

440.624
~~440~~

P-61.282

HOE 72/F170 B

- 1 SET. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C 07c

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS
FARMACEUTICOS DE ACCION METABOLICA A BASE DE
ACIDO BIS-(4-HIDROXI-FENIL)ALCANOICO"

(Clase Internacional C07c)

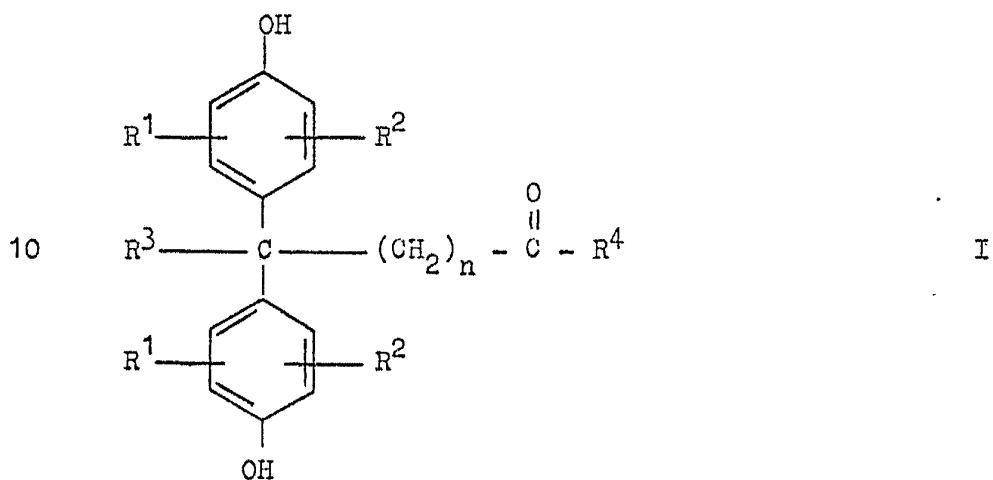
30.8.1975

- 1 -

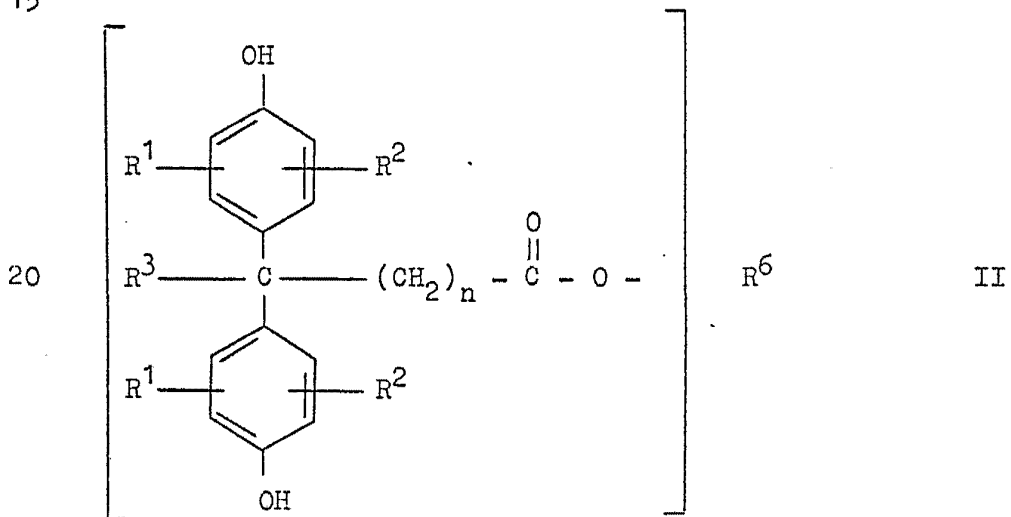
BAD ORIGINAL

La invención se refiere a derivados de los ácidos bis - (4 - hidroxí - fenil) - alcanóicos de acción metabólica de las fórmulas I y II donde:

5

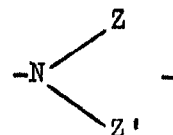


15



25

- R^1 y R^2 significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un resto alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o distintos;
- 5 R^3 un átomo de hidrógeno o un resto alquílico con 1 a 3 átomos de carbono;
- R^4 un grupo hidroxilo, alcoxi con 1 a 18 átomos de carbono, fenalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono alquílico, cicloalcoxi con 5 a 8 átomos de carbono o un grupo donde Z y
- 10



- Z' significan hidrógeno, alquilo con 1 a 18 átomos de carbono, fenil o cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono, donde Z y Z' pueden ser iguales o distintos o bien pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno;
- 15
- R^6 un resto alquileno con 2 a 12 átomos de carbono y
- 20
- n 0 o un número entero 1 y 6.

Un número de derivados de ácidos bis (4 - hidroxilo - fenil) alcanóicos que caen dentro de las fórmulas I y II está descrito en la literatura (por ej.:

25 M.H. Hubacher, J. Org. Chem. 24, 1949 (1959), A. J. Yu

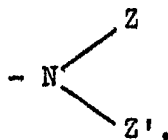
y A.R. Day, J. Org. Chem. 23, 1004 (1958), escritos acla-
ratorios alemanes 1 953 332 y 1 953 333, escrito alemán
clasificado 1 074 593, patente US 1 074 593). Los com-
puestos que caen bajo las fórmulas I y II, conocidos por
5 la literatura se usan preferentemente como estabilizado-
res de materiales plásticos o para la obtención de resi-
nas de lacas. Además se describe una acción fungicida o
bactericidas. Debido a éstas aplicaciones, se trata en
estos compuestos conocidos, principalmente de aquellos
10 que pueden obtenerse de materias primas fácilmente ase-
quibles.

Compuestos de la fórmula I, donde R^1 signi-
fica hidrógeno, halógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de
carbono, R^2 significa un halógeno o alquilo con 2 a 4
15 átomos de carbono, R^3 un alquilo con 1 a 3 átomos de car-
bono y n un número entero entre 2 y 6 y donde R^4 tiene
el mismo significado como los compuestos de la fórmula
II, donde R^1 significa un halógeno o alquilo con 1 a 4
átomos de carbono, R^2 un alquilo con 1 a 4 átomos de car-
20 bono o halógeno o donde R^1 y R^2 significa cada uno un
átomo de hidrógeno y R^3 n y R^6 poseen el significado an-
terior, no se han descrito hasta ahora.

Además no han sido descritos compuestos de
fórmula I, donde R^1 significa un átomo de hidrógeno R^2
25 es un halógeno o alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, R^3

un átomo de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 átomos de hidrógeno, R⁴ un grupo hidroxil alcoxil con 4 átomos de carbono o

5



donde Z y Z' tienen el significado de arriba y n vale 0 o 1 y compuestos de la fórmula II), donde R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es halógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, n un número entero entre 2 y 6 y R³ y R⁶ poseen el significado de arriba.

Ahora, se encontró que, tanto los derivados conocidos como también los nuevos de los ácidos bis (4 - hidroxil-fenil) alcanicicos de la fórmula I y II actúan sobre el metabolismo y debido a eso pueden encontrar aplicación como medicamento. No se pudo deducir técnicamente, que los derivados de los ácidos bis (4 - hidroxil-fenil) alcanicicos podrían actuar sobre el metabolismo y usarse por esto como medicamentos.

El objeto de la invención son, por este motivo los derivados de los ácidos bis (4 - hidroxil-fenil) alcanicicos de acción metabólica de las fórmulas I y II, los procedimientos para su obtención como también prepa-

rados farmacéuticos que contienen esta sustancia activa.

El sustituyente R^1 significa preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o t-butilo o un átomo de cloro o de bromo. Puede encontrarse en posición "o" o "m" respecto del grupo hidroxilo: se prefiere la posición "o" respecto del grupo hidroxilo. El sustituyente R^2 se encuentra preferentemente en posición "o" respecto del grupo hidroxilo. Tienen preferencia aquellos compuestos, en los que R^2 significan un grupo metilo o t-butilo o un átomo de hidrógeno.

R^3 significa preferentemente un átomo de carbono o un grupo metilo.

Para el sustituyente R^4 de la fórmula I tienen especial importancia el grupo hidroxilo y grupos alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono. De los restos cicloalcoxi se prefieren aquellos que tienen un anillo con seis átomos de carbono.

R^6 representa un resto alquileo recto o ramificados, de preferencia un grupo etileno o polimetileno hasta con 6 átomos de carbono.

n significa especialmente 0, 1 o 2.

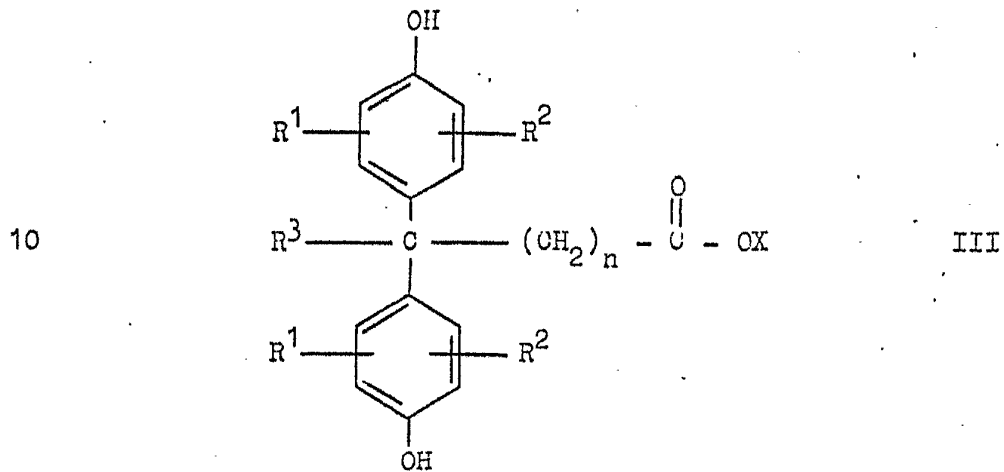
Las combinaciones se obtienen según métodos de por sí conocidos.

El procedimiento para la obtención de las fórmulas I o bien II está caracterizado en que se combi-

nan

a) un éster de la fórmula general III, don
de R^1 , R^2 , R^3 y n pueden

5



15

tener el significado de más arriba y x representa cual-
quier resto orgánico, con compuestos de la fórmula $H-R^4$,
donde R^4 tiene el significado de arriba.

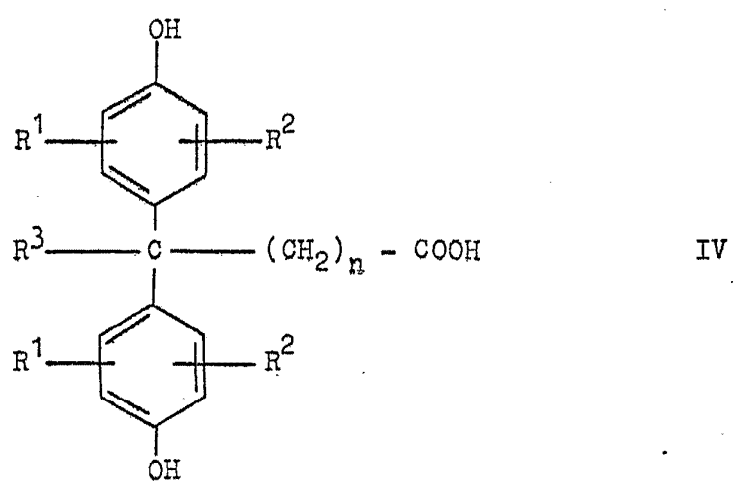
20

b) En que los compuestos de la fórmula IV

25

17-8-73

5



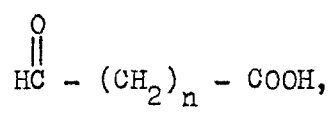
10

se combina con los correspondientes alcoholes o aminas sustituidas.

15

c) donde, se condensan los fenoles sustituidos, con ácidos aldehídicos o bien sus ésteres o amidas de la fórmula

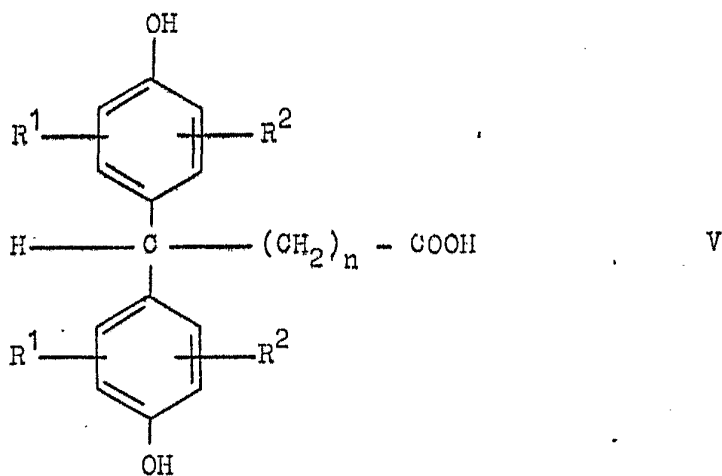
20



25

donde n tiene el significado de arriba y los productos de la reacción de la fórmula V

5



10

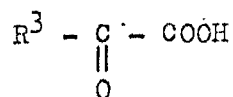
o bién su éster o amida, se siguen elaborando según a) ;

o b)

15

d) se condensan los correspondientes fenoles sustituidos con -cetoácidos de la fórmula

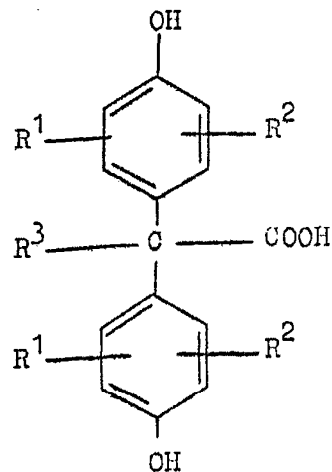
20



25

o bién sus ésteres o amidas, donde R^3 significa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y los productos de la reacción de la fórmula VI

5



10

o su éster o amida, se siguen elaborando según a) o b)

e) se hacen reaccionar fenoles sustituidos,
 15 ácido dicloroacético y se hacen reaccionar los productos
 de la reacción de la fórmula V, donde $n = 0$, ya sea con
 correspondientes alcoholes sustituidos o aminas.

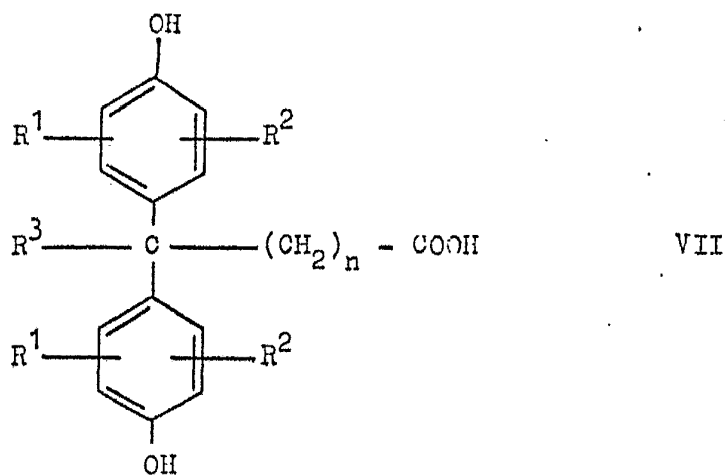
f) se condensan fenoles adecuados sustitui
 dos con restos de ésteres del ácido quetomalónico y a
 20 continuación se descarboxila o bien se saponifica con hi
 dróxido alcalino a combinaciones de la fórmula V donde
 $n = 0$ y se sigue elaborando los productos de la reacción
 según a) o b).

g) se condensan los fenoles sustituidos co
 25 rrespondientes con ácidos cetónicos de la fórmula $R^3 -$

CO - (CH₂)_n - COOH, o bien sus ésteres o amidas, donde R³ representa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y n un número entero entre 1 y 6 y se sigue elaborando los productos de la reacción de la fórmula VII

5

10



15

o bien su éster o amida, según, a) o b).

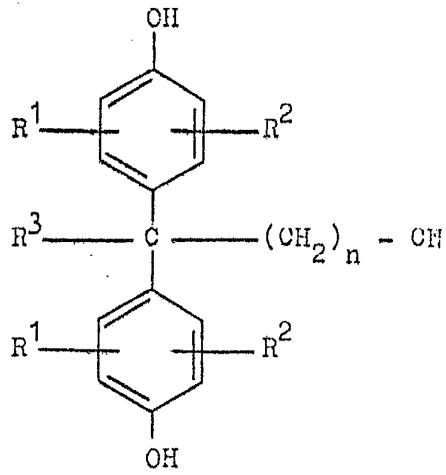
h) se saponifican nitrilos de la fórmula

20 VIII

25

17-8-73

5



VIII

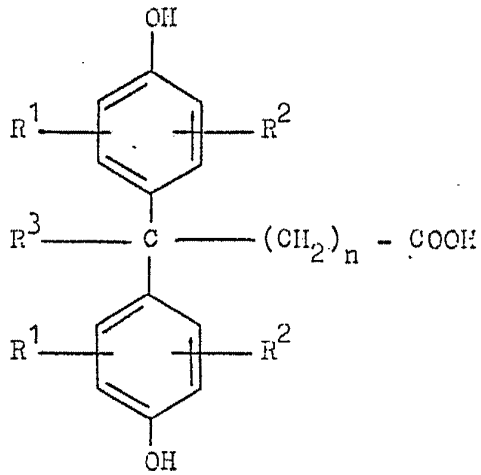
10

y los productos de la reacción se siguen trabajando (o elaborando) según a) o b).

15

i) Se hacen reaccionar los correspondientes ácidos bisfenolcarboxílicos de la fórmula IV

20

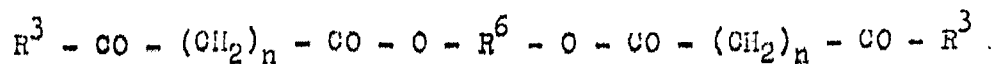


IV

25

o bien su éster con alcoholes bivalentes $R^6 (OH)_2$
donde R^6 tiene el significado de arriba.

5 k) se condensan fenoles sustituidos adecuados con bis (ésteres de los queteácidos) de la fórmula



10 donde R^3 significa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono.

l) en que se introduce en compuestos de la fórmula I o bien II, donde R^1 y/o R^2 significan hidrógeno, restos alquilos con 1 a 4 átomos de carbono o átomos de halógenos.

15 Los ésteres o bien los ácidos de las fórmulas III y IV pueden obtenerse según procedimientos c), d), e), f), g) y h). La reesterificación, esterificación, saponificación o reacción con aminas se produce bajo las condiciones conocidas para estas reacciones.

20 Las condensaciones se verifican, con excepción del procedimiento e) en medio ácido, preferentemente de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico concentrado e intercambiadores iónicos ácidos.

25 Los compuestos de partida según procedimiento c) están abundantemente descritos en la literatura

ra. Según este procedimiento se obtienen aquellos com-
puestos de la fórmula V, donde $n = 0$. La condensación en-
tre ácido glicólico y fenol se verifica a temperaturas
bajo 50°C (compárese N.H. Hubacher, J. Org. Chem. 24,
5 1949 (1959)). La condensación con otros ácidos aldehídi-
cos, por ejemplo con ácido β - formilpropiónico o ácido
 γ - ketobutírico también se verifican a temperaturas mo-
deradamente elevadas. Si se hacen reaccionar fenoles sus-
tituidos con ácidos aldehidocarboxílicos, puede trabajar-
se convenientemente a temperaturas entre 10 y 120°C. Se
10 prefiere un rango de temperaturas de 20 a 65°C.

De los ácidos α - cetocarboxílicos que de-
ben tomarse en cuenta según el procedimiento d) se pre-
fiere el ácido pirúvico.

La condensación con ácido dicloroacético
15 en el procedimiento c) se lleva a cabo convenientemente
a temperaturas entre 60 y 90°C en medio alcalino.

En relación al procedimiento f) se conden-
san preferentemente 2,6 - dialquilfenoles en presencia
de ácido sulfúrico concentrado, donde se prefiere una
20 temperatura de 0°C (compárese J. Org. Chem. 27, 3092
(1962)). La decarboxilación se verifica preferentemente
con potasa cáustica. Los compuestos de partida que, por
ejemplo, pueden considerarse para el procedimiento g)
ésteres del ácido acetacético o bien amidas del ácido
25 acetacético, se unen a dicetonas convenientemente por

adición de alcoholes monovalentes convenientes, o bien por aminas primarias y secundarias. Esas se condensan en un segundo nivel en presencia de ácido clorhídrico con fenoles convenientemente sustituidos, por debajo de 20°C (compárese DOS 1 953 332). En algunos casos es aconsejable el agregado de una sustancia hidratante. Para acelerar la reacción puede agregarse un catalizador como por ejemplo etilmercaptano.

La condensación con otros cetoácidos o bien sus ésteres o amidas se verifica convenientemente según las indicaciones de A. J. Yu y A. R. Day, J. Org. Chem. 23, 1004 (1958) o según DOS 1 953 332. Los productos de la reacción pueden seguir elaborándose a continuación según procedimiento a) o b).

Los nitrilos de la fórmula VIII se obtienen, por ejemplo, por condensación de ceto o bien aldehidonitrilos con fenoles convenientemente sustituidos. Especialmente se presta bien el nitrilo del ácido piruvico, butanona - (2) - nitrilo - (1) o butanona - (3) - nitrilo - (1). La condensación aldehidonitrilo como por ejemplo β -cianpropionaldehído, o bien su diacetal o con γ -cianbutilaldehído se verifica preferentemente a temperaturas entre 20 y 100°C en medio ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfurico, cloruro de zinc). La saponificación de los nitrilos se obtiene bajo las condiciones co

nocidas para esta reacción.

Los ácidos bis - fenolcarboxílico, o bien sus ésteres que se obtienen según procedimiento a) hasta f) y l), pueden transformarse con alcoholes secundarios o combinaciones de la fórmula II. La esterificación puede producirse convenientemente en presencia de ácido clorhídrico y la reesterificación igualmente con HCL u otros catalizadores conocidos para la reesterificación.

Los posibles compuestos de partida que pueden tomarse en cuenta, bis (éster del ácido acetoacético) correspondiente al procedimiento k), se obtienen por ejemplo por agregación de dicetonas a un alcohol divalente conveniente (compárese DOS 1 953 333). Al lado del bis (éster del ácido acetoacético) como por ejemplo glicol de etileno - 1,2 - bis (éster del ácido acetoacético) y Hexanodiol - 1,6 - bis (éster acetoacético) también se considera por ejemplo como bis (éster del ácido ceto-carbónico) el éster del ácido levulinglicólico. La condensación se verifica análogamente según indicaciones del DOS 1 953 333. Como catalizador se usa convenientemente etilmercaptano.

La alquilación del proceso l) se verifica preferentemente con halogenuros de alquilo. Para introducir del resto ter-butilo se presta el isobutileno en presencia de ácido acético u otros catalizadores Friedel-

-Crafts.

Se prefieren, en el sentido de la presente invención además de los compuestos nombrados en los ejemplos los siguientes:

- 5 1. ácido bis (4 - hidroxifenil) etano
2. ácido bis (4 - hidroxifenil - 3 - metilfenil) etano
3. ácido bis (4 - hidroxifenil - 3,5 - dimetilfenil) etano
4. ácido bis (4 - hidroxifenil - 3 - metil - 5 - terciario
- 10 butilfenil) etano
5. ácido bis (4 - hidroxifenil - 3 - metilfenil) etano - éster etílico
6. ácido bis (4 - hidroxifenil - 3,5 - dibromofenil) etano
7. n - butilester del ácido bis (4 - hidroxifenil - 3,5 -
- 15 dibromofenil) etano
8. n - butilester del ácido bis (4 - hidroxifenil - 3,5 - dimetilfenil) etano
9. n - butilester del ácido bis (4 - hidroxifenil - 3,5 -
- 20 di - butil terciariofenil) etano
10. éster isopropílico del ácido bis (4 - hidroxifenil - 3,5 - di - butil terciariofenil) etano
11. n - butilamida bis (4 - hidroxifenil - 3 - butil terciariofenil) etano
- 25 12. n - octil - amida del ácido bis (4 - hidroxifenil - 3,5 -

- di - butil - terciario - fenil) etano
13. ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - fenil) butano
- 5 14. ácido 2,2 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) propano
15. ácido n - butilester 2,2 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilterciario - fenil) propano
16. ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - fenil) - butano
17. metil - éster del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - fenil) butano
- 10 18. metilester del ácido del 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - 6' - metil - fenil) butano
19. ciclo - hexilamida del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) butano
- 15 20. ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) pentano
21. ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - fenil) pentano
22. ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - fenil) pentano
- 20 23. 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - 6' - butil terciario - fenil) pentano
24. éster metílico del ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - fenil) pentano
25. éster isopropílico del ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - fenil) pentano
- 25

26. éster metílico del 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) pentano
27. éster butílico - terciario del ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) pentano
- 5 28. n - butil- amida del ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) pentano
29. dietilamida del ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) pentano
30. amida del ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario fenil) pentano
- 10 31. ciclo - hexilamida del ácido 4,4 - bis - (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) pentano
32. glicoléster del ácido bis $\angle 2,2$ - bis (4' - hidroxí - 3' - metil fenil) etano
- 15 33. butandiolester - (1,4) del ácido bis $\angle 2,2$ - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) etano
34. glicolester del ácido bis $\angle 2,2$ - bis (4' - hidroxí - 3', 5' - di - butil terciario - fenil) etano
35. hexanodiolester - (1,6) del ácido bis $\angle 2,2$ - bis (4' - hidroxí - 3', 5' - dibutil terciario - fenil) etano
- 20 36. butanodiolester - (1,4) del ácido bis - $\angle 3,3$ - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) butano
- 25 37. dodecanodiolester - (1,12) del ácido bis $\angle 3,3$ - bis

(4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) butano

38. glicoléster del ácido bis [4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' , 5' butil terciario - fenil) pentano]

5 39. butanodioléster - (1,4) bis [4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) pentano]

40. glicolester del ácido bis [4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' butil terciario - 5' - bromo - fenil) pentano]

Los compuestos de 1 a 13 se obtienen según métodos a), b), c), e) f), h), mientras que para la obtención de los compuestos 14 y 15 además de los métodos a), b) y 1), se prestan especialmente los procedimientos d) y h). De acuerdo a los procedimientos g) o h) o bien a) o b) o 1) se obtienen los bis (4' - hidroxí - fenil) derivados de alcanocidos 16 a 31. Los compuestos 32 a 40 se obtienen según procedimiento i), k) o 1).

Los compuestos de las fórmulas I y II tienen propiedades terapéuticas valiosas. Así, bajan los lípidos séricos y de este modo pueden usarse para la terapia en hiperlipemia primaria y ciertas hiperlipemias secundarias, que pueden aparecer por ejemplo en la diabetes, y cuyo efecto favorable sobre la alteración metabólica diabética se extiende también a la actividad hipoglicemiante de estos compuestos.

25 Como para la aparición de enfermedades car

díacas coronarias el aumento del contenido de grasas sanguíneas es el factor de riesgo fundamental y los valores generales aumentados de los lípidos del suero representan importantes factores de riesgo para las apariciones arterioescleróticas, también de otras localizaciones y no sólo en el territorio de los vasos coronarios, es de suma importancia la disminución, de los lípidos séricos aumentados, en la profilaxia y terapia de la arteriosclerosis, especialmente en la región de las arterias coronarias cardíacas. Después que las sustancias descritas detalladamente más arriba disminuyen los lípidos normales y aumentados de los animales son de utilidad en el tratamiento y profilaxis en las enfermedades arterioescleróticas humanas y animales, especialmente en la región de los vasos coronarios, pero también en otras regiones vasculares.

Los compuestos de las fórmulas I y II son capaces de bajar la tasa lipídica en el suero apreciablemente al lado de una toxicidad relativa extraordinariamente baja (DL_{50} - véase valores en las tablas 2 y 3). La actividad hipolipidémica pudo, entre otros, mostrarse en los siguientes modelos animales.

1. Rata masculina con contenido en lípido sérico normal.

Los valores consignados en la tabla 1 representan los cambios de las concentraciones del suero de ciertas clases de lípidos después de un tratamiento de ocho

días según diversas dosis ahí indicadas.

La aplicación es oral con sonda esofágica en dosis de 100, 30 o bien 10mg/kg/día. Por regla general se extraía sangre antes y después del tratamiento y se determinaba en el suero la concentración de colesterolina según el método de Lauber y Richterich, y la de los triglicéridos, según el método de Eggstein y Ereutz. En los ejemplos presentados en la tabla 1 se definieron, de acuerdo al tratamiento con las sustancias que cambian los lípidos séricos, del siguiente modo:

- a) el cambio porcentual del valor del grupo una vez tratado referido al valor inicial del grupo, en el cual el valor inicial se fijó en 100 % y
- b) el cambio del valor del grupo una vez tratado en relación al valor posterior con un grupo control paralelo no tratado, donde el grupo de control no tratado se fijo en 100%. El valor antes de una raya oblicua representa, por lo tanto el cambio porcentual frente al valor inicial, el valor después de una raya oblicua el cambio porcentual del grupo preparado, referido a un grupo control no tratado.

2. Hipercolesterinemia dietética - medicamentosa de ratas masculinas.

25

Todos los animales se alimentan con una die

ta enriquecida en 2% de colesteroína, 2% de coluto de sodio, 0,3% de metiltiouracilo, 20% grasa de coco y 44% de azúcar de caña. La concentración de los lípidos séricos de los animales tratados con los compuestos mencionados, se compara con un grupo control no tratado bajo la misma dieta en la cual la concentración de la colesteroína sérica sube, en el curso de una semana, a aproximadamente diez veces los triglicéridos séricos, a tres veces su valor y los fosfolípidos en el suero en cuatro veces su valor. El fosfolípido del suero se determinó según el método de Boehringer Mannheim. Desde el comienzo de la oferta dietética se proporcionan las sustancias mencionadas una vez al día durante 8 días con una sonda esofágica en un colectivo de ratas de 10 animales. La reducción porcentual de la concentración de lípidos séricos frente al grupo control (dieta sola sin preparado) está indicada en la tabla 2.

3. La hipertrigliceridemia inducida por hidratos de carbono mediante administración de fructosa a ratas masculinas se reduce fuertemente mediante un pretratamiento oral de tres días con las sustancias mencionadas, frente a los controles no tratados (Tabla 3).

25

17-8-73

Disminución del lípido sérico en la rata normal
lipémica.

% de cambios después de 8 días de
aplicaciones en ratas con mg/kg/día

5		
		100
Compuesto de ejemplo	Colesterina sérica	Triglicéridos séricos
10	Clofibrat	-22/-15
	3	-48/-37
	8	-61/-52
	7	-70/-60
	8	-43/-26
	7	-23
15	15	-29/-26
	16	-53/-23
	18	-37/-20
	16	-27/-26
	18	-48/-33
		-51/-17

tabla 1 -

20		
		30
Compuesto de ejemplo	Colesterina sérica	Triglicéridos séricos
25	Clofibrat	
	3	-32/-22
		-39/-46

	8	-14/-16	/-22
	7		
	15	-13/-10	-32/-37
	16	-10/-15	/-32
5	18		

Tabla 1

10

10	Compuesto de ejemplo	Colesterina sérica	Triglicéridos séricos
	Clofibrat		
	3	-24/-21	/-29
15	8	- 8/-13	/-25
	7		
	15	- 8/-3	-20/-34
	16		
	18		

20

Tabla 1

Acción sobre la hiperlipidemia dietética -
medicamentosa de la rata

25

17-8-73

Compuesto de Dosis Colesterina triglicéridos fosfolípidos
 ejemplos mg/kg/ sérica dos séricos do sérico
 días
 p.o.

	Compuesto de ejemplos	Dosis mg/kg/ días	Colesterina sérica	triglicéridos dos séricos	fosfolípidos do sérico
5	Clofibrat	100	0	-27	-12
	3	100	-23	-44	-26
	8	100	-36	-39	-37
	4	100	-29	-21	-25
10	1	100	-11	-18	-15
	2	100	-19	-13	-9
	7	100	-30	-34	-30
	15	100	-57	-34	-53
	19	100	-17	-28	-17
15	14	100	-36	-13	-25
	18	100	-36	-19	-37

Tabla 2

	Compuesto de ejemplos	p.o. DL ₅₀ laucha (mg/kg)
20	Clofibrat	2000-25000
	3	6000-8000
	8	8000
	4	
25	1	

	2	2000
	7	8000
	15	8000
	19	4000
5	14	4000
	18	4340

Tabla 2

Acción sobre la hipertrigliceridamia inducida por hidratos de carbono

10 % de cambio de la hipertrigliceridamia inducida con hidratos de carbono en rata con

15 Compuesto de 100 30 10 en mg/kg DL₅₀
ejemplo mg/kg mg/kg mg/kg laucha
p.o.

	Clofibrat	-15		2000 - 2500
	3	-37	-36	6000 - 8000
20	2		-63	2000
	8			8000
	13		-17	8000
	7	-35	-19	8000
	15	-28		8000
25	19	-27		4000

16		-24	4338
18	-46	-34	4340
21			4088
17	-10		8000

5

Tabla 3

La acción favorable de los compuestos de las fórmulas I y II sobre la alteración metabólica no solo actúa sobre la normalización del metabolismo graso alterado, es decir sobre la acción antihiperlipidéica, sino también sobre una acción del metabolismo hidrocarbonado.

La acción hipoglicemiante de algunos derivados del ácido bis (4 - hidroxí - fenil) alcanóico de las fórmulas I y II, pudo determinarse proporcionando a ratas alimentadas con fructosa por 3 días 1 vez diaria 100 mg de la sustancia por kg de animal de experimentación y 24 horas después de la última aplicación se le extraía sangre para determinar la glicemia. La determinación se efectuó con el autoanализador.

La disminución de la glicemia de la tabla 4 que sigue se refiere a un grupo control tratado con placebo.

25

Sustancia de ejemplo	Disminución de la glicemia en %
----------------------	---------------------------------

	3	- 15
5	5	- 30
	7	- 24
	17	- 18
	19	- 20

Tabla 4

10

En vista de la acción favorable sobre el metabolismo graso e hidrocarbonado los compuestos de las fórmulas I y II se prestan especialmente como antidiabético e hipolipodémico.

15

Los derivados del ácido bis (4- hidroxifenil) alcanico de las fórmulas I y II pueden aplicarse solos o bien con portadores farmacológicamente aceptables. Se prefiere una aplicación oral. Para este fin se mezclan los compuestos activos con sustancias conocidas y mediante métodos conocidos se llevan a formas farmacéuticas convenientes, como por ejemplo granulados, tabletas, cápsulas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas o soluciones acuosa u oleosas. Como portadores inertes y excipientes secos se pueden usar por ejemplo diluyentes como carbonato de magnesio, talco o lactosa; medios gra-

20

25

nulantes o dispersantes como almidón o ácido algínico, sustancias aglomerantes, como por ejemplo almidón o gelatina o suavizantes, como ácido esteárico, talco o estearato de magnesio. La preparación se puede hacer como

5 granulado seco o húmedo. Los preparados pueden proveerse de una cubierta, para postergar la descomposición o absorción, en el tracto gastro-intestinal y obtener así una acción más prolongada. En forma semejante también pueden contener a la sustancia activa, suspensiones, jarabes

10 celíxires con las sustancias auxiliares usuales. Como medio de suspensión se usan, por ejemplo metilcelulosa, tragacanto o alginato de sodio. Como medio de unión se prestan, por ejemplo lecitina o polioxietilene-
estearato. Como sustancias portadoras aceitosas o medios

15 disolventes se consideran especialmente aceites vegetales y animales como, por ejemplo aceite de maní, o aceite de maravilla o aceite de hígado. Además los preparados pueden contener agregados como edulcorantes, aromáticos, colorantes o medios de conservación.

20 Las dosis diarias se encuentran entre 0,1 y 4 g, preferentemente entre 0,5 y 2 g, que se administran de preferencia en varias parcialidades entre 0,1 y 1 g y de preferencia entre 250 y 500 mg 2 a 4 veces al día.

25 Una aplicación especial de las nuevas sus-

til - fenil) butano se extrae con éter. La fase etérea se lava varias veces con agua y a continuación se elimina el éter al vacío. El residuo que queda es el ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - fenil) butano, blanco, cristalino de punto de fusión 130°C.

Análisis $C_{18}H_{20}O_4$

se encontró: C 71,1 % H 6,5 % índice ácido 189

se calculó : C 72,0 % H 6,7 % índice ácido 186

10 Ejemplo 2

ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) butano.

15 A una solución de 40 g hidróxido de sodio en 600 ml de etanol se agrega 200 g éster metílico del ácido 3,3-bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) butano (punto de fusión 82°C) y se hierve bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se acidula con ácido clorhídrico. Se destila el alcohol y se recibe el residuo sólido sobre toluol caliente. La solución caliente se filtra. Al enfriar se separa de la solución de toluol el ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - fenil) butano. Esta tiene un punto de fusión de 156°C.

Análisis: $C_{24}H_{32}O_4$

se encontró: C 75,5 % H 8,7 %

Se calculó : C 75,0 % H 8,3 %

5 Ejemplo 3

a) ácido bis (4' - hidroxil - 3',5' - di - butil terciario - fenil) etano.

10 En un desleimiento de 103 g 2,6 - di - butilfenol terciario en 200 g metanol y 147 g hidróxido de sodio se gotea a 85°C en el curso de 6 horas y gradualmente 129 y de ácido dicloroacético disuelto en 40 g de metanol. Este aditamiento se agita a continuación alrededor de 20 horas a 80°C. Después del enfriamiento a 20°C se acidula con ácido clorhídrico diluido (pH = 5 a 6).
15 Con esto precipita el ácido bis (4' - hidroxil - 3',5' - di - butil terciario - fenil) etano crudo de color amarillo anaranjado. Después de secar y recrystalizar desde
20 ciclohexano se obtiene el ácido puro como compuesto cristalino de punto de fusión de 211°C.

Análisis: $C_{30}H_{44}O_4$

Se encontró: C 76,9 % O 13,5 % H 9,3 %

se calculó : C 77,0 % O 13,7 % H 9,4 %

25

17-8-73

b) En un matraz de 4 cuellos provisto de agitador, termómetro, refrigerante de reflujo y embudo de separación, se disuelven 206 g 2,6 - dibutilfenol terciario (1 mol) y 50 g ácido glicólico de 78 % (0,5 mol) en 1 de ácido acético glacial y se gotea 74 g ácido sulfúrico concentrado de modo que la temperatura no suba de 40°C. Después de finalizar el agregado del ácido sulfúrico se agita todavía alrededor de 2 horas a 40°C.

El precipitado que se produce se sinfonea y se neutraliza con agua. El secado del producto crudo se obtiene en una estufa de de secado al vacío a 80°C.

100 g del ácido bis (4 - hidroxí - 3,5 - di butilfenil terciario) etano se hierve en 200 ml de alcohol absoluto durante 2 horas con refrigerante de reflujo. El precipitado que resulta después del enfriamiento se filtra, se lava con etanol absoluto y se seca a 100°C en estufa al vacío. El punto de fusión de la sustancia es de 210°C.

Una ulterior posibilidad para purificar el producto crudo es la cristalización desde ciclohexano. Después del secado a 100°C en una estufa al vacío se obtiene el ácido bis (4' - hidroxí - 3,5 - di - butilfenil terciario) etano con un punto de fusión de 212°C.

Análisis: $C_{30}H_{44}O_4$

se encontró: C 77,1 % H 9,3 %

Se calculó : C 77,0 % H 9,4 %

Si se seca el ácido bis (4 - hidroxí - 3,5 - di - butilfenil terciario) etano a temperatura ambiente, se forma con ciclohexano un producto cristalino.

5

Ejemplo 4

ácido bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) etano

10

Una solución de 82 g ácido glioxílico. $1/2$ H_2O (1 mol) y 375 g o - butilfenol terciario (2,5 mol) en 300 ml benzol se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso a 40°C y a esta temperatura se condensa. De tiempo en tiempo se vuelve a saturar con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de 40 horas finaliza la condensación.

15

El precipitado producido se sifonea y se recristaliza desde cloruro de metileno. El rendimiento es de 190 g (= 52% referido a ácido glioxílico). Punto de fusión 173°C.

20

Análisis: $C_{22}H_{28}O_4$

se encontró: C 74,0 % H 7,6 %

se calculó : C 74,1 % H 7,8 %

25

Ejemplo 5

n - butilester del ácido bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil) etano

5

Se disuelven 35,6 g ácido bis (4 - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) etano (0,1 mol) en una mezcla de 222 g n - butanol y 240 g toluol. Como catalizador esterificante se agrega 1 g ácido p - toluolsulfónico. Se destila azeotrópicamente hasta que en el separador se han separado 1,8 ml de agua. La fase butanol - toluol se lava primero con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y después con agua. La mezcla disolvente se destila y el residuo se redisuelve en 300 ml de heptano. Después de la destilación del disolvente se obtiene 38 g (= 92 % referido al ácido agregado) n - butilester del ácido bis (4' - hidroxí - 3' - butil - fenil terciario) etano. El punto de fusión es de 124 °C.

10

15

20

Fórmula condensada $C_{26}H_{36}O_4$

se encontró: C 75,3 % H 9,0 %

se calculó : C 75,6 % H 8,0 %

Ejemplo 6

25 éster isopropílico del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí -

3' - butil - fenil terciario) butano

5 En un matraz de 4 cuellos provisto de agitador, refrigerante de reflujo, termómetro, y tubo conductor de gas se introducen 300 g o - butilfenol - terciario (2 mol), 144 g éster isopropílico del ácido acetacético (1 mol) y 0,72 g etilmercaptano. Se enfría la mezcla reactiva a 10°C y se satura, bajo agitación con cloruro de hidrógeno. La condensación se efectúa en forma débilmente exotérmica. Después de aproximadamente 10 horas de condensación se agrega 1 l de toluol y el agua de condensación formada se destila azeotrópicamente. Después del enfriamiento de la solución de toluol, precipita el producto final como una sustancia blanca cristalizada.

15 Rendimiento: 358 g (= 84 % referido al éster del ácido acetacético). Punto de fusión 176°C.

se encontró: C 75,9 % H 8,9 %

se calculó : C 76,0 % H 8,9 %

20 Ejemplo 7

n - butiléster del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) butano

25 En una mezcla de 300 g o - butilfenol ter-

ciario (2 mol), 158 g n - butiléster del ácido acetoacético y 0,5 g etilmercaptano se introducen a 10°C cloruro de hidrógeno gaseoso. Se condensa la solución bajo agitación a 10°C aproximadamente durante 48 horas. A continuación se destila al vacío el agua de condensación y no el o - butilfenol que ha reaccionado. El residuo, que tiene aspecto resinoso, se redisuelve en ciclohexano.

Rendimiento: 372 g (= 84 %)

Punto de fusión: 103°C

10 Análisis: $C_{28}H_{40}O_4$
se encontró: C 77,3 % H 9,6 %
se calculó : C 77,6 % H 9,1 %

Ejemplo 8

15

n - butiléster del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - metil - fenil) butano

2160 g o - cresol (20 mol), 760 g éster n - butílico del ácido acetoacético (5 mol) y 0,76 g etilmercaptano se enfrían a 10°C y se saturan con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de 20 horas aproximadamente de condensación a 10°C se destilan por medio de trompa de vacío el ácido clorhídrico y el o - cresol. La temperatura se hace aumentar lentamente de 20°C a 150°C.

17-8-73

- 38 -

El producto resinoso que queda después de la destilación se recristaliza en 3 l de xilol con agregado de un poco del Kieselgur.

Rendimiento: 1220 g (= 68 % referido al ester n - butílico del ácido acetoacético agregado)

Punto de fusión 116°C

Análisis: $C_{22}H_{28}O_4$

se encontró: C 73,9 % H 7,9 %

se calculó : C 74,1 % H 7,9 %

10

Ejemplo 9

éster ciclohexil del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil - fenil terciario) butano.

15

En un matraz de 4 cuellos se mezclan 300 g de o - butilfenol terciario (2 mol), 184 g éster ciclohexil del ácido acetoacético (1 mol) y 0,9 g etilmercaptano y se saturan con cloruro de hidrógeno gaseoso a 10°C. Después de un tiempo de condensación de 24 horas se agrega toluol y se destila el agua de condensación azeotrópicamente. Al enfriar precipita del toluol el éster ciclohexil del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) butano en forma cristalizada.

25 Rendimiento: 384 g (= 82 % referido al éster de ácido

17-8-73

- 39 -

acetoacético agregado)

Punto de fusión 168°C

Análisis: $C_{30}H_{42}O_4$

se encontró: C 77,9 % H 9,1 %

5 se calculó : C 77,3 % H 9,0 %

Ejemplo 10

éster del ácido dodecil 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3',5' -
10 dimetil - fenil) butano.

En un matraz de 4 cuellos se mezclan 122 g
2,6 - dietilfenol (1 mol), 135 g éster dodecílico del
ácido acetoacético (0,5 mol) y 0,7 etilmercaptano y se
15 agrega cloruro de hidrógeno durante 8 horas a 10°C. La
mezcla se agita durante 24 horas a 10°C. Entonces se agre
ga toluol y se destila el agua formada azeotrópicamente.
Después del enfriamiento precipita el éster dodecílico
del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3',5' - dimetil -
20 fenil) butano en forma cristalizada.

Rendimiento: 176 g (= 71 % referido al éster acetoacéti-
co)

Punto de fusión 121°C

Análisis: $C_{32}H_{48}O_4$

25 se encontró: C 77,4 % H 9,8 %

se calculó : C 77,4 % H 9,6 %

Ejemplo 11

5 éster 2,2 - dimetil - propanodiol - (1,3) del ácido bis
[3,3 - bis (4' - hidroxí - 3 - butilfenil terciario) bu-
tano]

10 Como está descrito en el ejemplo 16 se
mezclan 450 g o - butilfenol terciario (= 3 mol), 136 g
éster 1,3 - bis del ácido acetoacético de 2,2 - dimetil
propanodiol (= 1/2 mol) y 0,68 g etilmercaptano, se sa-
tura con cloruro de hidrógeno a 10°C se condensa en 28
15 16. El producto bruto se cristalizó desde el toluol.
Rendimiento: 302 g (62% referido al éster del ácido ace-
toacético)

Punto de fusión 96°C

Análisis: $C_{53}H_{75}O_8$

20 se calculó : C 76,2% H 8,6 %

se encontró: C 77,0% H 8,9 %

Ejemplo 12

25 éster bencílico del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' -

butilfenil terciario) butano.

En el matraz de reacción se mezclan 450 g
o - butilfenol terciario (3 mol), 192 g éster bencílico
5 del ácido acetoacético (1 mol) y 0,98 g etilmercaptano y
se condensa en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso
durante 48 horas a 10°C. A continuación se extrae el áci-
do clorhídrico a aproximadamente 15°C mediante trompa de
agua; entonces se sube la temperatura del baño lentamen-
10 te a 190°C y se destila el resto del o - butilfenol ter-
ciario. Como residuo queda una resina áspera, parda. Es-
te producto bruto se disuelve en toluol con tierra blan-
queadora para aclarar y después de filtrar la tierra blan-
queadora se precipita con hexano.
15 Rendimiento: 394 g (= 84 % referido al éster del ácido
acetoacético agregado).

Punto de fusión 113°C

Análisis: $C_{31}H_{38}O_4$

se encontró: C 78,1 % H 7,9 %

20 se calculó : C 78,5 % H 8,0 %

Ejemplo 13

n - butilamida del ácido 3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' -
25 butil - fenil terciario) butano

Se mezclan 158 g butilamida del ácido acetacético (1 mol), 600 g o - butilfenol terciario (4 mol) y 1 g etilmercaptano y se saturan con cloruro de hidrógeno gaseoso seco a 10°C. Después de un tiempo de condensación de aproximadamente de 40 horas se extrae primero el agua formada y después el o - butilfenol sobrante al vacío.

El residuo se recrystaliza desde el xilol.
Rendimiento: 263 g (= 60 % referido a la butilamida del ácido acetacético agregado)

Punto de fusión 215°C

Análisis: $C_{28}H_{41}NO_3$

se encontró: C 76,6 % H 9,4 %

se calculó : C 76,6 % H 9,3 %

15

Ejemplo 14

ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) pentano.

20

600 g o - butilfenol terciario, ácido levulínico y 0,6 g etilmercaptano se saturan con cloruro de hidrógeno gaseoso a 20°C y se condensan durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente. Al terminar la condensación se destila el agua y el o - butilfenol

25

17-8-73

terciario sobrante primero con trompa de agua (10 Torr) y después con bomba de aceite. (1 Torr). La temperatura del baño caliente se eleva paulatinamente a 150°C. Después del enfriamiento del residuo se obtiene una resina áspera de color amarillo. Después de redissolver en 500 ml toluol se obtiene 300 g (80 %) de un compuesto blanco cristalizado con punto de fusión de 155°C.

Análisis: $C_{25}H_{34}O_4$
se encontró C 75,3 % H 8,8 %
se calculó C 75,4 % H 8,5 %

Ejemplo 15

n - butiléster del ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) pentano

Se disuelven 39,8 g ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) pentano en 222 g n - butanol y 228 g toluol y se hacen reaccionar con 1 g de ácido p - toluolsulfónico como catalizador esterificado. Se destila azeotrópicamente hasta que no pase más agua. Después de la destilación del toluol y butanol se obtiene un residuo resinoso.

Después de recristalizar desde hexano se obtiene el n - butiléster del ácido 4,4 - bis (4' - hi-

droxi - 3' butilfenil terciario) pentano como producto blanco cristalizado.

Rendimiento: 27,9 g (61,5 %)

Punto de fusión 123°C

5 se encontró: C 76,7 % H 9,2 %
 se calculó : C 76,6 % H 9,3 %

Ejemplo 16

10 éster glicólico del ácido bis [3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) butano].

Se mezclan en un matraz de reacción 1200 g o - butilfenol terciario (= 8 mol) y 230 g etilenglicol - 1,2 - bis (del éster del ácido acetoacético), $n_D^{20} = 1,4535$ (= 1 mol). La mezcla reactiva se enfría a 10°C, se agrega 1,14 g etilmercaptano y se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso seco hasta saturación. Por enfriamiento con agua de hielo se mantiene la temperatura de condensación durante 24 horas a 10°C. El ácido clorhídrico acuoso se extrae con trompa de agua a temperatura de 15 a 20 °C. Después se eleva lentamente la temperatura a 180°C y se destila el o - butilfenol terciario sobrante. Después del enfriamiento del producto bruto resinoso se
25 recristaliza de toluol.

Rendimiento: 595 g (= 75 . referido al éster acetocético)

Punto de fusión 170°C

Análisis: $C_{50}H_{66}O_8$

5 se encontró: C 75,9 ; H 8,3 %

se calculó: C 75,5 ; H 8,3 %

Ejemplo 17

10 éster hexanodiol - (1,6) del ácido bis [3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil - fenil terciario) butano]

Según el ejemplo 16 se condensa una mezcla de 450 g o - butilfenol terciario (= 3 mol), 143 g hexanodiol - 1,6 - bis (éster del ácido acetocético) (= 0,5 mol) y 0,6 g etilmercaptano a 10 °C con cloruro de hidrógeno durante 18 horas. Después de la destilación del agua y del o - butilfenol terciario se obtuvieron 390 g de una resina áspera, parda. Después de la recristalización desde acetona se obtuvieron 272 g (64% referido a ácido acetocético) de un producto cristalizado de punto de fusión de 104°C.

Análisis: $C_{54}H_{74}O_8$

se encontró: C 75,2 % ; H 8,1 %

25 se calculó : C 76,0 % ; H 8,7 %

Ejemplo 18

glicoléster del ácido bis [4,4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) pentano

5

Una mezcla de 64,5 de éster glicólico del ácido levulínico, 309 g o - butilfenol terciario y 0,3 g etilmercaptano se saturan con cloruro de hidrógeno durante 16 horas a 10°C. A continuación se condensa por 48 horas a 10°C. El agua de condensación y el o - butilfenol terciario sobrante se destilan.

El residuo resinoso se recristaliza desde heptano. Se obtiene el éster glicólico del ácido bis [4;4 - bis (4' - hidroxí - 3' - butilfenil terciario) pentano] de punto de fusión de 132°C. El rendimiento es de 140 g.

Análisis: $C_{52}H_{70}O_8$

se encontró: C 76,0 % H 8,4 %

se calculó : C 75,8 % H 8,5 %

20

Ejemplo 19

ácido 4,4 - bis (4' - hidroxí - fenil) pentano

25

Se mezclan 376 g fenol (4 mol), 116 g ácido

17-8-73

levulínico (1 mol) y 0,4 ml etilmercaptano y se condensan bajo agitación durante aproximadamente 48 horas a 30° a 40°C bajo introducción simultánea de cloruro de hidrógeno. La solución de la reacción viscosa se recibe en éter y la fase etérea se lava primero con una solución de bicarbonato de sodio, y después con agua. Después de la eliminación del éter resulta una masa aspera, resinosa con un punto de fusión de 171 - 173°C.

Análisis: $C_{17}H_{18}O_4$
se encontró: C 70,8 % H 6,0 %
se calculó : C 71,3 % H 6,3 %

Ejemplo 20

15 ácido bis (4' - hidroxí - 3',5' - di - butil - fenil terciario) etano.

103 g de 2,6 - di - butilfenol terciario (1/2 mol) y 21 g ácido glioxílico (1/4 mol) ($CHO.COOH. 1/2 H_2O$) se disuelven en 300 ml en tetracloruro de carbono y se agita durante aproximadamente 40 horas a 50°C. Durante las primeras 6 horas se hace pasar una corriente débil de cloruro de hidrógeno a través de la solución; posteriormente se vuelve a saturar de vez en cuando con: 25 cloruro de hidrógeno. Una vez terminado el tiempo de con-

densación se separa el disolvente. El producto untoso que precipita, se redisuelve varias veces en hexano. El compuesto de color débilmente amarillento y cristalizado funde a 211°C.

5 Análisis: $C_{30}H_{44}O_4$
 se encontró: C 76,4 % H 9,1 %
 se calculó : C 76,9 % H 9,4 %

Ejemplo 21

10

éster glicólico del ácido bis [3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil terciario - 5' - bromo - fenil) butano]

15 Se disuelven 79,4 g éster glicólico del ácido bis [3,3 - bis (4' - hidroxí - 3' - butil-fenil terciario) butano] (0,1 mol) en 400 ml sulfuro de carbono. A esta solución se gotea lentamente 32 g de bromo en 200 ml sulfuro de carbono a -5 hasta 0°C. A continuación se agita durante aproximadamente 6 horas a 20 -
20 25°C. Después de destilar el disolvente queda un residuo sólido, de color débilmente rosado.

Punto de fusión 69 - 73°C

25 Análisis: $C_{50}H_{62}Br_4O_8$
 se encontró: C 53,1 % H 5,2 % Br 27,3 %
 se calculó : C 54,0 % H 5,6 % Br 28,8 %

Ejemplo 22

éster metílico del ácido 5,5 - bis (4' - hidroxí - 3',5' - dimetilfenil) hexano.

5

244 g 2,6 - dimetilfenol (2 mol), 72 g éster metílico del ácido acetilbutírico (0,5 mol) y 0,5 etilmercaptano se mezclan y se introduce bajo agitación cloruro de hidrógeno seco a 10°C durante 6 horas. Después de 48 horas se extrae el producto sólido cristalizado con hexano frío con lo cual se disuelve el 2,6 - dimetilfenol. El residuo sin disolver que queda al final, se filtra y se recristaliza desde una fracción de cloruro de hidrógeno con punto de ebullición entre 140 hasta 150°C (Varsol) con agregado de carbón animal.

15

Rendimiento: 150 g

Punto de fusión 153°C

Análisis: $C_{23}H_{30}O_4$

se encontró: C 75 % H 8,3 %

20

se calculó : C 74,5 % H 8,1 %

Ejemplo 23

Un compuesto según ejemplos 1 a 22 se comprimen a tabletas de 250 mg, que pueden usarse como do-

sis individual.

Ejemplo 24

5 Se llenan cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado con 250 mg de algún compuesto consignado en los ejemplos 1 a 22.

Ejemplo 25

10 250 mg de un compuesto según ejemplos 1 a 22 se mezclan con 100 mg de lactosa y se llena en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

15 Ejemplo 26

500 mg de algún compuesto según ejemplos 1 a 22 se comprime en una tableta.

20 Ejemplo 27

25 500 mg de un compuesto molido según ejemplos 1 a 22 se mezclan con 200 mg de lactosa pulverizada y 20 mg de ácido ascórbico y se llenan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 28

100 g de un compuesto según ejemplos 1 a
22, 20 g de sulfato de calcio y 50 g de azúcar de caña
5 se mezclan totalmente y se granulan con una solución ca-
liente de gelatina al 10 %. La masa húmeda se prensa di-
rectamente sobre los soportes secadores a través de un
cedazo standard -US 16 mesh directamente sobre los seca-
dores. El granulado se seca a 49°C y se prensa a través
10 de un cedazo standard 20 mesh. Estos gránulos se mezclan
entonces con 30 g de almidón, 10 g de talco y 6 g de es-
tearina y se prensan a través de un cedazo US - standard
60 mesh. A continuación se comprimen en tabletas de 200
mg de la sustancia activa.

15

Ejemplo 29

200 mg de un compuesto según ejemplos 1 a
22 se mezclan con 600 mg de aceite de rani formando una
20 masa espesa y se llenan cápsulas de gelatina blanda.

Ejemplo 30

500 mg de un compuesto según ejemplos 1 a
25 22 se mezclan 500 g de aceite de maravilla formando una

masa espesa y se llenan cápsulas de gelatina blanda, de modo tal que cada cápsula contenga 200 mg del compuesto activo.

5 Ejemplo 31

Para una preparación oral se agregan 250 g de un compuesto según ejemplos 1 a 22 a un placebo granulado de 250 g que está formado por 60% de lactosa y 40 %
10 de almidón y a continuación 30 g de talco y 20 g de estearato de magnesio. El tableteo se efectúa en una máquina rotatoria.

Ejemplo 32

15

Las tabletas se obtienen a partir de los siguientes componentes: Compuestos molidos según ejemplos 1 a 22, 250 mg, almidón de maíz, 140 mg, lactosa pulverizada 45 mg, talco 30 mg, amilopectina 30 mg, estearato de
20 magnesio 5 mg.

Ejemplo 33

Lingüetas se obtienen por combinación de
25 los siguientes componentes: Compuestos según ejemplos 1

a 22 300 mg, estearato de magnesio 15 mg, lactosa 125 mg. Estos componentes se mezclan bien y se llenan en cápsulas de gelatina dura.

5 Ejemplo 34

Una mezcla de 550 g de un compuesto según ejemplos 1 a 22, 95 g almidón de maíz, 44 g ácido algínico y 3,6 g estearato de magnesio se comprimen en moldes y después se quiebran para formar gránulos. Los granulitos se pasan por un cedazo standard US 8 mesh y se agrega 3,4 g estearato de magnesio. La mezcla se comprime a continuación a tabletas.

15 Ejemplo 35

A una mezcla de 150 g de un compuesto según ejemplos 1 a 22 y 44 g de aceite de grano se agregan 3,1 g goma arábiga y 1,6 g goma tragacanto. A esta mezcla se agrega lentamente una solución de 0,1 g de condensado de alcohol cetílico - polioxietil, 40 g azúcar de caña, 0,025 g propilparahidroxibenzoato, 935 g metilparahidroxibenzoato y 108 g de agua. Después de agregar una sustancia para corregir el sabor y eventualmente un colorante adecuado, se homogeniza la mezcla mediante un homogenizador conven-

cional, de modo que se forma una emulsión adecuada para uso oral. Esta emulsión se envasa en frascos adecuados.

Ejemplo 36

5

110 g de una combinación según ejemplos 1 a 22 se muelen por varias horas en un molino de bolas con una solución de 15 g de ciclamato de calcio, 3 g polivinilpirolidona, 1 g metilparahidroxibenzoato y 1,9 g de un producto de condensación de octilcresol X 8 - 10 AEO, de donde resulta una suspensión adecuada para uso oral.

Ejemplo 37

15

Se mezclan intensivamente 60 g glicerofosfato de sodio, 40 g glicerofosfato de calcio y 110 g de algún compuesto según ejemplo 1 a 22 y esta mezcla se agrega paso a paso a 850 g de caseína soluble en un mezclador corriente y se mezcla homogéneamente. De este modo resulta un preparado apto para uso dietético.

Ejemplo 38

25

Una mezcla de algunos granos de sodiodio-

xilsulfosuccinato, disuelta en una cantidad adecuada de metanol, 520 g de un compuesto según ejemplos 1 a 22, 70 g almidón de maíz y 10 g de ácido algínico se granula mediante un agregado de una cantidad adecuada de pasta de almidón de maíz acuosa al 10 %. Los gránulos se revuelven en un cedazo standard US 12 mesh y se secan a una temperatura entre 50 a 55°C. Los granulitos se presionan entonces nuevamente en un cedazo - 12 mesh, se agrega 5 g de estearato de magnesio y se comprimen a tabletas de 100 mg de sustancia activa.

Ejemplo 39

Una mezcla de 500 g de un compuesto según ejemplos 1 a 22, 90 g de almidón de maíz y 7 g de estearato de magnesio se comprimen en moldes. Estos comprimidos se quiebran formando gránulos y se revuelven a través de un cedazo (8 mesh). Los granos se cubren de una mezcla, en cantidad adecuada, de 15 g de resina, 3 g aceite de oliva y 800 g alcohol etílico. Se agregan 3 g de estearato de magnesio y se comprimen a tabletas con una cantidad de sustancia activa correspondiente a 250 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 10 de

Junio de 1.972, bajo el Nº P 22 28 448.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

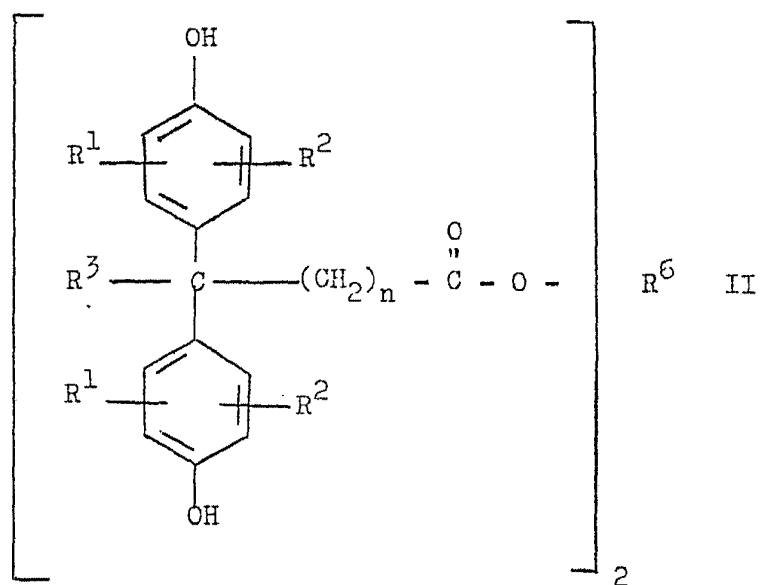
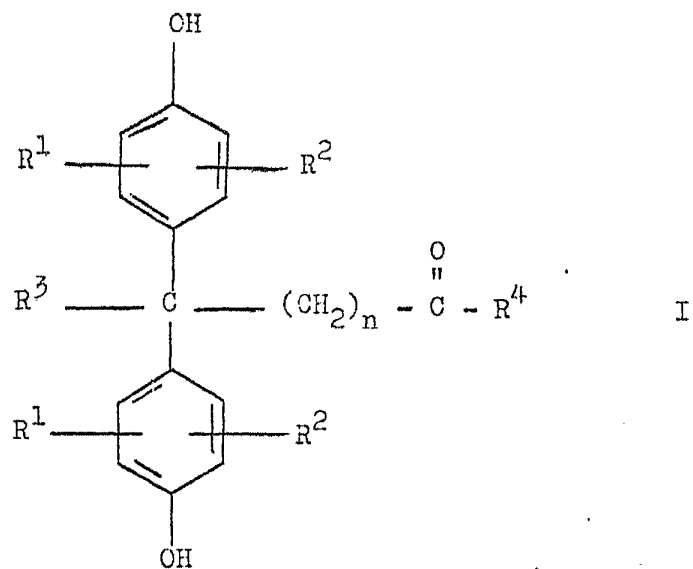
- REIVINDICACIONES -

10

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:

15 1ª.- Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos de acción metabólica a base de ácido bis-(4-hidroxi-fenil)alcanoico, caracterizado porque un ácido bis-(4-hidroxi-fenil)alcanoico de la fórmula general
20 I ó II

25



donde significan: R^1 y R^2 , un átomo de hidrógeno, un átomo-

mo de halógeno o un resto alquílico con 1 a 4 átomos de
carbono, donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o distintos;
 R^3 , un átomo de hidrógeno o un resto alquílico con 1 a 3
átomos de carbono; R^4 , hidroxí, alcoxi con 1 a 18 átomos
5 de carbono, fenilalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono al-
quílico, cicloalcoxi con 5 a 8 átomos de carbono o un gru-
po

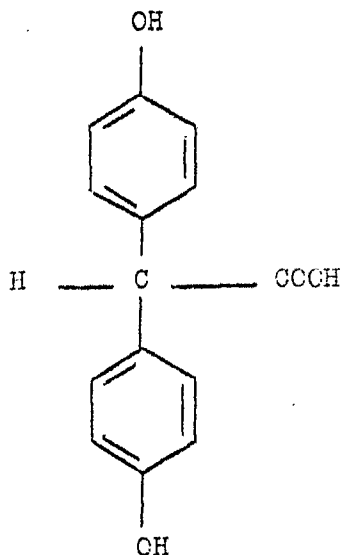


donde Z y Z' significan hidrógeno, alquilo con 1 a 18
átomos de carbono, fenilo o cicloalquilo con 5 a 8 áto-
mos de carbono, pudiendo ser Z y Z' iguales o distintos,
15 o Z y Z' pueden formar con el átomo de nitrógeno un ani-
llo heterocíclico; R^6 , es un resto alquileo con 2 hasta
12 átomos de carbono; y n, 0 ó un número entero entre 1
y 6, obtenido haciendo reaccionar fenoles convenientemen-
te sustituidos con ácido dicloroacético para formar com-
puestos de la fórmula

20

25

5



10

y, llegado el caso, transformando en los ésteres o amidas con alcoholes o aminas convenientemente sustituidos, es llevado a una unidad de dosificación en una etapa de reacción adicional.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce un preparado para la administración oral.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce un preparado con un contenido de 0,1 hasta 1 g de sustancia activa de la fórmula I o II.

25

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce un preparado con un contenido de 0,25 hasta 0,5 g de sustancia activa de la fórmula

30.8.1975

la I o II.

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

5 6ª.- "Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos de acción metabólica a base de ácido bis-(4-hidroxi-fenil)alcanoico".

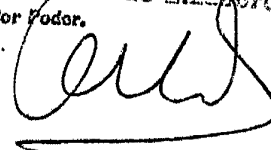
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de sesenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 SET. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



30.8.1975

VGT/.