona de los vasos de la coronaria. Toda vez que las sustancias descritas arriba con más detalle pueden disminuir en un animal niveles normales y acrecentados de lípidos en el suero, éstas son útiles para el
5 tratamiento y la profilaxia de enfermedades arterioescleróticas en hombres y en animales, especialmente en la zona de los vasos de la coronaria, pero también en otras regiones de vasos.

Los compuestos de las fórmulas I y II, al mismo
10 tiempo que poseen comparativamente una toxicidad extraordinariamente baja (véanse valores de DL₅₀ en la Tabla 1), son capaces de disminuir considerablemente el nivel de lípidos en el suero. La actividad hipolipidémica pudo ser mostrada entre otras cosas en los siguientes modelos con animales.
15

1.- Ratas machos con contenido normal de lípidos en el suero. Los valores indicados en la Tabla 1 representan las variaciones de las concentraciones en el suero de determinadas clases de lípidos después de un tratamiento durante ocho días en diferentes dosificaciones diarias, que allí se especifican.
20

La administración se efectuó por vía oral con la sonda de garganta. En general se retiró sangre antes y después del tratamiento y se determinó en el suero la
25 concentración de colessterina de acuerdo con el método



417791

de Lauber y Richterich, y la concentración de triglicé-
ridos fue determinada de acuerdo con el método de Eggs-
tein y Kreutz. En los Ejemplos indicados de la siguien-
te Tabla 1 las variaciones de lípidos en el suero, que
5 aparecen como consecuencia del tratamiento con las sus-
tancias, son definidas del siguiente modo:

a) las variaciones porcentuales del valor ulte-
rior del grupo tratado, referido al valor anterior del
grupo tratado, estableciéndose como 100% el valor ante-
10 rior y

b) la variación del valor ulterior del grupo tra-
tado con respecto al valor ulterior de un grupo testigo
no tratado que se ensayó al mismo tiempo (grupo placebo),
estableciéndose como 100% el grupo placebo. El valor si-
15 tuado delante de una línea diagonal representa por lo
tanto la variación porcentual con respecto al valor de
partida y el valor situado después de una línea diago-
nal representa la variación porcentual del grupo de pre-
parados, referido al grupo placebo.

20 2.- Hipercolesterinemia dietético-medicamentosa
de la rata macho.

Todos los animales son alimentados con una dieta
enriquecida por 2% de colesteroína, 2% de colato sódico,
0,3% de metiltiouracilo, 20% de grasa de coco y 44% de
25 azúcar de caña. La concentración de lípidos en el suero



417791

de los animales tratados con los compuestos indicados es comparada con la de un grupo testigo no tratado bajo la misma dieta, con la cual la concentración de coles-
terina en el suero aumenta en el espacio de una semana
5 a un valor aproximadamente diez veces mayor, el nivel de triglicéridos en el suero aumenta a un valor tres veces mayor y el nivel de fosfolípidos en el suero aumenta a un valor cuatro veces mayor. El contenido de fósforo
lipídico fue determinado de acuerdo con el método de
10 Boehringer Mannheim. Al comenzarse la oferta al animal de la dieta, los compuestos indicados son administrados una vez por día a lo largo de 8 días, con la sonda de garganta, a un grupo colectivo de ratas cada uno de 10
animales. La reducción porcentual de la concentración de
15 lípidos en el suero en comparación con el grupo testigo (dieta sola sin preparado) se indica en la Tabla 2.

3.- La hipertrigliceridemia inducida por carbohidratos provocada por administraciones de fructosa en las
20 ratas machos es disminuida mediante un tratamiento oral previo durante tres días con las sustancias indicadas, en comparación con un grupo placebo (Tabla 3).

Tabla 1
 Disminución de lípidos en el suero en una rata normolipémica
 % de variación después de 8
 administraciones por vía oral a una rata ♂
 con mg/kg/día

	100	30	10	
Compuesto del Ejemplo	Coles- terina en el suero	Trigly- ceridos en el suero	Coles- terina en el suero	Trigly- ceridos en el suero
				Trigly- ceridos en el suero
				p.o. DL ₅₀ ratón ♂ /mg/kg
3		-33/-16	/-25	8000
7	-5/-7	/-17	/-27	>8000
2	/-12	-32/-38	-23/-38	-21/-26
5	-3/	-60/-71	/-42	/-3
6	-10/	-54/-58	/-27	/-17
Clofibrato		-7/-7	+ 4/-13	2000 - 2500

417791



Tabla 2

Efecto antihiperlipidémico en ratas ♂, en las cuales, comenzando con la primera administración de preparado, se indujo de modo dietético-medicamentoso una hiperlipidemia.

Efecto después de 8 administraciones

Compuesto	mg/kg/día	% de variación en comparación con el grupo placebo de		
		Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	Fosfolípidos en el suero
Ejemplo 3	100	-38	-20	-27
Clofibrato	100	-27	0	-12

417791



28.7.73
H.M.C.

Tabla 3

% de variación después de haberse cargado con fructosa y tres administraciones por vía oral a una rata ♂ con mg/kg/día

Compuesto	100 Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	30 Triglicéridos en el suero
Ejemplo 3		-35		
Ejemplo 7		-24		
Ejemplo 2	-35	-59		-50
Ejemplo 5				-33
Ejemplo 6				-38

417791





417791

El favorable efecto de los compuestos de las fórmulas I y II sobre la perturbación diabética del metabolismo se basa no sólo en la normalización del metabolismo perturbado de grasas, es decir en el efecto antihiperlipidémico, sino también en un efecto sobre el metabolismo de carbohidratos.

El efecto de disminución del azúcar en la sangre fue comprobado del siguiente modo, llevándose a cabo la determinación del azúcar en la sangre con el autoanализador:

1ª.- En ratas machos aloxandiabéticas, sustituidas con insulina antes del comienzo del ensayo, con oferta de pienso "ad libitum", la administración por vía oral, realizada en ocho días sucesivos una vez por día, de 100 mg/kg/día de éster n-octadecílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butyl-fenil-propiónico produjo después de la última administración una disminución del azúcar en la sangre de menos 18% en comparación con el grupo placebo.

2ª.- En el ensayo de carga con glucosa por vía oral a ratas macho en ayunas durante 22 horas, las cuales 19 horas y 3 horas antes de la administración de la glucosa (1 g/kg) habían recibido por vía oral 100 mg/kg del preparado de ensayo, el éster n-octadecílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butyl-fenil-propiónico produjo 3 horas después de la carga con glucosa una disminución del

417791



azúcar en la sangre de menos 21%, que era del mismo orden de magnitud que la del preparado comparativo Phenformin.

5 También en el caso de la carga con fructosa por vía oral de ratas ♂, que habían sido tratadas previamente durante 3 días con 100 mg/kg/día del mismo compuesto, 24 horas después de la última administración resultó una disminución del azúcar en la sangre de menos 17%.

10 A causa del favorable efecto sobre el metabolismo de grasas y de carbohidratos los compuestos de las fórmulas I y II son especialmente apropiados como agentes antidiabéticos e hipolipidémicos.

15 Los derivados de ácidos 4-hidroxi-3,5-di-alcohol-fenil-propiónico de las fórmulas I y II pueden ser administrados o bien solos o bien mezclados con excipientes farmacológicamente aceptables. En este caso se prefiere una forma de administración por vía oral. A este fin los compuestos activos son mezclados con sustancias de por sí conocidas y son llevados por medio de métodos
20 de por sí conocidos a apropiadas formas de administración, tales como por ejemplo granulados, tabletas, cápsulas enchufables, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, o soluciones acuosas u oleosas. En calidad de materiales de carga y excipientes inertes pueden utilizarse por ejemplo agentes diluyentes, tales como carbo-
25



417791

entre 0,5 y 4 g, preferiblemente entre 1 y 2 g, y es administrada preferiblemente en varias cantidades parciales entre 0,2 y 1 g, preferiblemente entre 250 y 500 mg, de 2 a 4 veces por día.

5 Una aplicación especial de los nuevos compuestos se encuentra en la combinación con otras sustancias activas. Junto con otras sustancias apropiadas pertenecen a éstas, sobre todo:

10 agentes antidiabéticos, tales como por ejemplo Glycodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, o

agentes activos sobre la circulación en el sentido más amplio, especialmente agentes dilatadores de la coronaria, tales como Chromonar o Prenylamin y sustancias que disminuyen el azúcar en la sangre tales como reserpina, 15 α -metil-Dopa o Clonidine, otros

agentes de disminución de los lípidos o gerátricos, psicofármacos tales como por ejemplo Clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobamato, así como vitaminas

20 Ejemplo 1

4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propionitrilo

4 g de potasio son disueltos en 1 litro de ter-butanol seco y a esto se añaden con agitación 51,5 g de 2,6-di-ter-butilfenol (0,25 moles). Luego se añaden gota a gota 21 g de acrilonitrilo (0,5 moles) y la mezcla 25

417791



de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 10 horas. Después del enfriamiento el alcohol es separado por destilación en vacío. El residuo es neutralizado con ácido clorhídrico diluido y luego es recogido en éter. La fase etérea es lavada varias veces con agua. Se seca con sulfato de sodio y luego se elimina el éter. El residuo es recristalizado en heptano.

Punto de fusión 110°C.

Análisis: $C_{17}H_{25}NO$

10	Calculado:	C 78,70%	H 9,72%
	Encontrado:	C 78,96%	H 9,62%

Ejemplo 2

Acido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico

Una mezcla de 259 g de 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propionitrilo, 168 g de potasa cáustica, 1 litro de etanol y 200 ml de agua es calentada a reflujo durante aproximadamente 12 horas, luego enfriada a 20°C y vertida en agua fría. Por adición de ácido clorhídrico se ajusta a pH 3 hasta 4. El precipitado es filtrado con succión y luego recristalizado en etanol.

Punto de fusión 172°C.

Análisis: $C_{17}H_{26}O_3$

15	Calculado:	C 73,4%	H 9,4%
20	Encontrado:	C 73,0%	H 9,1%

25



417791

Ejemplo 3

Ester n-octadecílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-fenil-propiónico

55 g de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-pro-
5 piónico (0,2 moles) y 54 g de alcohol n-octadecílico
(0,2 moles) son disueltos en caliente en 600 ml de to-
lueno y se añaden 50 g de un intercambiador de iones
fuertemente ácido (Amberlyst 15). El agua que se forma
durante la esterificación es separada azeotrópicamente
10 sobre un separador de agua.

Después de separar por filtración el intercambia-
dor de iones se elimina el tolueno en el vacío de bomba
de trompa de agua. El residuo es recristalizado en me-
tanol/acetato de etilo.

15 El éster n-octadecílico de ácido 4-hidroxi-3,5-
di-ter-butilfenil-propiónico es un polvo cristalino de
color blanco con un punto de fusión de 50°C.

Análisis: $C_{35}H_{62}O_3$ Peso molecular 530

Calculado: C 79,2% H 11,7%

20 Encontrado C 78,5% H 11,5%

Ejemplo 4

Ester etilenglicólico de bis/ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico

278 g de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-
25 propiónico (1 mol), 12 g de etilenglicol (0,2 moles) y

417791



100 g de un intercambiador de iones fuertemente ácido (Amberlyst 15) son suspendidos en 1 litro de tolueno, y el agua de reacción es separada azeotrópicamente sobre un separador de agua.

5 El tolueno es eliminado, el residuo es recogido en éter y es extraído por agitación varias veces con solución de bicarbonato de sodio. Luego se lava ulteriormente con agua. La fase etérea es secada sobre sulfato de sodio. Después de recristalización en etanol se obtiene
10 un producto cristalino con un punto de fusión de 145°C.

Análisis: $C_{36}H_{54}O_6$

Calculado: C 74,18% H 9,33%

Encontrado: C 73,6 % H 9,1 %

Ejemplo 5

15 Ester metílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico

55 g de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico (0,2 moles) son disueltos en 500 ml de metanol y a 30°C se introduce cloruro de hidrógeno anhidro. El
20 tiempo de esterificación es de 40 horas.

A continuación se añade agua hasta tanto que se separa el éster metílico en forma de aceite de color pardo. Se separa la fase oleosa y se la recoge en éter. Luego la solución etérea es lavada con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego varias veces con agua.
25



417791

Se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el éter, el residuo es recristalizado en etanol/H₂O. El punto de fusión es de 65°C.

Análisis: C₁₈H₂₈O₃

5 Calculado: C 74,0% H 9,58%

Encontrado C 73,8% H 9,7 %

Ejemplo 6

Ester n-butílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico

10 28 g de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico (0,1 moles) son disueltos en 500 ml de butanol y son saturados con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 48 horas a 60°C. El ácido clorhídrico disuelto y el butanol en exceso son eliminados con la bomba de trompa de
15 agua (a 20 Torr). El residuo oleoso pasa por destilación a 146°C/0,3 Torr.

Análisis: C₂₁H₃₄O₃

Calculado: C 75,5% H 10,2%

Encontrado: C 75,0% H 10,0%

20 Ejemplo 7

Ester de pentaeritrita de tetra(ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico)

13,6 g de pentaeritrita (0,1 moles) y 119 g de éster metílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-
25 propiónico (0,41 moles) y 0,5 ml de éster tetrabutílico



417791

de titanio en calidad de catalizador son calentados durante 10 horas a 190°C haciendo pasar nitrógeno a su través. Se separa en este caso metanol. Se recoge en benceno la mezcla de reacción, se filtra en caliente, y se
5 separa el disolvente por destilación. El residuo es tratado con hexano con el fin de extraer por disolución impurezas todavía existentes. Después de haber eliminado el disolvente se obtiene el éster de pentaeritrita de tetra(ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propióni-
10 co) en forma de resina quebradiza.

Análisis: $C_{73}H_{108}O_{12}$

Calculado: C 74,4% H 9,2%

Encontrado: C 73,8% H 9,6%

Ejemplo 8

15 Ester ciclohexílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenilpropiónico

27,8 g de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenilpropiónico (0,1 moles) y 30 g de ciclohexanol (0,3 moles) son disueltos en 300 ml de tolueno, se añade 1 g de ácido para-toluensulfónico y el agua de reacción se separa
20 por destilación azeotrópica. El tratamiento se efectúa de modo análogo al Ejemplo 9.

Como residuo quedan 32 g de una sustancia muy viscosa.

25 Análisis: $C_{23}H_{36}O_3$

417791



Calculado: C 76,6% H 10,0%

Encontrado: C 76,0% H 9,9%

Ejemplo 9

Ester feniletílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil-
5 fenil-propiónico

27,8 g de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-
propiónico (0,1 moles) y 36 g de alcohol feniletílico
(0,3 moles) son disueltos en 300 ml de tolueno, se añade
1 g de ácido para-toluensulfónico y se separa por desti-
10 lación azeótropica el agua que se forma.

A continuación, la solución en tolueno es extraí-
da por agitación primero con solución saturada de bicar-
bonato de sodio, y luego varias veces con agua, la fase
en tolueno es separada y es secada con sulfato de sodio.
15 El tolueno es eliminado y el alcohol feniletílico que no
ha reaccionado es separado por destilación a 70°C/1 Torr.
Quedan como residuo 35 g de aceite débilmente coloreado
de amarillo.

Análisis: $C_{25}H_{34}O_3$

20 Calculado: C 78,4% H 8,9%

Encontrado C 78,0% H 8,8%

Ejemplo 10

Ester bencílico de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-
25 propiónico

27,8 g de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-

417791



propiónico (0,1 moles) y 21,6 g de alcohol bencílico (0,2 moles) son disueltos en 300 ml de tolueno, se añade 1 g de ácido para-toluensulfónico y el agua resultante se separa por destilación azeótropa. El tratamiento se efectúa de modo análogo al Ejemplo 9.

Como residuo se obtienen 30 g de sustancia vítrea sólida.

Análisis: $C_{24}H_{32}O_3$

Calculado: C 78,4% H 8,7%

10 Encontrado: C 78,9% H 8,6%

Ejemplo 11

Butilamida de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico

15 15,3 g de n-butilamina (0,21 moles) son disueltos en 100 ml de heptano y a esto se añaden gota a gota a 20°C 29,6 g de cloruro de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico, disueltos en 200 ml de heptano. Una vez terminada la adición se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas más. El clorhidrato de butilamina precipitado es filtrado con succión en caliente. Al enfriar se separa por precipitación en forma cristalina desde la solución la butilamida de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico. Después de recristalización en heptano se obtienen 28 g de una sustancia cristalina de color blanco con un punto de fusión de 96°C.

417791

Análisis: $C_{21}H_{35}NO_2$

Calculado: C 75,7% H 10,6% N 4,2%

Encontrado: C 75,5% H 10,3% N 4,0%

Ejemplo 125 Morfolida de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenilpropiónico

18,3 g de morfolina (0,21 moles) son disueltos en 100 ml de heptano. A esta solución se añaden gota a gota 29,6 g de cloruro de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico (0,1 moles) - disueltos en 200 ml de heptano -, a la temperatura ambiente. A continuación se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas más. El clorhidrato de morfolina precipitado es filtrado con succión en caliente y lavado ulteriormente con heptano caliente. Al enfriar la solución en heptano precipita en forma cristalina la morfolida de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico. Después de recrystalizar nuevamente en heptano se obtienen 30 g de una sustancia cristalina de color blanco con un punto de fusión de 132°C.

Análisis: $C_{21}H_{33}NO_3$

Calculado: C 72,6% H 9,5% N 4,0%

Encontrado: C 73,0% H 9,3% N 3,8%

Ejemplo 1325 Bencilamida de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-



417791

propiónico

A una solución de 22,4 g de bencilamina (0,21 moles) en 100 ml de heptano se añaden gota a gota, a 20°C, 29,6 g de cloruro de ácido 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenil-propiónico (0,1 moles) - disueltos en 200 ml de heptano - y a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 3 horas. El tratamiento se efectúa de acuerdo con el Ejemplo 12.

10 Rendimiento: 25 g de cristales de color blanco de punto de fusión 116°C.

Análisis: $C_{24}H_{33}NO_2$

Calculado:	C 78,4%	H 9,0%	N 3,8%
Encontrado:	C 79,0%	H 9,3%	N 3,6%

Ejemplo 14

15 Un compuesto de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13 es comprimido para formar tabletas de 250 mg, las cuales pueden ser utilizadas como dosis individuales por vía oral.

Ejemplo 15

20 250 mg de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13 son mezclados con 100 mg de lactosa y son cargados en una cápsula de gelatina dura de tamaño adecuado.

Ejemplo 16

25 500 mg de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13 son comprimidos para formar una tableta.

417791



Ejemplo 17

500 mg de un compuesto molido de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13 son cargados en una cápsula de gelatina dura con 200 mg de lactosa en polvo y 20 mg de ácido ascórbico.

Ejemplo 18

100 g de un compuesto según los Ejemplos 1 a 13, 20 g de sulfato cálcico y 50 g de azúcar de caña son mezclados entre si totalmente y son granulados con solución caliente al 10% de gelatina. La masa húmeda es comprimida a través de un tamiz de malla nº 16 de la norma de los Estados Unidos directamente sobre las cubetas de secado. Los gránulos son secados a 49°C y comprimidos a través de un tamiz de malla nº 20 de la norma de los Estados Unidos. Estos gránulos son luego mezclados con 30 g de almidón, 10 g de talco y 6 g de estearina y son comprimidos a través de un tamiz de malla nº 60 de la norma de los Estados Unidos. A continuación son comprimidos a la forma de tabletas con 250 mg de compuesto activo.

Ejemplo 19

250 mg de un compuesto según los Ejemplos 1 a 13 son agitados junto con 750 mg de aceite de cacahuete para formar una pasta espesa y son cargados en cápsulas de gelatina blanda.



417791

Ejemplo 20

Para un preparado oral, a 250 g de gránulos placebo que constan de 60% de lactosa y 40% de almidón, se añaden 250 g de un compuesto según los Ejemplos 1 a 13 y a continuación se agregan 30 g de talco y 20 g de estearato de magnesio. La producción de las tabletas se efectúa en una máquina rotatoria.

Ejemplo 21

Se producen tabletas a partir de los siguientes componentes: 250 mg de compuesto molido de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13, 140 mg de fécula de maíz, 45 mg de lactosa pulverizada, 30 mg de talco, 30 mg de amilopectina, 5 mg de estearato de magnesio.

Ejemplo 22

Se obtienen lingüetas por combinación de los siguientes componentes: 300 mg de compuestos activos según los Ejemplos 1 a 13, 15 mg de estearato de magnesio, 125 mg de lactosa. Estos componentes son bien mezclados y cargados en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 23

Una mezcla de 550 g de un compuesto según los Ejemplos 1 a 13, 95 g de fécula de maíz, 44 g de ácido algínico y 3,6 g de estearato de magnesio es comprimida a cuerpos moldeados que luego son desmenuzados para formar gránulos. Los gránulos son tamizados a través de un ta-

417791



miz de malla nº 8 de la norma de los Estados Unidos y son mezclados con 3,4 g de estearato de magnesio. La mezcla es comprimida luego para formar tabletas.

Ejemplo 24

5 A una mezcla de 150 g de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13 y 44 g de aceite de cereal se añaden 3,1 g de goma arábica y 1,6 g de goma tragacanto. A la mezcla se añade lentamente una solución de 0,1 g de condensado de alcohol cetílico y polioxietileno, 40
10 g de azúcar de caña, 0,025 g de parahidroxibenzoato de propilo, 0,35 g de parahidroxibenzoato de metilo y 108 g de agua. Después de haberse añadido un agente corrector del sabor apropiado y eventualmente un colorante apropiado, la mezcla es homogeneizada por medio de un
15 homogeneizador convencional de manera que resulta una emulsión apropiada para la administración por vía oral. Esta emulsión es cargada en recipientes apropiados.

Ejemplo 25

20 110 g de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13 son molidos durante varias horas en un molino de bolas con una solución de 15 g de ciclamato cálcico, 3 g de polivinilpirrolidona, 1 g de parahidroxibenzoato de metilo y 1,9 g de un producto de condensación a base de octilcresol X 8 - 10 AEO en 100 ml de agua, produciéndose
25 se una suspensión apropiada para la administración por

417791



vía oral.

Ejemplo 26

Una mezcla de algunos gramos de dioctilsulfosuccinato sódico, disueltos en una cantidad suficiente de metanol, 520 g de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13, 70 g de fécula de maíz y 10 g de ácido algínico es granulada agregando una cantidad suficiente de una pasta acuosa de fécula de maíz al 10%. Los gránulos son agitados a través de un tamiz de malla nº 12 de la norma de los Estados Unidos y son secados a 50 hasta 55°C. Después los gránulos son comprimidos nuevamente a través de un tamiz de malla 12, se les agrega 5 g de estearato de magnesio y son comprimidos a la forma de tabletas con una cantidad de sustancia activa de 200 mg.

15 Ejemplo 27

Una mezcla de 500 g de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos 1 a 13, 90 g de fécula de maíz y 7 g de estearato de magnesio es comprimida a la forma de cuerpos moldeados. Estos cuerpos moldeados son desmenuzados para formar gránulos y son agitados a través de un tamiz (de malla 8). Después los gránulos son revestidos con una cantidad adecuada de una mezcla de 15 g de goma laca, 3 g de aceite de oliva y 800 g de alcohol etílico. Se agregan 3 g de estearato de magnesio y luego se comprimen para formar tabletas con una cantidad de sustancia

417791



activa de 250 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 18 de Agosto de 1.972, bajo el Número P 22 40 609.3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

- REIVINDICACIONES -

15

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la producción de preparados activos sobre el metabolismo que contienen ácido 4-hidroxi-3,5-di-alcohol-fenil-propiónico, caracterizado porque un derivado de ácidos 4-hidroxi-3,5-di-alcohol-fenil-propióni-

23-10-75

mlc

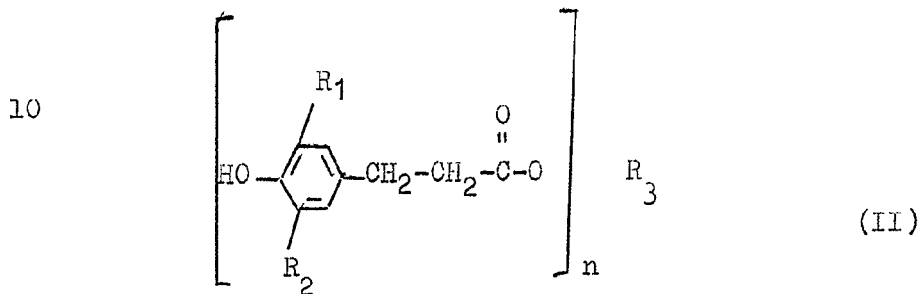
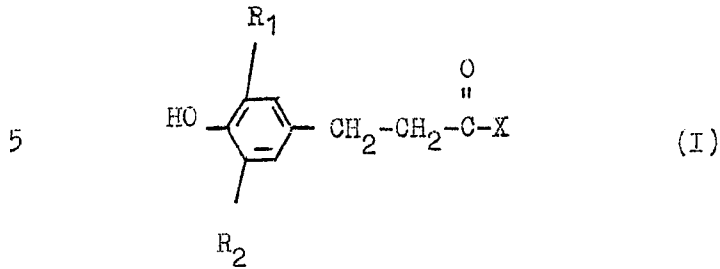
- 34 -

417791



- 3 ABR 1975

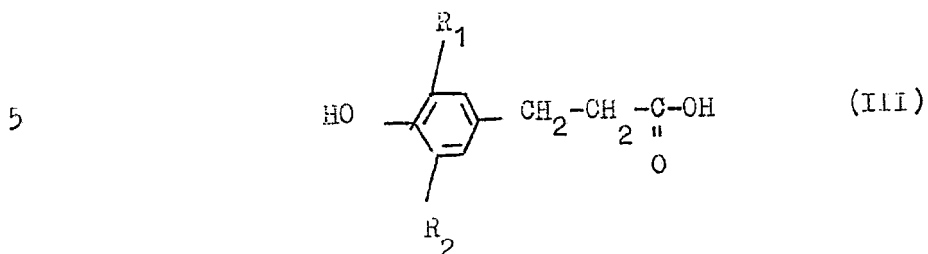
cos de las fórmulas generales I y II



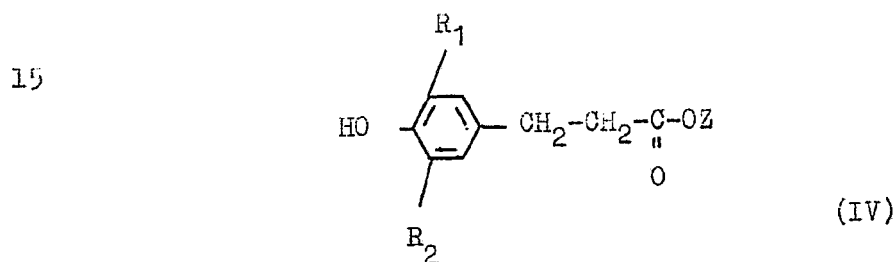
15 en donde R_1 y R_2 significan radicales alconilo iguales o
diferentes con 1 a 8 átomos de carbono, R_3 significa un
radical alconileno con 2 a 12 átomos de carbono, X signifi-
ca hidroxilo, alcoxi con 1 a 18 átomos de carbono, fenalcoxi
con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, cicloalcoxi
20 con 5 a 8 átomos de carbono, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, en donde R_4 significa
un grupo alcohol con 1 a 10 átomos de carbono, R_5 signi-
fica un átomo de hidrógeno, o R_4 y R_5 pueden formar con el
átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 6 miembros,
que puede poseer además un heteroátomo adicional, y n sig-
25 nifica un número entero de 2 a 4, que puede obtenerse a)

ME

haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general III



10 en donde R_1 y R_2 poseen los significados anteriores, con alcoholes desde monovalentes hasta tetravalentes adecuados, para formar los ésteres que entran en las fórmulas I y II; o b) haciendo reaccionar ésteres de la fórmula general IV



20 en donde Z significa un radical orgánico cualquiera y R_1 así como R_2 tienen los significados anteriores, con compuestos de la fórmula H-X , en donde X significa hidroxilo, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, fenilcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o cicloalcoxi con 5 a 6 átomos de carbono; o c) haciendo
25 do reaccionar compuestos de la fórmula III con aminas adecua-

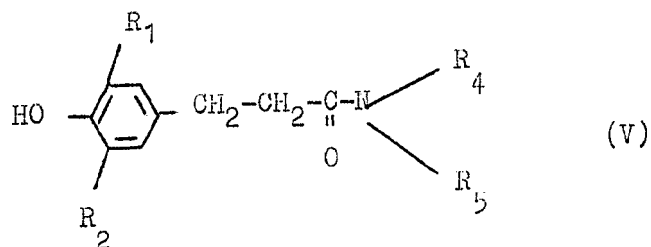
ME



damente sustituidas para formar compuestos de la fórmula

V

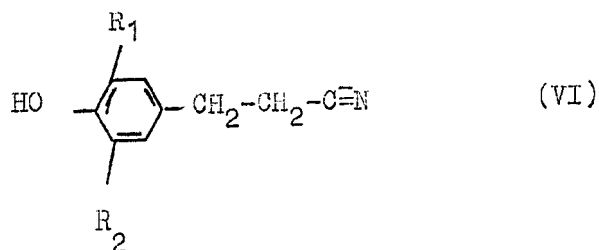
5



10

en donde R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen los significados anteriores; o d) introduciendo en compuestos de las fórmulas I y II, en donde R_1 y/o R_2 significan hidrógeno, uno o varios radicales alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono; o e) saponificando nitrilos de la fórmula VI

15



20

en donde R_1 y R_2 significan radicales alcohilo iguales con 4 a 8 átomos de carbono, para formar los ácidos, o f) sometiendo a hidrogenación ácido 4-hidroxi-3,5-dialcohileci-

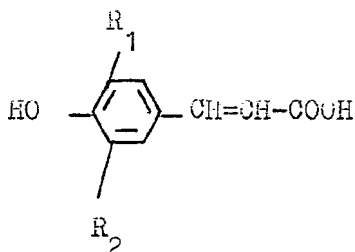
25

ME

41779³1

námicos de la fórmula general VII

5



10 para formar compuestos de la fórmula III; o g) haciendo reac-
cionar 2,6-dialconilfenoles con ésteres de ácido acrílico
de la fórmula $\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{Z}$, en donde Z representa un ra-
dical orgánico cualquiera, en presencia de un terbutilato
y alcohol ter-butílico en calidad de disolventes y transfor-
15 mando ulteriormente de manera eventual los productos de reac-
ción de acuerdo con el modo de procedimiento b); en una eta-
pa de procedimiento ulterior es llevado a una forma de ad-
ministración farmacéutica adecuada

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se produce un preparado para la admi-
nistración por vía oral.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se produce un preparado que contiene
0,2 a 1 g de sustancia activa de las fórmulas I o II por
unidad de dosificación.

mE

28 OCT 1975

417791

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce un preparado con un contenido de sustancia activa de 250 a 500 mg de las fórmulas I o II por unidad de dosificación.

5 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce un preparado en forma de cápsula.

10 6ª.- Procedimiento para la producción de preparados activos sobre el metabolismo que contienen ácido 4-hidroxi-3,5-di-alcohol-fenil-propiónico.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 OCT 1975

Madrid,

P.A.
Fernando de Elizburu
[Handwritten Signature]

[Handwritten initials]

23-10-75
VGD.