

P.- 60.580

HOE 74/F 175

14 JUN. 1975

Int. Cl.: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCIÓN

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal  
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE O-ACIL-ACRILAE-  
DOXIMAS SUSTITUIDAS"

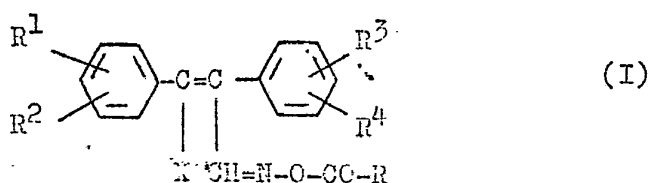
10-6-75

- 1 -

POOR  
QUALITY

La invención se refiere a C-acil-2,3-diaril-  
-3-halógeno-acridoximas de la fórmula I

5



10 en la que X significa un átomo de cloro o de bromo, R re-  
presente un grupo alcoholo, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi  
o alcoholamino en cada caso con 1 a 12 átomos de carbono,  
o un grupo arilo, ariloxi, arilalcoholo, arilalcoxi,  
15 arilamino o aril-alcoholamino-sustituído eventualmente  
con uno o dos grupos alcoholo, cada uno con 1 a 6 átomos  
de carbono-, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y  
significan en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno o un grupo alcoholo o alcoxi en cada caso con  
1 a 6 átomos de carbono.

20 De los significados que entran en considera-  
ción para los sustituyentes R son especialmente preferi-  
dos grupos alcoholo, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi y alcohol-  
lamino con 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejem-  
plo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,  
25 butilo terciario, pentilo, hexilo, así como los correspon-

dientes radicales insaturados, y además radicales metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y aliloxi. Como radicales alcoholo o alqueniilo con hasta 12 átomos de carbono entran también en consideración radicales cicloalcoholo o cicloalqueniilo, siendo preferidos los que tienen 5 a 8 átomos de carbono, tales como por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, así como los correspondientes radicales con un doble enlace etilénico.

Por arilo se entienden en especial los radicales naftilo y fenilo.

De los significados citados para los sustituyentes  $R^1$  a  $R^4$  son preferidos, de los átomos de halógeno, cloro y bromo, de los grupos alcoholo y alcoxi, los de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo. Son preferidos los compuestos en los que por lo menos uno de los sustituyentes  $R^1$  a  $R^4$  es diferente de hidrógeno.

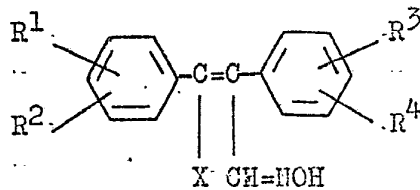
La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de O-acil-acrilaldoximas sustituidas, así como de preparados farmacéuticos.

El procedimiento está caracterizado porque se hacen reaccionar 2,3-diaril-3-halógeno-acrilaldoximas de la fórmula II

25

---

5



(II)

10

en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados dados en la descripción de la fórmula (I), en presencia de disolventes apróticos y con ayuda de agentes de acilación, para formar O-acil-2,3-diaril-3-halógeno-acrilaldoximas de la fórmula (I).

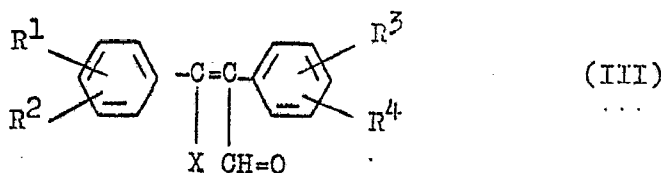
15

Como agentes de acilación se utilizan en especial halogenuros de ácidos carboxílicos, azides de ácidos carboxílicos, ésteres de ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, ácidos arilsulfoniloxicarboxílicos, ácidos alcohilsulfonoxicarboxílicos y cetonas, así como isocianatos. La acilación se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 15 a 30°C, de preferencia a temperatura ambiente; como disolventes apróticos son utilizados hidrocarburos alifáticos halogenados -de preferencia clorados- con 1 a 6, de preferencia 1, 2 ó 3 átomos de carbono, o hidrocarburos aromáticos con 6 a 9, de preferencia 6 ó 7 átomos de carbono, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de etileno, cloruro de

25

etilideno, benceno y tolueno.

Las 2,3-diaril-3-halógeno-acrilaloximas de la fórmula (II) necesarias como material de partida se obtienen convenientemente por transformación de aldehidos 2,3-diaril-3-halógeno-acrílicos de la fórmula III



15 en las oximas, por ejemplo con clorhidrato de hidroxilamina. Los compuestos de la fórmula III se pueden obtener de modo conocido a partir de desoxibenzoínas en las condiciones de la reacción de Vilsmeier (véase por ejemplo DOS 2 160 236).

20 Las O-acil-2,3-diaril-3-halógeno-acrilaloximas según la invención tienen valiosas propiedades farmacológicas y son adecuadas para la utilización como medicamentos o en medicamentos. Tienen una fuerte actividad hipolipidémica; también son reducidos tanto el nivel de colesterolina como el nivel de triglicéridos. Por consiguiente los compuestos pueden ser aprovechados para la

25 terapia de hiperlipidémias primarias y de ciertas hiperli-

pidémias secundarias, que pueden aparecer por ejemplo  
en el caso de la diabetes.

5 Puesto que un contenido elevado de lipopro-  
teínas en la sangre es un factor de riesgo esencial pa-  
ra la generación de enfermedades cardiacas coronarias, y  
de un modo completamente general, índices elevados de  
10 lípidos en el suero representan factores de riesgo impor-  
tantes para la generación de fenómenos arterioescleróti-  
cos, corresponde por consiguiente una importancia ex-  
traordinaria a la disminución de los valores elevados de  
lípidos en el suero para la profilaxia y la terapia de la  
aterosclerosis, en especial en el sector de los vasos co-  
ronarios cardiacos. Los compuestos según la invención son  
15 de utilidad en el tratamiento y la profilaxia de enferme-  
dades arterioescleróticas, en especial en el sector de los  
vasos coronarios, pero también en otras zonas vascula-  
res.

20 La actividad hipolipidémica de los compuestos  
según la invención se puede comprobar en ratas machos con  
contenidos normales de lípidos en el suero (véase ejemplo  
13).

25 Los compuestos según la invención son utiliza-  
dos sólo o en mezclas con excipientes farmacológicamente  
aceptables, y eventualmente con otras sustancias activas.  
Se prefiere la forma de administración por vía oral. A es-

te objeto, los compuestos activos son mezclados por si  
mismos con sustancias en sí conocidas, y son transforma-  
dos mediante métodos de por sí conocidos en formas ade-  
cuadas de administración, por ejemplo, tabletas, cápsulas  
enchufables, suspensiones acuosas u oleosas, o soluciones  
acuosas u oleosas. Como excipientes inertes son adecuados,  
5 por ejemplo, carbonato de magnesio, lactosa o fécula de  
maíz, eventualmente con adición de otras sustancias auxi-  
liares, tales como lubricantes o aglutinantes, por ejem-  
10 plo estearato de magnesio. En este caso la preparación pue-  
de realizarse tanto como granulado seco o como granulado  
húmedo. Como excipientes oleosos o como disolventes son  
especialmente adecuados aceites vegetales y animales, por  
ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.  
15 Como dosis individuales entran en considera-  
ción las de aproximadamente 0,1 a 100, de preferencia 1 a  
25 mg/kg. Una utilización especial de los compuestos según  
la invención está en la combinación con otras sustancias  
activas. A éstas pertenecen sobre todo agentes antidiabé-  
20 ticos, por ejemplo Glicodazina, Tolbutamida, Glibenclami-  
da, Fenformina, Buformina y Metformina, además agentes para  
la circulación en el sentido más amplio, pero en especial di-  
latadores de la coronaria, por ejemplo Cromonar o Premila-  
mina, sustancias hipotensoras como reserpina,  $\alpha$ -metil-dopa  
25 o Clonidina, agentes geriátricos, Psicofármacos, por ejem-

plo Clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobamato, así como vitaminas y otros agentes reductores de los lípidos.

Ejemplo 1

5

10 g de 2-(4-metoxifenil)-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima son incorporados en 50 ml de anhídrido acético y agitados a temperatura ambiente. Al cabo de aproximadamente 1 hora toda la oxima se ha disuelto. Después de 2,5 horas se separa por precipitación 2-(4-metoxifenil)-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima-O-acetato cristalino, que se re-cristaliza en metanol/agua. (P.f. 130 a 132°C).

10

Ejemplo 2

15

De modo correspondiente al ejemplo 1 se prepara 2-(4-metoxifenil)-3-cloro-p-metil-cinamaldoxima-O-acetato (p.f. 128 a 130°C).

20

Ejemplo 3

De modo correspondiente al ejemplo 1 se prepara el 2-fenil-3-cloro-p-etoxi-cinamaldoxima-O-acetato (p.f. 118 a 119°C).

25

Ejemplo 4

3,17 g de 3-(4-metoxifenil)-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxi-  
ma son agitados durante 3 horas a temperatura ambiente,  
conjuntamente con 30 ml de cloruro de metileno, 4 g de  
cloruro de benzoílo y 2,5 g de carbonato de potasio. Pa-  
5 ra la transformación se diluye la mezcla con cloruro de  
metileno, se añaden a esto aproximadamente 30 ml de agua,  
se agita vigorosamente y se separa la fase en cloruro de  
metileno. Después de secar y concentrar por evaporación  
la solución a presión reducida, se obtiene 2-(4-metoxi-  
10 fenil)-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima-O-acetato que se  
recristaliza en etanol (p.f. 146 a 147°C).

#### Ejemplo 5

15 De modo correspondiente al ejemplo 4 se prepara O-capri-  
noíl-2-(4-metoxifenil)-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima,  
que se recristaliza en una mezcla de etanol/agua (p.f. 71  
a 73°C).

#### 20 Ejemplo 6

De modo correspondiente al ejemplo 4 se prepara O-fenila-  
cetil-2-(4-metoxifenil)-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima  
(p.f. 110 a 111°C).

#### 25 Ejemplo 7

De modo correspondiente al ejemplo 4 se prepara O-ciclohexanoil-2-fenil-3-cloro-p-metil-cinamaldoxima (p.f. 122°C).

5      Ejemplo 8

De modo correspondiente al ejemplo 4 se prepara O-ciclohexanoil-2-fenil-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima (p.f. 112°C).

10

Ejemplo 9

2 g de fenil-3-cloro-p-metil-cinamaldoxima se suspenden en 20 ml de cloruro de metileno absoluto y se mezclan con la cantidad equimolar de fenilisocianato. La solución de reacción se vuelve transparente ya después de una breve agitación a temperatura ambiente, y se deja en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Después, se concentra la solución por evaporación y el residuo sólido se extrae por ebullición con metanol. Al enfriar la solución en metanol filtrada precipita 2-fenil-3-cloro-p-metil-cinamaldoxima-O-(N-fenil-carbamato) en cristales blancos, enmarañados entre sí (p.f. 108°C, con descomposición).

25      Ejemplo 10

De modo correspondiente al ejemplo 9 se prepara 2-fenil-  
-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima-O-(N-fenil-carbamato)  
(p.f. 124°C, con descomposición).

5      Ejemplo 11

De modo correspondiente al ejemplo 9 se prepara 2-(4-me-  
toxifenil)-3-cloro-p-metoxi-cinamaldoxima-O-(N-m-trifluo-  
rometilfenil-carbamato) (p.f. 170 a 171°C, con descompo-  
sición).

10

Ejemplo 12

De modo correspondiente al ejemplo 9 se prepara 2-fenil-  
-3-cloro-p-metil-cinamaldoxima-O-(N-m-trifluorometilfe-  
nil-carbamato) (p.f. 155 a 160°C, con descomposición).

15

Ejemplo 13

20      La actividad hipolipidémica del compuesto obtenido según  
el ejemplo 1 se ensaya en ratas machos con un contenido  
normal de lípidos en el suero. Para ello se determina la  
variación de la concentración en el suero de determinadas  
clases de lípidos, después de tratamiento de los animales  
25      de experimentación durante ocho días con diferentes dosis

diarias. Como comparación, el conocido agente reductor de lípidos Clofibrato es sometido al mismo ensayo.

5 La sustancia a ensayar, es administrada como dosis individual por vía oral, con la sonda de garga. Antes y después del tratamiento se extrae sangre de los animales de experimentación y se determina en el suero la concentración de colesteroína según el método de Lauber y Richterich y la concentración de triglicéridos por el método de Eggstein y Kreutz. En la tabla siguiente las variaciones de la concentración de lípidos en el suero, que han aparecido como consecuencia del tratamiento con la sustancia, están definidas del modo siguiente:

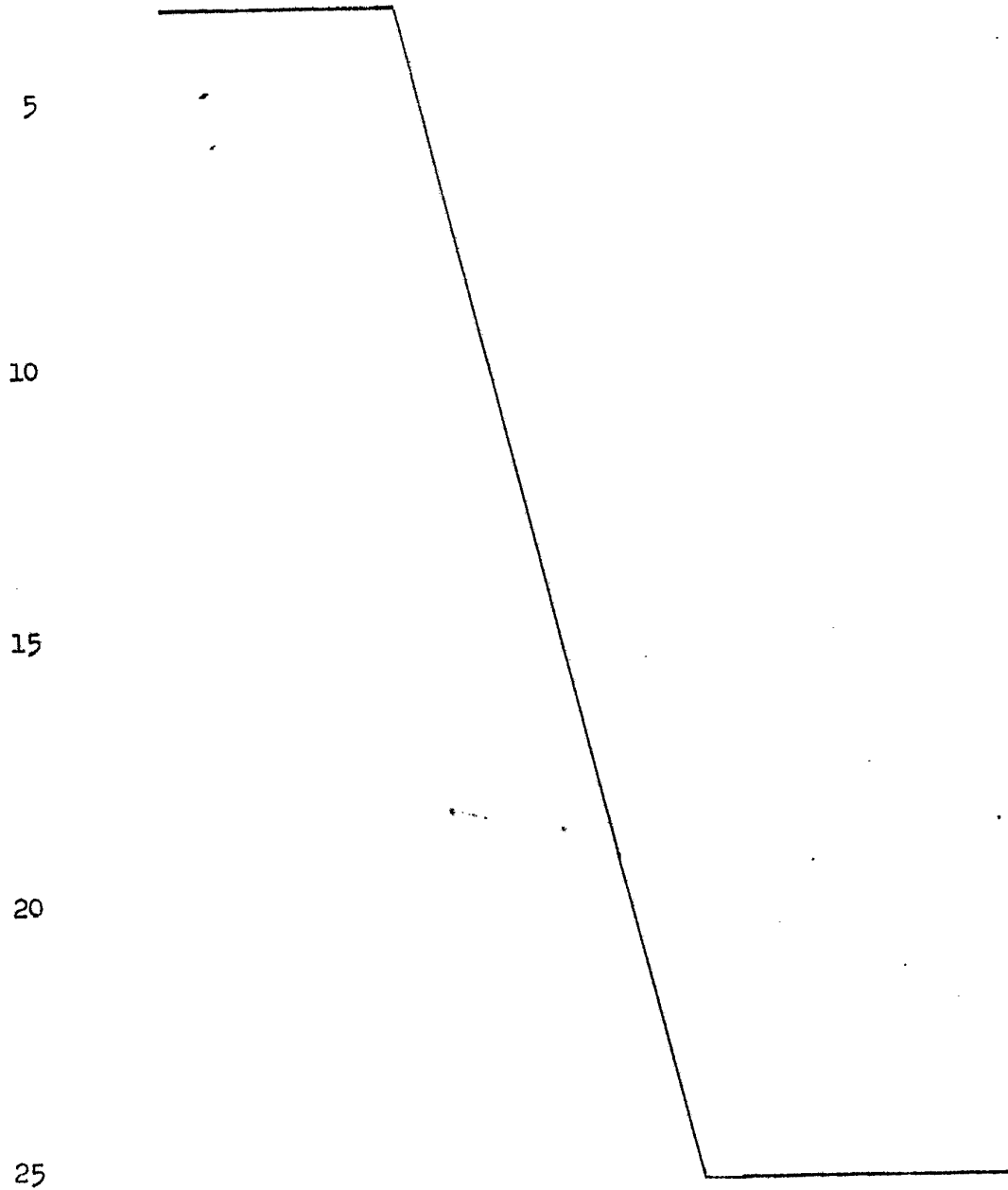
10

15 Los valores en la columna a significan las variaciones porcentuales del valor posterior del grupo tratado referido al valor anterior del grupo tratado, estableciéndose el valor anterior como 100%. Los valores en la columna b significan las variaciones del valor posterior del grupo tratado en relación con el valor posterior de un grupo testigo ensayado paralelamente no tratado (grupo placebo), estableciéndose el grupo placebo como 100%. Por consiguiente los valores en la columna a representan las variaciones porcentuales frente a los valores de partida, y los valores en la columna b representan las variaciones porcentuales del grupo tratado con

20

25

preparado, referidas al grupo placebo.



10-6-75

- 13 -

TABLA

Dosis (mg/kg)	Variación del nivel medio de colestero- total en el suero (%)		Variación del nivel medio de triglicé- ridos totales en el suero (%)	
	a	b	a	b
1	-36	-28	-8	
10	-61	-55	-28	-13
100 †)	-25	-17	-21	-15

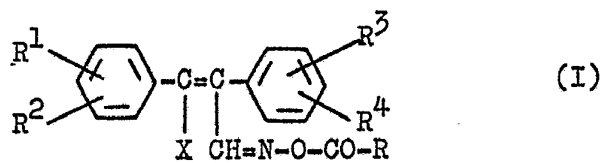
†) experiencia de comparación con Clofibrato.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 21 de Junio de 1.974, bajo el número P 24 29 749.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

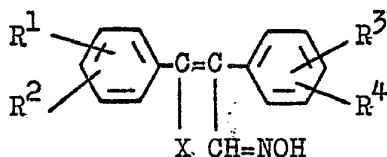
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de O-acil-acrilaldoximas sustituidas de la fórmula I



en la que X significa un átomo de cloro o de bromo, R re-  
 presenta un grupo alcoholo, alcoxi o alcoholamino, un  
 grupo alquenoilo, alquenoixi o alquenoilamino en cada caso  
 con 1 a 12 átomos de carbono, o un grupo arilo, ariloxi,  
 5 arilalcoholo, arilalcoxi, arilamino o arilalcoholamino-  
 -sustituído eventualmente con uno o dos grupos alcoholo,  
 cada uno con 1 a 6 átomos de carbono-, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y  
 R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y significan en cada caso un  
 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo al-  
 10 cohilo o alcoxi en cada caso con 1 a 6 átomos de carbo-  
 no, caracterizado porque se acilan las 2,3-diaril-3-haló-  
 geno-acrilaldoximas de la fórmula II

15



(II)

20

en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados da-  
 dos en la descripción de la fórmula I, en presencia de  
 25 disolventes apróticos con ayuda de agentes de acilación,

para formar O-acil-2,3-diaril-3-halógeno-acrilaldoximas de la fórmula I.

2ª.- Procedimiento para la preparación de O-acil-acrilaldoximas sustituidas.

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

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

10

Madrid, 28 OCT 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

15

20

25

21-10-75  
IGF.

- 17 -