



(16) ES	(11) NÚMERO	455620	(19) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	03.FEB.1977	

P.- 64.933

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 14578/76	(32) FECHA 13.2.76	(33) PAIS Japón
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA PREPARAR UNA 2'-(CARBOXIMETOXI)-CALCONA"		
(71) SOLICITANTE (S) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 34-1, Takata 3-chome, Toshimaku, Tokyo, 171, Japón		
(72) INVENTOR (ES) Kazuaki Kyogoku, Katsuo Hatayama, Sadakazu Yokomori, Jiro Sawada e Ichiro Tanaka		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1 Descripción de la Técnica anterior

Se han descrito diversas calconas que tienen algunos empleos tales como inhibidor de la oxidación, absorben te de la radiación y agente aduclorante. Y se han descrito
5 algunas calconas como una sustancia farmacológicamente ac-
tiva, por ejemplo, como agentes analgésicos, anti-inflama-
torios, anti-bacterianos y vasodilatadores.

Sobre las calconas que tienen una actividad antiúl-
cera gástrica, hay algunas publicaciones como las siguien-
tes:
10

Soforadocromeno; patente japonesa N.º 623498.

2,2',4,4'-tetrahidroxi-6'-metoxi-3'-(5-metil-2-isopropo-
nilhex-4-enil)-calcona: patente japonesa N.º 691783,

15 Isoliquiritigenina: Arzneimittel Forschung, 17, 1544 (1967),

Eteres de calcona antiúlceras gástricas: patente de EE.UU.
3928421.

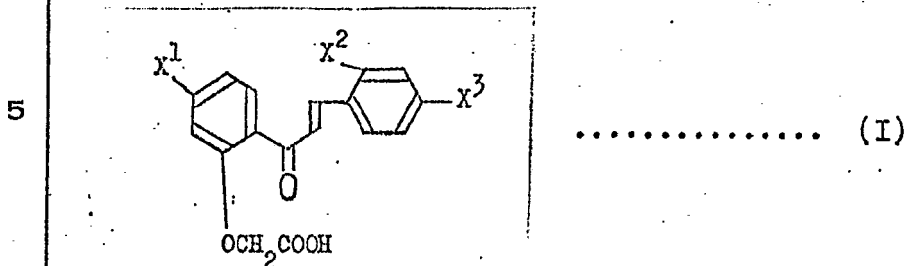
Las patentes japonesas anteriores describen méto-
dos de extracción de los compuestos a partir de plantas,
que tienen desventajas tales como procedimiento complica-
do, bajo rendimiento y baja pureza, y la isoliquiritigeni-
na se obtiene hidrolizando isoliquiritina extraída de las
20 plantas con bajo rendimiento.

Todas las calconas antes mencionadas tienen sólo
unos cuantos o no tienen grupos hidrófilos, por lo que no
se esperará relación absorbente en los seres vivos. Los
25 derivados de calcona que tienen actividad antiúlceras duo-
denal todavía no han sido inventados.

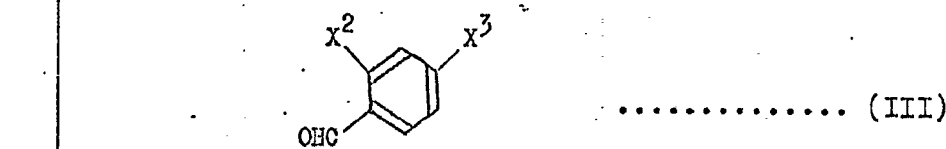
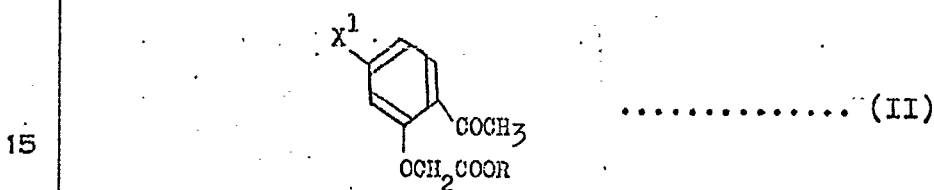
Descripción detallada del invento

Este invento se refiere a un método para preparar
30 nuevas 2'-(carboximetoxi)-calconas antiúlceras gástricas y

1 duodenal. Mas particularmente, el invento se refiere a un
 método para preparar una 2'-(carboximetoxi)-calcona nueva
 de la fórmula (I).



10 en la que uno o dos de X¹, X² y X³ son 3-metil-2-buteniloxi,
 y los otros son hidrógeno, que comprende hacer reaccionar
 un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la fórmu-
 la (III).



20 en las fórmulas (II) y (III), X¹, X² y X³ son como se ha
 definido anteriormente y R se selecciona del grupo que con-
 siste en hidrógeno y alcoholo inferior que contiene de 1 a
 6 átomos de carbono.

25 El objeto del presente invento es proporcionar nue-
 vas calconas que poseen actividades antiúlceras gástrica y
 duodenales excelentes junto con una relación absorbente ele-
 vada en los seres vivos y una baja toxicidad aguda y cróni-
 ca.

30 Un objeto adicional de este invento es proporcionar

1 nuevas calconas útiles por un procedimiento de preparación sencillo y conveniente, especialmente por un procedimiento fácilmente aplicable para la producción de fabricación.

5 En el método del presente invento, la reacción de los compuestos (II) y (III) puede llevarse a cabo añadiendo un álcali tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio a una solución de los compuestos (II) y (III) en un disolvente orgánico tal como metanol, 10 etanol, acetona, hexano, benceno y dimetilformamida, y agitando la mezcla obtenida durante algunas horas a 0-100°C. Los compuestos (I) producidos pueden separarse de las aguas madres y purificarse por recristalización.

15 El compuesto (II) puede prepararse por reacción de 2-hidroxi-acetofenona o 2-hidroxi-4-(3-metil-2-buteniloxi)-acetofenona con ácido halogenoacético o éster de alcohol inferior del ácido halogenoacético, aunque el compuesto (III) puede prepararse por reacción de 2-hidroxibenzaldehído, 20 4-hidroxibenzaldehído o 2,4-dihidroxibenzaldehído con 1-halógeno-3-metil-2-buteno.

25 Los méritos de los compuestos (I), es decir, la relación absorbente alta en los seres vivos, excelentes actividades antiúlceras gástrica y duodenal y baja toxicidad, se considera atribuibles a la combinación de la estructura madre de la calcona, el grupo 2'-carboximetoxi y uno o dos de los grupos 3-metil-2-buteniloxi. Especialmente al grupo 2'-carboximetoxi se atribuye una relación absorbente elevada en los seres vivos.

30 Los compuestos (I) mostraron una relación absorbente más elevada en las ratas que los compuestos que no tenían

1 el grupo 2'-carboximetoxi como se muestra en la Tabla I.

Los compuestos (I) mostraron un efecto curativo o preventivo excelente frente a los diversos tipos de úlceras gástricas experimentales en ratas o cobayas. Es decir, los presentes compuestos aceleran el proceso curativo de las úlceras gástricas crónicas inducidas por inyección de ácido acético (úlceras por ácido acético), e impiden las úlceras y erosiones formadas por ligadura del píloro (úlce-
5 ra de Shay) o sometiendo a esfuerzo por medio de restricción e inmersión en agua (úlceras por esfuerzo) y también impiden úlceras y erosiones inducidas por administración de aspirina (úlceras por aspirina). Además, los compuestos (I) aceleraron el proceso de curación de las úlceras gástricas agudas inducidas por inyección de histamina (úlceras por histamina), e inhibieron las úlceras y erosiones inducidas por administración de cisteamina (úlceras por cisteamina)-impidieron no solamente las úlceras gástricas sino también las duodenales y las erosiones inducidas por administración de cisteamina -, todos estos efectos no se en-
10 contraron en los compuestos que no tenían el grupo 2'-carboximetoxi como se muestra en la Tabla I.

Los compuestos (I) son eficaces tanto para la úlcera gástrica aguda como crónica, aceleran la reparación del tejido mucoso gástrico lesionado, evitan que se produzca o que se reproduzca la úlcera gástrica y presentan un efecto curativo excelente de las úlceras gástricas que existen previamente, y también son eficaces para la úlcera duodenal. Además, los presentes compuestos tienen una actividad supresora débil de la secreción de un factor agresivo a la úlcera, tal como el ácido clorhídrico o la pepsina, sin embargo,
25
30

1 no muestran efectos secundarios como los que se observa en la administración de medicamentos anticolinérgicos.

Como actividad farmacológica general, no se han observado todavía ningún efecto secundario desfavorable en el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo por la administración de los compuestos presentes.

La toxicidad de los compuestos (I) es extremadamente baja y no se observó ninguna muerte en 96 horas en ratones, ratas y perros por administración de 8 g/kg por vía oral, y no se observó ningún efecto secundario después de la administración de 1 g/kg/día por vía oral durante 30 días, por lo tanto, los compuestos pueden administrarse con seguridad durante largos períodos sin que se acompañen ningún efecto secundario.

Los ejemplos de referencia siguientes son ilustrativos de los métodos sintéticos de los compuestos (II) y (III).

Ejemplo de referencia 1

A una solución de 1,1 g de 2-hidroxi-4-(3-metil-2-buteniloxi)-acetofenona en 20 ml de acetona, se añadieron 0,3 g de hidróxido de potasio, y a la mezcla se añadió gota a gota 1,0 g del éster etílico del ácido bromoacético mientras se agitaba, y después de terminar el goteo, la mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido, se extrajo tres veces con éter. La capa etérea se lavó bien con agua, se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del éter dejó un residuo, que se recristalizó en éter-bencina de petróleo dando 1,4 g de 2-(etoxicarbonilmetoxi)-4-(3-metil-2-buteniloxi)-acetofenona, P. de F. 60-62°C.

Ejemplo de referencia 2

En el ejemplo de referencia 1, se cambió el éster etílico del ácido bromoacético por éster metílico del ácido cloroacético, y se llevó a cabo el mismo procedimiento dando 1,3 g de 2-(metoxicarbonilmetoxi)-4-(3-metil-2-buteniloxi)-acetofenona, P. de F. 80-82°C.

Ejemplo de referencia 3

En el ejemplo de referencia 1, se cambió el éster etílico del ácido bromoacético por el ácido bromoacético, y se llevó a cabo el mismo procedimiento dando 0,9 g de 2-(carboximetoxi)-4-(3-metil-2-buteniloxi)-acetofenona, P. de F. 138-140°C.

Ejemplo de referencia 4

A una solución de 10 g de 2-hidroxiacetofenona en 40 ml de acetona, se añadieron 12 g de carbonato de potasio y después se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 14 g del éster etílico del ácido bromoacético con agitación y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó la acetona dejando un residuo, que se extrajo con éter. La evaporación del éter dejó un residuo, que se recristalizó con éter de petróleo dando 9,7 g de 2-(etoxicarbonilmetoxi)-acetofenona, P. de F. 33-35°C.

Ejemplo de referencia 5

A una solución de 5 g de 2,4-dihidroxibenzaldehído en 200 ml de acetona, se añadieron 15 g de carbonato de potasio, y después la mezcla se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 12 g de bromuro de 3-metil-2-butenilo con agitación, y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó la

1 acetona dejando un residuo, que se disolvió en éter. A la
solución etérea se añadió una solución de hidróxido sódico
al 2%, y la capa etérea se lavó con agua y se secó sobre
Na₂SO₄. La evaporación del éter dió 9 g de 2,4-bis-(3-me-
5 til-2-buteniloxi)-benzaldehido aceitoso.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos del pre-
sente invento con detalles adicionales y no significan nin-
guna limitación.

Ejemplo 1

10 A una solución de 1,5 g de 2-(etoxicarbonilmetoxi)-
4-(3-metil-2-buteniloxi) acetofenona y 1,0 g de 4-(3-metil-
2-buteniloxi)-benzaldehido en 5 ml de etanol, se añadieron
10 ml de una solución de hidróxido de potasio al 20%, lue-
go se agitó la solución durante 4 horas a la temperatura
15 ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clor
hídrico diluido dando un precipitado, que se lavó con agua.
La recristalización en etanol dió 1,7 g de 2'-(carboximeto-
xi)-4,4'-bis-(3-metil-2-buteniloxi)-calcona en forma de agu-
jas amarillas claras, P. de F. 141-142°C.

Ejemplo 2

20 A una solución de 1,5 g de 2-(metoxicarbonilmeto-
xi)-4-(3-metil-2-buteniloxi)-acetofenona y 1,0 g de 2-(3-
-metil-2-buteniloxi)-benzaldehido en 10 ml de etanol, se
añadieron 10 ml de una solución de hidróxido de potasio al
25 20%, y luego la solución se llevó a reflujo durante 2 horas.
La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico di-
luido, y se extrajo con éter. La evaporación del éter dejó
un residuo, que se recristalizó en etanol dando 1,7 g de
2'-(carboximetoxi)-2,4'-bis-(3-metil-2-buteniloxi)-calcona
30 en forma de agujas de color amarillo claro, P. de F. 78-80°C.

Ejemplo 3

A una solución de 2,3 g de 2-(carboximetoxi)-4-(3-metil-2-buteniloxi)-acetofenona y 0,8 g de benzaldehido en 10 ml de etanol, se añadieron 15 ml de una solución de hidróxido de potasio al 50%, a continuación la solución se agitó durante 3 horas a 25°C. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido dando cristales amarillos, que se lavaron con agua. La recrystalización en N-hexano-benceno dió 2,0 g de 2'-(carboximetoxi)-4'-(3-metil-2-buteniloxi)-calcona en forma de agujas amarillas, P. de F. 112-114°C.

Ejemplo 4

A una solución de 1 g de 2-(etoxicarbonilmetoxi)-acetofenona y 1,2 g de 2,4-bis-(3-metil-2-buteniloxi)-benzaldehido en 30 ml de etanol, se añadieron 7 ml de una solución de hidróxido de potasio al 50%, y a continuación la solución se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter. La evaporación de éter dejó un residuo, que se recrystalizó en benceno dando 1,5 g de 2'-(carboximetoxi)-2,4-bis-(3-metil-2-buteniloxi)-benzaldehido en forma de agujas de color amarillo claro, P. de F. 81-83°C.

Ejemplo 5

A una solución de 1,5 g de 2-(etoxicarbonilmetoxi)-acetofenona y 1,3 g de 4-(3-metil-2-buteniloxi)-benzaldehido en 17 ml de etanol, se añadieron 17 ml de una solución de hidróxido de potasio al 50%, a continuación la solución se agitó durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido

1 precipitando una sustancia aceitosa que se lavó con agua y
se extrajo con éter. La evaporación del éter dejó un resi-
duo, que se recristalizó en benceno dando 1,1 g de 2'-(car
boximetoxi)-4-(3-metil-2-buteniloxi)-calcona en forma de
5 agujas amarillas, P. de F. 141-142°C.

Ejemplo 6

A una solución de 1,2 g de 2-(etoxicarbonilmetoxi)-
-acetofenona y 1 g de 2-(3-metil-2-buteniloxi)-benzaldehido
en 25 ml de etanol, se añadieron 7 ml de una solución de
10 hidróxido de potasio al 50%, a continuación la solución se
agitó durante 2 horas a 50°C. La mezcla de reacción se aci-
dificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter.
La evaporación del éter dejó un residuo, que se recristali-
zó en n-hexano-benceno dando 1,5 g de 2'-(carboximetoxi)-2-
15 (3-metil-2-buteniloxi)-calcona en forma de agujas de color
amarillo claro, P. de F. 80-81°C.

Los ensayos siguientes son ilustrativos de los pro-
cedimientos de ensayos biológicos para determinar la rela-
ción absorbente y las actividades fisiológicas.

Ensayo I

20 Ratas macho de la cepa Wistar se privaron de alimen-
to durante 24 horas y, bajo anestesia con éter, se hizo una
incisión en la pared abdominal a lo largo de la línea media.
A continuación el píloro y una parte distante 4 cm del pílo
ro se unieron respectivamente para formar un saco ciego. La
25 solución de ensayo (100 mg/kg del medicamento de ensayo pues-
to en suspensión en una solución de carboximetilcelulosa-Na.
0,5%) se inyectó en este saco. Tres horas después de la do-
sificación, el saco se separó y el medicamento que quedaba
30 se midió para la determinación de la relación absorbente del

1 medicamento de ensayo.

Ensayo II

5 La actividad antiúlceras gástrica de los compuestos presentes se ensayó de acuerdo con el método de úlcera por ácido acético de Takagi (Japanese Journal of Pharmacology, 19, 418 (1969)).

10 Se emplearon ratas macho de la cepa Donryu que pesaban 230 a 250 mg para ensayar el efecto curativo de los presentes compuestos sobre úlceras gástricas crónicas inducidas por medio de una inyección sumucosal de ácido acético.

15 Se realizó la laparotomía en animales bajo anestesia de éter y se inyectaron con 0,01 ml de ácido acético al 20% entre la capa serosa y la muscular del antro pilórico. Después de la operación, el abdomen se cerró y los animales se alimentaron normalmente. Los medicamentos de ensayo se administraron por vía oral dos veces al día durante 10 días, dos días después de la operación y los animales se sacrificaron el veintavo día después de la operación con el fin de determinar el proceso curativo de la úlcera. Se separó cada estómago, se llenó con 15 ml de solución de formalina al 1% y se colocó en la misma solución durante aproximadamente 10 minutos para fijar la capa exterior de la pared gástrica de acuerdo con el método de Brodie (Gastroenterology, 38, 353 (1960)).

25 A continuación se abrió el estómago a lo largo de la curvatura mayor y se observaron las lesiones en el estómago. La zona de la úlcera producida se designó como índice de úlcera.

30 Empleando el índice de úlcera, la relación curativa de la úlcera se calculó a partir de la ecuación siguiente:

1 Relación curativa (%) = $100 (C-S)/C$.
en la que C es el índice de úlcera del testigo, S es el índice de úlcera de la muestra.

5 En la Tabla I, se mostró la relación curativa obtenida para cada compuesto.

Ensayo III

Se realizó otro ensayo de actividad anti-úlcera gástrica por el método de úlcera de Shay. (Gastroenterology, 5, 43 (1945)).

10 Se emplearon ratas macho de la cepa Donryu que pesaban 200 a 230 g para ensayar el efecto preventivo de los compuestos presentes de la llamada úlcera de Shay producida por ligadura del píloro. Antes de la operación, los animales se dejaron sin comer durante 48 horas excepto agua ad
15 libitum. Bajo anestesia con éter, se cortó la línea ventral media del animal y se ligó el píloro. A continuación, se cerró el abdomen y se administraron medicamentos del ensayo de modo intraperitoneal. 15 horas después de la operación los animales se mataron por inhalación de éter. Se ligó el
20 exófago y el estómago se separó cuidadosamente. Se midió el volumen de jugo gástrico y se examinaron macroscópicamente las lesiones en la parte del estómago anterior. Se midieron las zonas de las úlceras y erosiones y la suma de ambas se designó como índice de úlcera.

25 Empleando el índice de úlcera, se calculó la relación preventiva de la úlcera a partir de la ecuación siguiente:
te:

Relación preventiva (%) = $100 (C-S)/C$,
en la que C es el índice de úlcera del testigo, S es el índice de úlcera de la muestra.
30

1 En la Tabla I, se resumió el índice de úlcera obtenido en cada compuesto, junto con la relación preventiva de secreción de jugo gástrico (%), que se calculó de la misma forma que la relación preventiva de la úlcera.

5 Ensayo IV

Se investigó la actividad anti-úlcera gástrica de los presentes compuestos por el método de úlcera por esfuerzo de Takagi (Japanese Journal of Pharmacology, 18,9 (1968)).

10 Se emplearon ratas macho de la cepa Donryu que pesaban 280 a 300 g para ensayar el efecto preventivo de los presentes compuestos en la úlcera gástrica producida por medio de restricción e inmersión en agua. Los animales se colocaron e inmovilizaron en la jaula de sometimiento a esfuerzo y se sumergieron verticalmente a los sifoides del animal en un baño de agua a 23°C durante 7 horas. Los medicamentos de ensayo se administraron intraperitonealmente 30 minutos antes de la restricción.

15 Al final del período de sometimiento a esfuerzo, los animales se sacaron del baño del agua, se sacaron de la jaula del sometimiento a esfuerzo y se mataron con un golpe. Se separó el estómago y se hinchó con 15 ml de una solución de formalina al 1% y se colocó en la misma solución durante aproximadamente 10 minutos para fijar la capa exterior de la pared gástrica de acuerdo con el método de Brodie. A continuación, se abrió el estómago a lo largo de la curvatura mayor y se examinaron las lesiones macroscópicamente. Se midieron las zonas de las úlceras y erosiones y la suma de ambas se designó como índice de úlcera.

20 De la ecuación descrita en el ensayo III, se calculó cada relación preventiva (%) y se indicó en la Tabla I.

25

30

Ensayo V

1 Seleccionando aspirina como medicamento que a menudo produce aproximadamente úlceras gástricas, se investigó la actividad anti-úlceras gástrica de los compuestos presentes.

5 Se emplearon ratas macho de la cepa Donryu que pesaban 200 a 300 g para el examen del efecto preventivo frente las úlceras gástricas inducidas por aspirina.

10 Los animales se trataron por administración a cada uno de 200 mg/kg de aspirina por vía oral, tres veces, a intervalos de 2 horas. Los medicamentos de ensayo se administraron por vía oral 30 minutos antes de la administración de aspirina inicial. Dos horas después de la administración de aspirina final, los animales se sacrificaron con un golpe y cada estómago se separó e hinchó con aproximadamente 15 ml de una solución de formalina al 1% y se colocó en una solución de formalina al 1%. 10 minutos más tarde, el estómago se cortó a lo largo de la curvatura mayor y se midieron las zonas de las úlceras y erosiones. La suma de ambas se designó como índice de úlcera y cada relación preventiva (%) se calculó de la misma forma que se ha descrito en el Ensayo II y se muestran en la Tabla I.

Ensayo VI

25 La actividad anti-úlceras gástrica de los compuestos presentes se investigó por el método de úlcera por histamina.

30 Cobayas machos de la raza Hartley que pesaban 360 a 400 g se privaron de alimento durante 24 horas y se les administró clorhidrato de histamina (50 mg/kg) de modo subcutáneo 15 minutos después de la dosificación de clorhidrato

1 de tripelenamina intramuscular (10 mg/kg). A continuación,
a los animales se les administró por vía oral 100 mg/kg/día
de medicamentos en suspensión en una solución de carboxime-
5 tilcelulosa-Na al 0,4% durante tres días subsiguientes. Los
animales se sacrificaron por un golpe en la cabeza el cuar-
to día después del tratamiento de ulceración. Después de
tratamiento con formalina al 1%, el estómago se cortó a lo
largo de la curvatura mayor y se observaron las lesiones en
el estómago.

10 De la ecuación descrita en el Ensayo II, se calculó
cada relación curativa (%) y se indicó en la Tabla I.

Ensayo VII

Se investigaron las actividades anti-úlceras gástri-
ca y duodenal de los compuestos presentes por el método de
15 úlcera por cisteamina.

Ratas macho de la cepa Donryu que pesaban 200 a 220
g se privaron de alimento durante 24 horas y se les adminis-
tró clorhidrato de cisteamina (400 mg/kg) por vía subcutá-
nea 30 minutos después de la administración oral del medica-
20 mento de ensayo. Los animales se sacrificaron 18 horas des-
pués de dosificarlos con el medicamento de ensayo, y se exa-
minó el estómago en cuanto a las úlceras gástrica y duode-
nal. El índice de úlcera se expresó como una suma de la zo-
na (mm²) dañada.

25 De la ecuación descrita en el Ensayo III, se calcu-
ló cada relación preventiva (%) y se indicó en la Tabla I.

Tabla I

Relación absorbente en ratas; relación curativa de
la úlcera por ácido acético y úlcera por histamina; relación
30 preventiva de la úlcera de Shay, úlcera por esfuerzo, úlce-

1 ra inducida por aspirina, úlcera por cisteamina (gástrica y duodenal), y relación preventiva de la secreción de jugo gástrico en el caso de la úlcera de Shay en animales.

Compu- to (I)	Relación absorben- te (%)	Dosis (mg/ kg)	Relación curativa (%) de		Relación preventiva (%) de					
			úlce- ra por aci- do ace- tico	úlce- ra por his- tamina	úlce- ra de Shay	úlce- ra por es- fuerzo	úlce- ra por aspi- rina	úlce- ra gás- tri- ca	Úlcera por cisteamina	Secreción del jugo gástrico en el ca- so de la úlce- ra de Shay
Ejemplo 1	52,2	100 50 20	76,1 75,1 56,2	58,5 40,2 31,4	95,2 91,5 87,2	89,6 84,2 70,1	63,3 61,8 55,3	91,1 88,9 64,4	61,1 57,1 47,0	31,1 30,8 27,2
Ejemplo 2	51,8	100 50 20	67,3 62,1 55,2	55,8 39,9 30,3	78,6 77,7 75,4	87,5 81,9 71,1	62,6 60,6 54,1	90,6 88,5 65,8	62,2 56,3 61,3	30,0 27,5 25,7
Ejemplo 3	63,7	100 50 20	66,5 60,3 45,8	52,7 35,6 25,4	87,6 85,1 80,4	78,8 76,2 69,8	52,2 53,4 47,2	89,8 82,0 76,6	53,4 47,8 42,1	29,9 34,1 26,6
Ejemplo 4	50,6	100 50 20	61,1 59,8 55,2	48,5 37,8 31,1	94,0 89,6 79,7	86,2 79,8 68,3	59,6 54,6 52,2	88,8 83,2 81,5	58,8 55,5 46,4	29,1 30,4 24,5
Ejemplo 5	65,3	100 50 20	61,8 61,3 52,7	46,8 36,8 27,8	87,3 79,9 75,7	78,8 73,3 65,5	54,7 49,5 43,1	87,5 67,9 65,3	51,3 45,8 43,5	29,6 18,9 19,6
Ejemplo 6	64,2	100 50 20	59,7 59,6 47,8	25,5 24,2 22,4	81,3 79,6 75,5	76,9 67,6 58,9	55,2 48,9 44,0	86,9 78,9 72,1	52,1 48,4 39,9	27,8 20,4 23,1

30 25 20 15 10 5 0 5 10 15

Compueto (I)	Relación absorbente (%)	Dosis (mg/kg)	Relación curativa (%) de		Relación preventiva (%) de					
			úlceraporo ácidoacético	úlcerapor histamina	úlcerapora de Shay	úlcerapora por esfuerzo	úlcerapora por aspirina	Úlcera por cisteamina	Úlcera por úlcera duodenal	Secreción del jugo gástrico en el caso de la úlcera de Shay
Compueto A	3,7	100 50 20	71,1 57,4 27,6	2,5 -- --	74,2 76,7 31,2	76,6 51,1 48,5	51,1 37,9 25,6	4,8 -- --	5,1 -- --	29,9 25,4 19,1
Compueto B	3,1	100 50 20	55,7 47,0 18,0	3,5 -- --	79,3 68,2 38,1	78,8 63,2 42,4	8,7 -- --	5,2 -- --	6,3 -- --	27,7 28,5 25,8

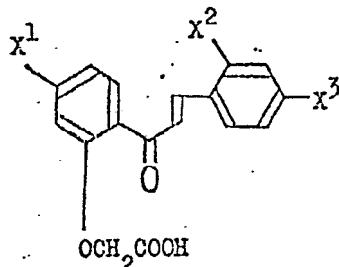
1 Compuesto A: 4,4'-bis-(3-metil-2-buteniloxi)-calcona

Compuesto B: 2'-metoxi-4,4'-bis-(3-metil-2-buteniloxi)-cal
cona

REIVINDICACIONES

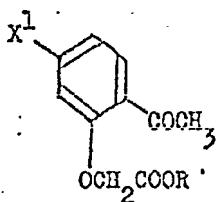
5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
cogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un método para preparar una 2'-(carboximeto-
xi)-calcona de la fórmula (I).

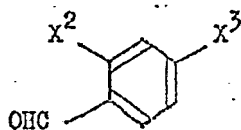


..... (I)

15 en la que uno o dos de X¹, X² y X³ son 3-metil-2-butenilo-
xo, y los otros son hidrógeno, que comprende hacer reaccio-
nar un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la
fórmula (III).



..... (II)



..... (III)

25 en las fórmulas (II) y (III), X¹, X² y X³ son como se ha
definido antes, y R se selecciona del grupo que consiste
30 en hidrógeno y alcoholo inferior que contiene de 1 a 6 áto

1 mos de carbono.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que X¹ y X³ son cada uno 3-metil-2-buteniloxi, X² es hidrógeno.

5 3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que X¹ y X² son cada uno 3-metil-2-buteniloxi, X³ es hidrógeno.

10 4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que X¹ es 3-metil-2-buteniloxi, X² y X³ son cada uno hidrógeno.

5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que X² y X³ son cada uno 3-metil-2-buteniloxi, X¹ es hidrógeno.

15 6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que X³ es 3-metil-2-buteniloxi, X¹ y X² son cada uno hidrógeno.

7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que X² es 3-metil-2-metil-2-buteniloxi, X¹ y X³ son cada uno hidrógeno.

20 8ª.- Un método para preparar una 2'-(carboximetoxi)-calcona.

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

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

Madrid, 03.FEB.1977

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Fedat.

