



1970

380859

380859

SECRETARIA DE PATENTES
DIRECCION GENERAL DE PATENTES
CAP. 1007 AGI
SUBC. C K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street, NEW YORK 17,

N.Y. USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE DERIVADOS DE DIBENZODIOXOCIN"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 834.554 del 18.6.69

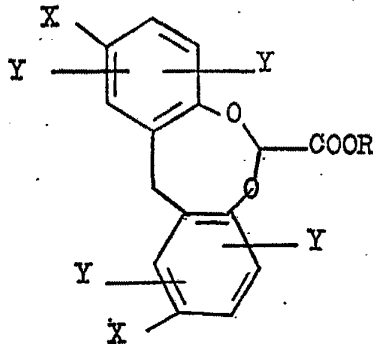
mgs.-

380859

17



1 Este invento se refiere a ácidos y ésteres 12H-dibenzo [d,g] [1,3] dioxocin-6-carboxílicos de fórmula



10 donde X e Y son hidrógeno o un halógeno y R es hidrógeno o alquilo inferior; y a las sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos anteriores con bases orgánicas o inorgánicas. El término alquilo inferior en el sentido utilizado aquí se refiere a los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. El halógeno citado puede ser flúor, cloro, bromo o

15 yodo; el halógeno preferido es cloro. Un compuesto ilustrativo de la fórmula anterior es el 2,10-dicloro-12H-dibenzo [d,g] [1,3] dioxocin-6-carboxilato de metilo.

20 Los compuestos de este invento que son administrados por vía oral reducen los lípidos de la sangre, especialmente las lipoproteínas que contienen colesterol y los triglicéridos en los animales de sangre caliente y son útiles en el tratamiento de los estados hiperlipidémicos como los encontrados en los pacientes de enfermedades cardiovasculares, especialmente enfermedades ateroscleróticas que pueden producir enfermedades y ataques cardíacos coronarios. Las enfermedades cardiovasculares han constituido la causa principal de muerte en Estados Unidos en los últimos años. Las estadísticas de mortalidad demuestran que de las diversas enfermedades cardiovasculares, los procesos ateroscleróticos

25

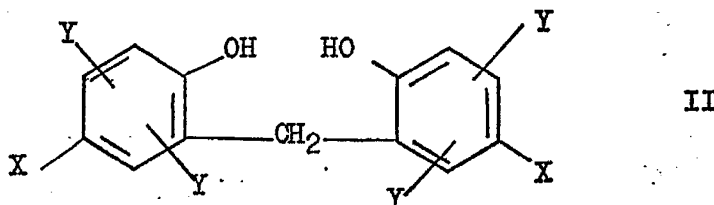
30



1 producidos en los vasos coronarios o cerebrales son los res-
ponsables de una gran mayoría de muertes. Existe una estre-
cha relación entre los niveles elevados de colesterol y de
triglicéridos en el plasma y el desarrollo de las enfermeda-
5 des ateroscleróticas. Por consiguiente, se considera conve-
niente reducir los niveles de colesterol y triglicéridos en
plasma hasta los valores normales en el tratamiento de las
enfermedades caracterizadas por elevados niveles sanguíneos
de lípidos, v.g. enfermedades y ataques cardiacos corona-
rios.
10

Los compuestos de este invento pueden ser preparados
por reacción de sales de un 2,2'-metilen-bisfenol de fór-
mula:

15



20

donde X e Y son los definidos anteriormente, por ejemplo
2,2'-metilen-bis(4-clorofenol), con un ácido dihaloacético,
por ejemplo ácido dicloroacético, sus sales o sus ésteres
alquílicos inferiores, en un disolvente adecuado. Las sus-
tancias reaccionantes se utilizan en cantidades equimole-
culares.

25

Las sales requeridas del bisfenol y del ácido dihalo-
acético pueden ser preparadas in situ mediante adición de
una base. Puede utilizarse una gran variedad de bases, por
ejemplo carbonato o hidróxido potásico, sódico o lítico,
hidróxido cálcico o, cuando se emplean disolventes no acuo-
30 sos, bases tales como metales alcalinos, hidruros alcalinos,



380859

1 amidas o alcoholatos y otras:

5 Se ha encontrado que el agua es un disolvente conveniente y en este caso se prefiere el uso de ácidos dihaloacéticos. Cuando se utilizan disolventes no acuosos, se prefieren los ésteres de ácidos dihaloacéticos como sustancias reaccionantes. Los disolventes no acuosos adecuados son los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, etc., alcoholes como metanol, etanol, etc. o amidas, como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc. Un disolvente no acuoso preferido es la dimetilformamida.

10 La temperatura de reacción puede oscilar entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Cuando se utiliza agua como disolvente, se requieren temperaturas superiores a 60°C y se prefiere la temperatura de ebullición de 100°C. En algunos disolventes no acuosos, por ejemplo dimetilformamida, pueden utilizarse temperaturas de reacción más bajas, por ejemplo la temperatura ambiente de 25°C. El tiempo de reacción puede variar entre 2 horas y 3 días. El tiempo de reacción preferido es de 7 a 48 horas.

20 Los ésteres de los compuestos de este invento pueden ser preparados directamente utilizando ésteres de ácido dihaloacético en la reacción antes descrita o convirtiendo los ácidos de los compuestos de este invento en los ésteres por métodos conocidos en la técnica.

25 EJEMPLO 1

Preparación de ácido 2,10-dicloro-2H-dibenzo [d,g] [1,3] dioxocin-6-carboxílico

30 A una solución caliente de 13,5 g (0,05 moles) de 2,2'-metilen-bis-(4-clorofenol) y 20,7 g (0,15 moles) de carbonato potásico en 100 ml de agua, se agregan 6,5 g

380859



1970

1 (0,05 moles) de ácido dicloroacético. La mezcla de reac-
ción se calienta a reflujo durante 15 horas. La solución
se enfría en un baño de hielo y el precipitado que se for-
ma se recoge y se suspende en HCl 2 N durante varias ho-
5 ras. Se recoge el producto, se lava con agua y se seca al
aire, 6,8 g, p.f. 205-212°C. Después de dos recristaliza-
ciones en acetato de etilo, se obtienen 0,6 g (3,7 %) de
hemihidrato, p.f. 241,0-246,5°C.

10 Se prepara una segunda muestra siguiendo el proce-
dimiento anterior con cantidades dobles de los materiales
de partida. Después de secar a 100°C/0,1 mm durante 16 ho-
ras, se obtienen 4,5 g (13,8 %) de producto, p.f. 242-
246°C. El análisis para $C_{15}H_{10}Cl_2O_4$ es:

Calculado: C, 55,41; H, 3,10

15 Encontrado: C, 55,32; H, 3,19

EJEMPLO 2

Preparación de 2,10-dicloro-12H-dibenzo [d,g] [1,3]-dioxocin-
6-carboxilato de metilo

20 El producto crudo del Ejemplo 1 se suspende en 100 ml
de metanol, se añade cuidadosamente 1 ml de ácido sulfúrico
concentrado y la mezcla se calienta a reflujo y se agita
durante 1 hora. Se produce un precipitado denso que se reco-
ge y recristaliza por disolución en acetona y sustitución
gradual del disolvente a ebullición por metanol. Se obtie-
25 ne un producto que funde a 215-216°C, cuyo análisis es el
correcto y presenta propiedades espectrales de acuerdo con
la estructura atribuida.

- 6 -
380850



M. 1970

EJEMPLO 3

Preparación de 12H-dibenzo [d,g] [1,3] dioxocin-6-carboxilato de metilo

A una suspensión de 20 g de 2,2'-metilen-bisfenol y 14,8 g de carbonato de litio en 200 ml de dimetilformamida, agitando a 100°, se agregan 28,6 g de dicloroacetato de metilo en dos porciones, a una distancia de 1 hora. La mezcla se agita a 100° durante un total de 4 horas, se deja enfriar y se vierte sobre 800 ml de agua. El producto se extrae varias veces con hexano, el extracto se lava con solución de hidróxido sódico 1 N, se seca y se elimina en disolvente. Se recrystaliza dos veces en mezclas de éter y hexano, 0,8 g (rendimiento, 3 %), p.f. 108-109°C. El análisis para $C_{16}H_{14}O_4$ es:

Calculado: C, 71,10; H, 5,22

Encontrado: C, 71,20; H, 5,28.

EJEMPLO 4

Preparación de 2,10-dicloro-12H-dibenzo [d,g] [1,3]-dioxocin-6-carboxilato de etilo

Este compuesto se prepara por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, utilizando como material de partida 2,2'-metilen-bis-(4-clorofenol) y dibromoacetato de etilo. Se obtiene con un rendimiento del 8,5 %, p.f. 167-168°C, su análisis es correcto y presenta propiedades espectrales de acuerdo con su estructura.

EJEMPLO 5

Preparación de 1,2,4,8,10,11-hexacloro-12H-dibenzo [d,g] [1,3] dioxocin-6-carboxilato de etilo

Se prepara la sal monopotásica de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) suspendiendo 20,3 g del bisfenol y

380859



JUN. 1970

1 8,0 g de carbonato potásico en 200 ml de agua, durante va-
rias horas, calentando suavemente. El producto se recoge
por filtración, se seca por completo y se disuelve en 200
ml de dimetilformamida a 65° a la que se agregan 12,3 g
5 de dibromoacetato de etilo. Transcurridas 4 horas, se ele-
va la temperatura hasta 100° y se añaden, en pequeñas por-
ciones, 2,1 g de hidruro sódico al 60 % en una suspensión
en aceite mineral. Después de 16 horas a 100°, la mezcla de
reacción se deja enfriar, se acidula por adición de ácido
10 clorhídrico 2 N y el producto se extrae con éter y se seca.
El producto se recristaliza en éter-hexano, éter y cloruro
de metileno-éter, 1,1 g (rendimiento, 4,5 %), p.f. 172-
175°C. El análisis para $C_{17}H_{10}O_4Cl_6$ es:

15 Calculado: C, 41,59; H, 2,05; Cl, 43,42
Encontrado: C, 41,75; H, 2,19; Cl, 42,80

Las propiedades espectrales están de acuerdo con la
estructura atribuida.

EJEMPLO 6

Actividad hipolipidémica del ácido 2,10-dicloro-12H-diben- 20 zo [d,g] [1,3] dioxocin-6-carboxílico en ratas jóvenes

25 A unas ratas jóvenes machos de la variedad Wistar,
pesando inicialmente alrededor de 170 g, se les permite li-
bre acceso a una dieta a la que se ha agregado la cantidad
indicada de compuesto de ensayo. Esta dieta se prepara ver-
tiendo una solución etanólica del compuesto sobre una mez-
cla de laboratorio comercial de Purina¹ y mezclando a fon-
do permitiendo que el disolvente se evapore. Estas dietas
fueron administradas durante un periodo de 11 días a unos
30 grupos de animales. Un grupo de control recibió la misma die-
ta sin adición de droga. Terminado el periodo de tratamien-



1970

380859

1 to, todas las ratas se sangraron mediante punción cardiaca y el plasma fué analizado para determinar el contenido en colesterol y glicérido en un Autoanalizador² Technicon. Los resultados se encuentran en la Tabla I.

5 1 Ralston Purina Company, St. Louis, Missouri

2 Technicon Corporation, Tarrytown, New York 10591.

TABLA I

Dosis diaria de droga		Colesterol en plasma		Triglicérido en plasma	
% administra- do en la dieta	mg/kg con sumidos (a)	mg/100 ml (b)	% de re ducción	mg/100 ml	% de re ducción
0,005	4,8	60,1 ± 3,0	7,7	37,1 ± 4,3	62,3
0,025	26,5	53,5 ± 2,33	17,8	34,5 ± 6,5	65,0
0,10	89,0	45,9 ± 2,6	29,5	15,6 ± 2,1	84,1
0	0	65,1 ± 2,4	-	98,5 ± 6,5	-

(a) Determinado por medida del consumo de alimentos.

(b) Promedio ± error standard de la media.

20 Otros compuestos con la fórmula estructural indicada al principio de esta memoria también poseen actividad hipolipidémica. Al parecer las dosis clínicas útiles de las drogas pueden oscilar entre 10 mg y 4 g aproximadamente por día para una persona adulta, siendo la dosis preferida la comprendida entre 50 mg y 1 g diario. La dosis preferida se 25 administra por vía oral, aunque no se excluyen las vías parenterales de administración.

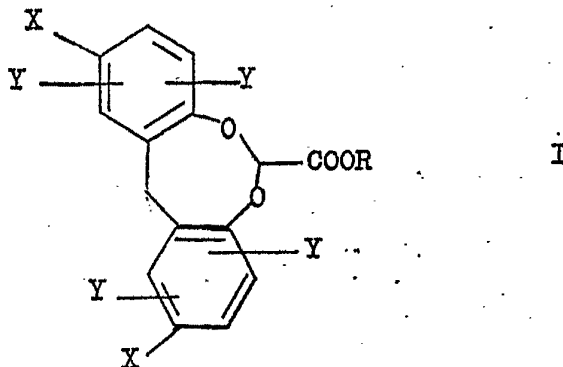
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

30



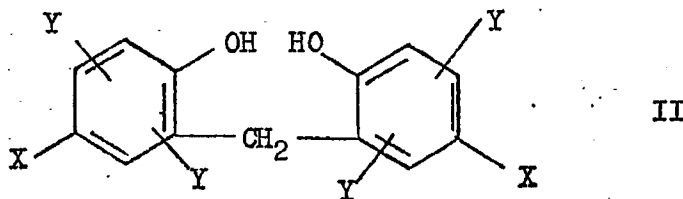
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de dibenzodioxocín de fórmula I



donde X e Y son hidrógeno o un halógeno y R es hidrógeno o alquilo inferior; o una sal de un compuesto cuando R es hidrógeno; cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar una sal de un 2,2'-metilen-bisfenol de fórmula

II



con un ácido dihaloacético o un éster alquílico inferior o sal del mismo y, si se desea, convertir una sal de un compuesto obtenido donde R es H en el ácido libre y, si se desea, esterificar el compuesto obtenido donde R es H para obtener el correspondiente compuesto donde R es alquilo inferior.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en el compuesto de fórmula II, X es cloro, Y es hidrógeno y R es alquilo inferior.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

380859



JUN 1970

1 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DI
BENZODIOXOCIN".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de diez páginas me
canografiadas.

Madrid, 17 junio 1.970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30