



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente solicitud y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 10 | ES | 11 | 486040 | 10 | A1 |
| 21 | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | | |
| | | | 18 NOV 1978 | | |

PATENTE DE INVENCION

CALENDA

| | | | | | |
|----|---------------|----|-------------------------|----|--------------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| 31 | NUMERO | | | | |
| | P 28 50 058.5 | | 18 de Noviembre de 1978 | | R. Federal Alemana |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 34 | FECHA DE PUBLICIDAD | 35 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 36 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | C08G65/32 // A61K31/465 | | |

| | |
|----|--|
| 37 | TITULO DE LA INVENCION |
| | PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE POLIETER |

| | |
|----|--------------------------|
| 38 | SOLICITANTE (ES) |
| | BAYER AKTIENGESELLSCHAFT |

| | |
|----|---|
| 39 | DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| | Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana |

| | |
|----|---|
| 40 | INVENTOR (ES) |
| | Siegfried Linke, Mithat Mardin, Hans Peter Krause, Rüdiger Sitt |

| | |
|----|--------------|
| 41 | TITULAR (ES) |
| | |

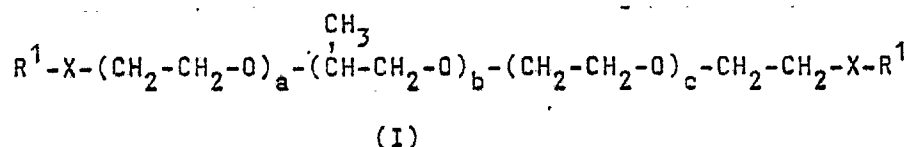
| | |
|----|---------------|
| 42 | REPRESENTANTE |
| | GOMEZ-ACEBO |

La presente invención se refiere a nuevos derivados de poliéter, a varios procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamento, especialmente como inhibidor de la absorción de lípido.

5 Yá es conocido, que los poliéteres tensioactivos, compuestos de unidades de óxido propilénico y óxido etilénico tienen propiedades inhibidoras de la absorción de lípido. Bochenek y Rodgers señalan que, los Pluronic-polióles no iónicos con un bloque hidrófobo de un 90 %, (es decir un 90 % de óxido propilénico) muestran
10 efectos inhibidores de la absorción de lípido, mientras los poliéteres hidrófilos de la misma serie influyen solamente poco la absorción de lípido (véase Biochimica et Biophysica Acta, 489, (1977) 503 - 506).

15 En la patente US 3 202 578 se describen polioxialquilenos que se pueden emplear como laxantes. En ésta patente se menciona, además del efecto laxante, también un efecto sobre la disminución de la colessterina en la sangre. Según las exposiciones en ésta patente son especialmente adecuados como compuestos reductores de la colessterina aquellos polioxialquilenos que tienen un peso molecular
20 de aproximadamente 7.500 y un 80 % de óxido etilénico.

La invención se refiere a los derivados de poliéter de la fórmula general (I)



donde

25 X en cada caso, significa oxígeno, azufre, un grupo NH ó un grupo N-alquilo,
R¹ significa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo ó aralquilo, donde éstos grupos pueden estar en caso dado

sustituídos por nitro, ciano, azido, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, fenilo, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alcoxi-carbonilo, aciloxi, acilamino, hidroxilo, carboxi ó SO_2 -alquilo

y

5 a, b y c representan números enteros que se han seleccionado de manera que resulte un peso molecular medio de 3 000 - 5 000 y que en la proporción de óxido propilénico (b) ascienda a un 60 hasta 80 % y la proporción en óxido etilénico (a y c) a un 20 - 40 %.

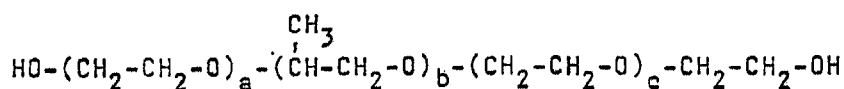
10 En el caso de que el sustituyente R^1 contenga un grupo carboxi ó amino, se refiere la invención también a las sales de éstos compuestos, que se forman bien con bases, ó en el caso del grupo amino con ácidos, en forma en sí conocida.

15 De especial interés son los compuestos de fórmula general (I) con un peso molecular medio de aproximadamente 4 000, una proporción de óxido propilénico de un 70 % y una proporción de óxido etilénico de un 30 %.

20 Sorprendentemente muestran los derivados de poliéter de la fórmula general (I) un efecto inhibitor de la absorción de lípido muy fuerte a pesar del bajo peso molecular y de una proporción en óxido etilénico de un 20 hasta un 40 %.

Los derivados de poliéter de la presente invención, de la fórmula general (I) se obtienen así

25 a) poliéteres de fórmula general (II)



(II)

donde

a, b y c tienen los significados arriba indicados,

se transforman en un disolvente orgánico inerte, en forma en sí conocida, con hidruro sódico, amida sódica ó alcoholato sódico en el correspondiente dialcoholato y a continuación se hace reaccionar con un haluro de fórmula general (III)



donde

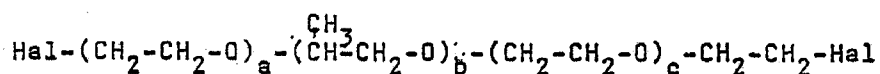
R^1 tiene el significado arriba indicado y

Hal representa halógeno, especialmente bromo ó cloro

ó

10

b) los grupos hidroxilo del poliéter de fórmula general (II) se hacen reaccionar según métodos conocidos al haluro de fórmula general (IV)



(IV)

15

donde

a, b, c y Hal tienen los significados arriba indicados y

éste haluro entonces, en presencia de un disolvente inerte, en forma en sí conocida, con un alcohol, mercaptano ó amina de fórmula general (V)

20



donde

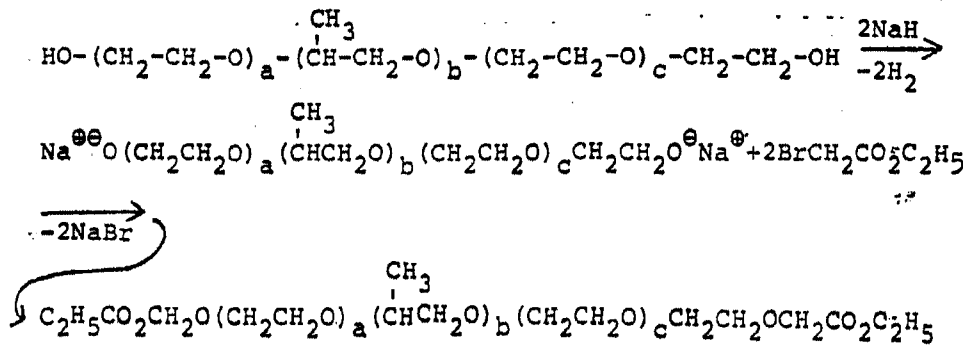
R^1 y X tienen los significados arriba indicados.

En el caso de que R^1 signifique arilo y X esté por oxígeno, representa la variante de procedimiento b) (reacción de IV

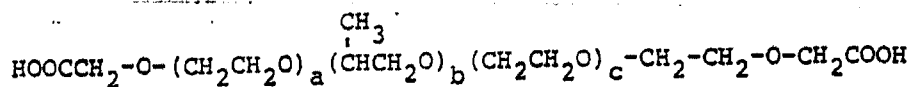
con V) una forma de ejecución preferente.

Empleando el poliéter de fórmula general (II), hidruro sódico y bromoacetato de etilo, se puede representar el desarrollo de la reacción según la variante a) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

5

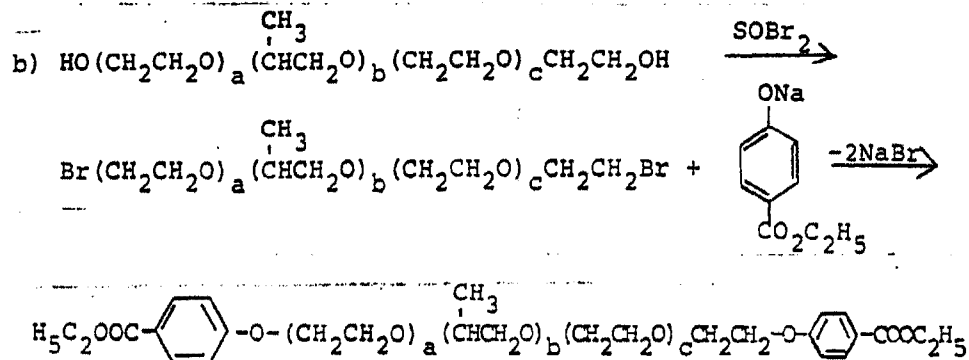


Saponificación



10

Empleando el poliéter de fórmula general (II), bromuro tionílico y la sal sódica del p-hidroxibenzoato de etilo como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción según la variante b) mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Los poliéteres de fórmula general (II) a emplear como productos de partida son conocidos y se pueden obtener según métodos conocidos (véase patente US 3 674 619 y I.R. Schmolka en J. Am. Oil Chemists Soc. 54 Nr. 3, 110 - 16, 1977).

Los haluros de fórmula general (III) a emplear como productos de partida son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos (véase Houben Weyl tomo 5/3, pags. 830 - 838, 862 - 870 (1962); tomo 5/4, pags. 361 - 411, 610 - 628 (1960).

Como ejemplos sean mencionados:

Bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, 2-bromobutirato de etilo, 4-bromobutirato de metilo, 4-bromocrotonato de etilo, 2-bromoisobutirato de etilo, 2-bromopropionato de etilo, 3-bromopropionato de metilo, 2-bromovalerianato de etilo, 5-bromovalerianato de etilo.

De especial importancia son los derivados de poliéter de la fórmula general (I)

donde:

X significa oxígeno, azufre, -nH ó N-alquilo (1 - 2 átomos de carbono) y

R¹ significa alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, especialmente 1 hasta 8 átomos de carbono, bencilo ó un resto fenilo, donde los restos alquilo están, en caso dado, sustituidos por 1 ó 2 grupos carboxi, en caso dado esterificados y donde el resto fenilo está en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi (en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono), halógeno, nitro ó trifluormetilo.

son especialmente preferentes los compuestos de fórmula general (I)

donde

X significa oxígeno y

R¹ significa alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, que está sus-

tituido por una función ácido carboxílico.

Los compuestos de la presente invención tienen una distribución de peso molecular muy estrecha.

5 La caracterización y composición de los compuestos de la presente invención se efectua analíticamente mediante determinación del peso molecular a partir del índice hidroxilo. El contenido en óxido etilénico se determina por el espectro de RMN ^{-1}H .

10 Los poliéteres de la presente invención muestran, sorprendentemente, unos efectos muy fuertes en el tratamiento de los desordenes del metabolismo de la grasa y de los carbohidratos. Producen especialmente una disminución de la colessterina más elevada en el suero y en el tejido y reducen simultaneamente una hipertrigliceridemia. Los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, arterosclerosis, adipositas
15 y para el tratamiento de los desordenes en el metabolismo provocados por éstas.

Es de considerar como sorprendentemente extraordinario, que los poliéteres de la presente invención justamente en éste margen de peso molecular de 3 hasta 5000, especialmente 4000,
20 y la proporción especial entre óxido propilénico y óxido etilénico posean un efecto hipolipidémico tan destacado. Como los compuestos de la presente invención además de éste fuerte efecto tienen muy buena compatibilidad representan un enriquecimiento de la farmacia.

La presente invención comprende los preparados
25 farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles, contienen una ó varias sustancias activas de la presente invención ó que se componen de una ó varias de las sustancias activas de la presente invención, así como a procedimientos para la obtención de éstos preparados.

30 La presente invención comprende asimismo los

preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido en sustancia activa es una fracción ó un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó 1/2, 1/3 ó 1/4 de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde a una dosis diaria total, a 1/2 ó a 1/3 ó a 1/4 de una dosis diaria.

Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles se entienden los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación de toda clase, sólidos, semisólidos, ó líquidos.

Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas.

Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la ó las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximética, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo, caolina y bentonita e (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos ó mezclas de las sustancias

mencionadas bajo (a) a (i).

Las tabletas, graneas, cápsulas, píldoras y granulados pueden estar dotados de los revestimientos y envolturas conteniendo los agentes opaquizadores, en caso dado, usuales y estar compuestos de manera que cedan la ó las sustancias activas solo ó preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, empleandose como sustancia de encamado, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

La ó las sustancias activas se pueden presentar en caso dado, con uno ó varios de los excipientes arriba mencionados también en forma microcapsulada.

Los supositorios contienen además de la ó las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles ó hidrosolubles usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao, ésteres superiores (por ejemplo, alcohol-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) ó mezclas de éstas sustancias.

Las soluciones y las emulsiones pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la solución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maiz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano ó mezclas de éstas sustancias.

Para la aplicación parenteral se pueden presentar las soluciones y emulsiones también en forma esterilizada y sangre-isotónica.

Las suspensiones pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y traganta ó mezclas de éstas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas pueden contener también colorantes, agentes de conservación, así como aditivos mejoradores del olor y sabor, por ejemplo, aceite de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán presentarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados preferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente de un 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos arriba mencionados pueden contener, además de las sustancias activas de la presente invención, ulteriores sustancias activas farmacéuticas.

La preparación de los preparados farmacéuticos arriba mencionados se efectúa en la forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, mezclando la ó las sustancias activas con el ó los excipientes.

La presente invención comprende también el empleo de las sustancias activas de la presente invención, así como de los preparados farmacéuticos que contienen uno ó varias de las sustancias activas de la presente invención, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/ó curar las enfermedades arriba indicadas.

Las sustancias activas ó los preparados farmacéuticos se pueden aplicar en forma local, oral, parenteral, intra-

peritoneal y/ó rectal, preferentemente oral.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso, tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria, administrar la ó las sustancias activas de la presente invención en cantidades totales de aproximadamente unos 0,05 hasta unos 500, preferentemente 0,5 hasta 100 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, repartidos en 1 hasta 6 administraciones y ésto antes y/ó durante y/ó después de las comidas. Una administración individual contiene la ó las sustancias activas de la presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 0,1 hasta unos 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y ésto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del periodo ó bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias activas se puede efectuar por cualquier especialista en base de sus conocimientos.

Ejemplos

Ejemplo 1 (Variante de procedimiento a)

20 g de poliéter con un peso molecular medio de 4.000 (compuesto II) se hacen reaccionar en 100 cc de tetrahidrofurano bajo nitrógeno con 3 g de hidruro sódico. Después de 1 hora se agregan 2,6 g de bromoacetato de etilo y a continuación se hierve durante

14 horas bajo reflujo. Después de descomponer el hidruro sódico en exceso se evapora la mezcla de reacción y se cromatografía sobre óxido de aluminio neutro con cloroformo como eluyente. El eluado se evapora. El residuo no muestra en el espectro IR bandas OH pero sí muestra una

5 banda CO en 1710 cm^{-1} . Después de saponificar los grupos éster con lejía sódica en etanol se obtiene el derivado de poliéter según la presente invención con dos grupos carboxilo libres.

$$n_D^{20} = 1,4572; \text{CO a } 1710\text{ cm}^{-1}.$$

10 Ejemplo 2

20 g del poliéter empleado en el ejemplo 1 se hacen reaccionar análogo al ejemplo 1 con 3 g de hidruro sódico y a continuación se agregan 2,2 g de ioduro metílico. La mezcla de reacción

15 se purifica por cromatografía en óxido de aluminio puro. El espectro IR del dimetiléter obtenido del poliéter empleado no contiene ya ninguna banda OH.

$$n_D^{20} = 1,4561$$

20 Ejemplo 3

Empleando en lugar del bromoacetato de etilo el 3-bromopropionato de etilo, se obtiene, análogo al ejemplo 1, después de saponificar los dos grupos éster, el derivado de ácido propiónico

25 del poliéter en consistencia oleaginosa con dos grupos carboxilo libres.

$$n_D^{20} = 1,4570.$$

Ejemplo 4

5 Empleado en lugar de bromoacetato de etilo el 2-bromovalerianato de etilo se obtiene, análogo al ejemplo 1, después de saponificar los grupos éster, el correspondiente derivado poliéter en forma oleginosa.

$$n_D^{20} = 1,4570.$$

Ejemplo 5

10

Empleado en lugar de yoduro metílico el agente de alquilación yoduro etílico se obtiene, análogo al ejemplo 2, el correspondiente derivado de dietiléter del poliéter empleado que ya no muestra bandas OH, en forma oleginosa.

15 $n_D^{20} = 1,4563.$

Ejemplo 6

20

Mediante el empleo de yoduro octílico se obtiene, análogo al ejemplo 2, el correspondiente octiléter en forma oleginosa.

$$n_D^{20} = 1,4565.$$

Ejemplo 7

25

Mediante el empleo de bromuro bencílico se obtiene, análogo al ejemplo 2, el correspondiente éter bencílico en forma oleginosa.

$$n_D^{20} = 1,4569.$$

Ejemplo 8 (variante b)

5 80 g de poliéter según la reivindicación 1 se hacen reaccionar con 5 cc de bromuro tionílico. Después de separar cromatográficamente sobre óxido de aluminio se obtienen 40 g de dibromuro de poliéter que se mezcla en 100 cc de etanol con 3 g de hidróxido sódico y 2,4 cc de tioacetato de etilo. Después de un tiempo de reacción de 4 horas a 80°C se obtiene el correspondiente tioéter del acetato de etilo.

10 Contenido en azufre calculado 1,6 %; hallado 1,7 %.

$$n_D^{20} = 1,4702.$$

Ejemplos 9 hasta 16

15 Realizando la reacción análogo al ejemplo 9 y empleando en lugar de los tioacetatos de metilo los siguientes tioalcoholes, se obtienen, según condiciones de trabajo análogas al ejemplo 9, los correspondientes tioéteres del poliéter (peso molecular medio 4000).

20

Ejemplo 9

Tiofenol: Aceite

$$n_D^{20} = 1,4763.$$

Ejemplo 10

25 4-clorotiofenol: Aceite

$$n_D^{20} = 1,4765.$$

Ejemplo 11

4-terc.-butiltiofenol: Aceite

$$n_D^{20} = 1,4764.$$

Ejemplo 12

4-nitrofenol: Aceite $n_D^{20} = 1,4765.$

Ejemplo 13

5 4-metiltiofenol: Aceite $n_D^{20} = 1,4767.$

Ejemplo 14

Mercaptoetanol: Aceite $n_D^{20} = 1,4666.$

10 Ejemplo 15

3-trifluorometiltiofenol: Aceite $n_D^{20} = 1,4763.$

Ejemplo 16

15 4-metoxitiofenol: Aceite $n_D^{20} = 1,4764.$

Ejemplo 17

36 g de haluro IV (Hal = Br) se mezclan con 1 litro de etanol saturado con amoniac y se deja reposar durante 7 días a temperatura ambiente. A continuación se extrae el alcohol y la mezcla de reacción se cromatografía en óxido de aluminio neutro con éter de petróleo/benceno (1:1).

IR: $-\text{NH}_2$ st 3200-3300

$n_D^{20} = 1,4605$

25 Contenido en nitrógeno calculado: 0,7 %, hallado: 1,0 %.

Ejemplos 18 hasta 22

30 Empleando en lugar de amoniac en el ejemplo 18 los siguientes compuestos de amina se obtienen según el modo de tra-

bajo del ejemplo 18 los correspondientes derivados de amina del poli-éter.

Ejemplo 18

5 Dimetilamina: Aceite $n_D^{20} = 1,4630.$

Ejemplo 19

Metiletilamina: Aceite $n_D^{20} = 1,4622.$

10 Ejemplo 20

N-metilanilina: Aceite $n_D^{20} = 1,4635.$

Ejemplo 21

15 Octilamina: Aceite $n_D^{20} = 1,4630.$

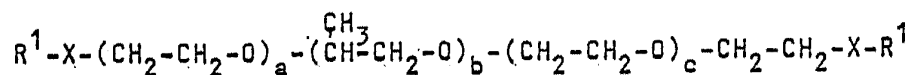
Ejemplo 22

N-etilciclohexilamina: Aceite $n_D^{20} = 1,4628.$

20 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar, que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de poliéter de fórmula general (I)



5

(I)

donde

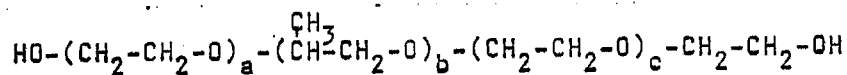
X en cada caso, significa oxígeno, azufre, un grupo NH ó un grupo N-alquilo,

10 R¹ significa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, ó aralquilo, donde éstos grupos pueden estar en caso dado sustituidos por nitro, ciano, azido, halógeno, trifluorometilo, trifluormetoxi, fenilo, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, aciloxi, acilaminó, hidroxilo, carboxi ó SO₂-alquilo y

15 a, b y c representan números enteros que se han seleccionado de manera que resulte un peso molecular medio de 3000 - 5000 y que en la proporción de óxido propilénico (b) ascienda a un 60 hasta 80 % y la proporción en óxido etilénico (a y c) a un 20 - 40 %,

20 caracterizado porque

a) poliésteres de fórmula general (II)



(II)

donde

a, b y c tienen los significados arriba indicados,

se transforman en un disolvente orgánico inerte, en forma en sí conocida, con hidruro sódico, amida sódica ó alcoholato sódico, en el correspondiente dialcoholato y a continuación se hace reaccionar con un haluro de fórmula general (III)

5



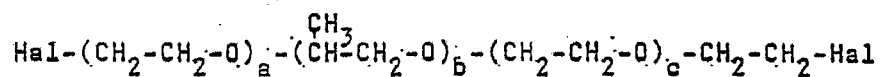
donde

R^1 tiene el significado arriba indicado y

Hal representa halógeno, especialmente bromo ó cloro ó

10

b) los grupos hidroxilo del poliéter de fórmula general (II) se hacen reaccionar según métodos conocidos al haluro de fórmula general (IV)



(IV)

donde

15

a, b, c y Hal tienen los significados arriba indicados y éste haluro entonces, en presencia de un disolvente inerte, en forma en sí conocida, con un alcohol, mercaptano ó amina de fórmula general (V)



20

donde

R^1 y X tienen los significados arriba indicados.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados

Handwritten signature

de poliéter, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

13 NOV. 1929

J. M. GOMEZ AGUDO Y PONS
A. S. Firmado J. Suarez Diaz