

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1978⁽¹⁹⁾ ES⁽¹¹⁾

Concedido el Registro de acuerdo⁽²²⁾
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

| | |
|-----------------------|---------------------------|
| NUMERO | 466458 ⁽¹⁰⁾ A1 |
| FECHA DE PRESENTACION | 30 ENE. 1978 |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|-----------------------|----------------------|
| ⁽³⁰⁾ PRIORIDADES: ⁽³¹⁾ NUMERO | ⁽³²⁾ FECHA | ⁽³³⁾ PAIS |
| 76 30 584 | 12 de Octubre 1.976 | Francia |

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| ⁽⁴⁷⁾ FECHA DE PUBLICIDAD | ⁽⁵¹⁾ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D | ⁽⁵²⁾ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|-------------------------------------|---|---|

| |
|--|
| ⁽⁶⁴⁾ TITULO DE LA INVENCION |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO CETO-4 FENO XIACETICO. |

| |
|---------------------------------|
| ⁽⁷¹⁾ SOLICITANTE (S) |
| ALBERT ROLLAND S.A. |

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| 49, Rue Saint-André des Arts, PARIS, Francia. |

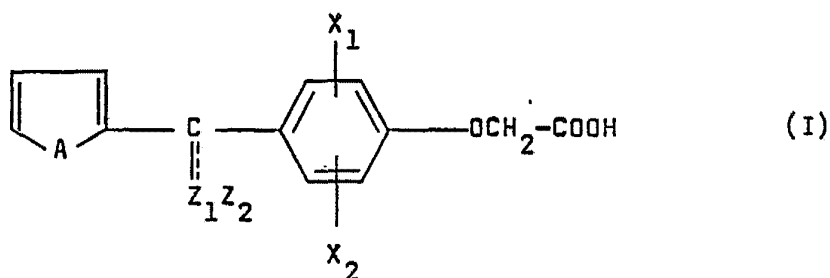
| |
|---|
| ⁽⁷²⁾ INVENTOR (ES) |
| Germaine THUILLER, de soltera NACHMIAS; Jean Eugène THUI- LLIER; Jacqueline Suzanne LAFOREST, de soltera BOUTILLIER DU RE- TAIL; Bernard Jean Marie CARIOU; Pierre Alfred René BESSIN; Jacque- line Suzanne BONNET, de soltera ROUX. |

| |
|------------------------------|
| ⁽⁷³⁾ TITULAR (ES) |
| |

| |
|-------------------------------------|
| ⁽⁷⁴⁾ REPRESENTANTE |
| D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo. |

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de ácidos ceto-4 fenoxiacéticos, sus derivados reducidos y sus oximas.

Los compuestos, según la invención, responden a la fórmula general siguiente:



10 donde A representa O ó S, Z_1 y Z_2 representan, consideradas juntas, el grupo NOH, y X_1 y X_2 idénticos o diferentes, representan cada una H, un grupo metilo o un átomo de halógeno, siempre que el núcleo benzénico no esté nunca sustituido por 2 halógenos en orto, entre sí.

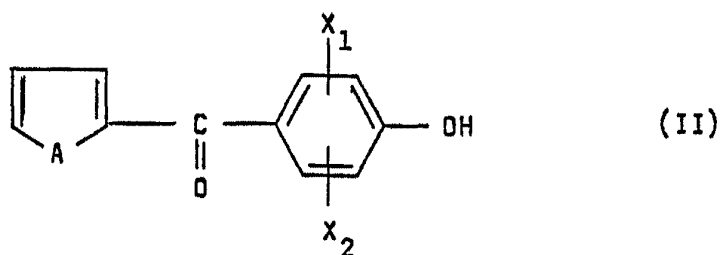
15 Ciertos compuestos dihalogenados de este tipo han sido descritos en la Patente francesa No. 2.068.403; son agentes uricosúricos, pero sobre todo, poderosos agentes diuréticos. Ahora bien, en el tratamiento de ciertas enfermedades, entre ellas la gota, es necesario administrar medicamentos exclusivamente uricosúricos, ya que un efecto diurético asociado sería, por el contrario, perturbador. Además, es sabido que numerosos diuréticos corrientemente utilizados tienen un efecto hiperuricemiante, lo que impone la administración simultánea de uricosúricos en el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares y los compuestos de fórmula (I) presentan un interés cierto en este campo terapéutico.

20

Los compuestos de fórmula (I) se pueden prepa-

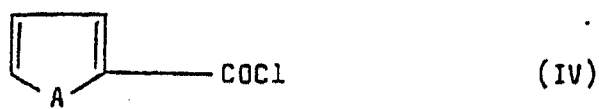
3.

rar por condensación en un medio alcalino de un fenol de fórmula (II):

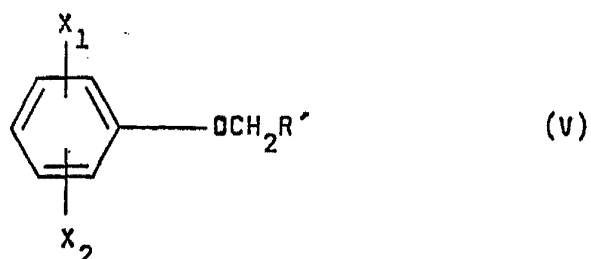


5 donde A, X₁ y X₂ tienen los mismos significados que anteceden, con un compuesto de fórmula XCH₂COOR (III) donde X representa un átomo de halógeno y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. Se saponifica el compuesto así obtenido cuando se trata de un éster (R = alquilo) y, se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener la oxima.

10 Las cetonas de fórmula (I) (Z₁Z₂ = O) se pueden preparar también por una reacción de tipo Friedel y Crafts entre el cloruro de ácido heterocíclico de fórmula:



y un éter de fenol de fórmula:



15

donde X_1 , X_2 y A tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y R' representa el átomo de hidrógeno, un grupo COOH ó COOR", siendo R" un grupo alquilo.

5 Cuando se efectúa la reacción con el éter metílico (V , $R' = H$), se obtiene el compuesto de fórmula (I) aplicando un procedimiento conocido en sí mismo, a saber: desmetilación por el cloruro de aluminio o el clorhidrato de piridina, seguida de la reacción sobre el fenol, en medio básico, del ácido cloro (o bromo) acético o de sus ésteres, seguida, 10 si es necesario de una reacción de hidrólisis.

15 Cuando los compuestos de fórmula (I) llevan en el núcleo bencénico en orto de la función éter por lo menos un sustituyente halogenado, es preferible efectuar la reacción de Friedel y Crafts sobre el anisol, y después desmetilar el éter obtenido para halogenar a continuación el núcleo bencénico del ceto-4 fenol por acción de Cl_2 , Br_2 ó I_2 antes de preparar el éter fenoxiacético.

20 Las oximas de fórmula (I) ($Z_1Z_2 = NOH$) se preparan según la invención por acción del clorhidrato de hidroxilamina sobre las cetonas en solución en la piridina. Se obtienen en general bajo la forma de una mezcla de sus dos estereoisómeros. Las proporciones relativas de estos dos isómeros del grupo carbimino se pueden determinar, por ejemplo, sobre los espectros de resonancia magnética nuclear.

25 Las sales de los ácidos de fórmula (I) se preparan por acción sobre el ácido en solución, por ejemplo en un alcohol, o una cetona, de un hidróxido alcalino o de una amina farmacéuticamente aceptable.

30 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin que por ello quede la misma limitada. Los compuestos men-

cionados han sido objeto de un estudio analítico (análisis elemental, dosificaciones potenciográficas, espectros I.R. y R.M.N.) y se caracterizan por sus puntos de fusión, determinados sobre banco Köfler.

EJEMPLO 1

Acido dimetil-2,6(tenoil-2)-hidroxiiminometil-4 fenoxiacético.

A) (Tienil-2) (dimetil-3,5 metoxi-4 fenil) cetona

En una solución de 60 g. de dimetil-2,6 anisol y 62,7 g. de cloruro de ácido tiofeno-2 carboxílico en 250 ml. de cloruro de metileno anhidro, se introducen, en 30 minutos, 58,5 g. de cloruro de aluminio, manteniendo la temperatura en aproximadamente 10° C. Se pasa a continuación el medio reaccional 2 h. 30 a la temperatura de reflujo del disolvente, y se vierte después sobre 1 Kg. de hielo picado y 150 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se decanta la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno y se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de hidróxido sólido, y después con agua. Tras la desecación y evaporación del disolvente, se aíslan 110 g. de aceite que se destilan bajo presión reducida para dar 89 g. de cetona $E_{14 \text{ mm}} = 225^{\circ} \text{C}$.

B) (Tienil-2) (dimetil-3,5 hidroxil-4 fenil) cetona

Se pone durante 6 horas a 180° C. una mezcla de 20 g. de la acetona obtenida según (A) y 46 g. de clorhidrato de piridina, vertiéndose después sobre agua helada. Se extrae a continuación la mezcla en éter etílico, y después en una solución acuosa de hidróxido sódico. Después de acidificar esta solución, se extrae el fenol en el éter etílico, el disolvente evaporado y el aceite residual destilado, para dar 17 g.

de fenol puro. $E_{0,15 \text{ mm}} = 185^{\circ} \text{ C.} - F = 50^{\circ} \text{ C.}$

C) Dimetil-2,6(tienil-2)-4 fenoxiacetato de etilo

Se mantiene 3 horas a 60° C. una solución, en 150 ml. de dimetilformamida de 10 g. del fenol obtenido según (B), 3 g. de hidróxido de potasio y 9 g. de bromoacetato de etilo. Se filtra, se evapora el disolvente, se disuelve el residuo por ejemplo en el éter etílico, del que se extraen las impurezas en una solución acuosa básica. Después de la concentración del disolvente, se obtienen 11,2 g. de éster, que se funde a 89° C.

D) Acido dimetil-2,6(tanoil-2)-4 fenoxiacético

11 g. del éster obtenido según (C) se disuelven en 150 ml. de etanol acuoso (50/50) contentivos de 2,7 g. de hidróxido sódico; se mantiene la solución 3 horas a 95° C. , se evapora el etanol bajo presión reducida y se acidifica la fase acuosa; precipitan 9,4 g. de ácido $F = 115^{\circ} \text{ C.}$

E) Acido dimetil-2,6(tienil-2)-hidroxiiminometil-4 fenoxiacético

Se disuelven 4 g. de ácido dimetil-2,6 (tanoil-2)-4 fenoxiacético y 4 g. de clorhidrato de hidroxilamina en 30 ml. de piridina y se somete durante 3 horas a reflujo. Se vierte entonces la mezcla en una solución acuosa N de ácido clorhídrico y se extrae la oxima en el éter etílico. El sólido restante, tras la evaporación del disolvente, es una mezcla de los 2 isómeros de la oxima que funde a 152° C.

TABLA I

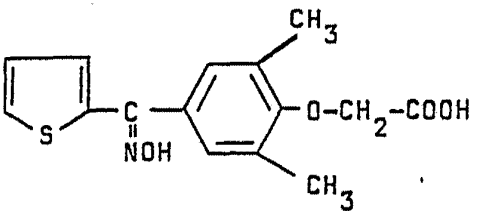
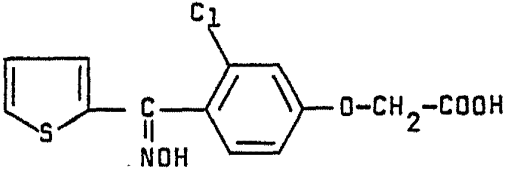
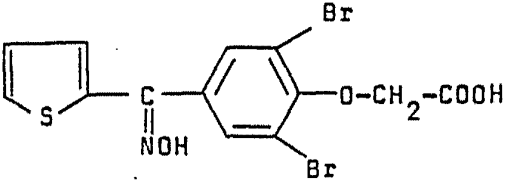
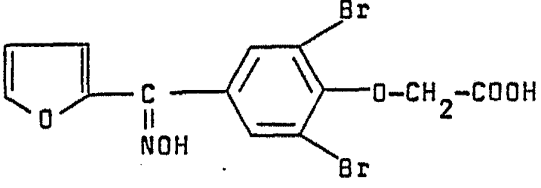
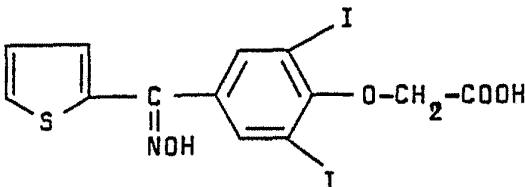
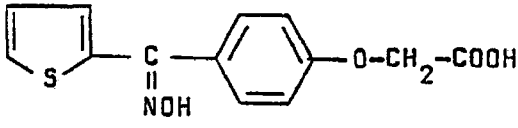
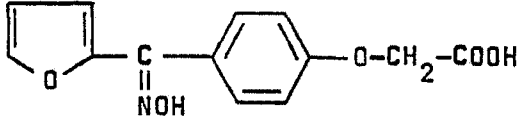
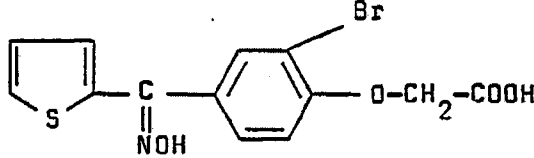
| Ejemplo | Fórmula desarrollada | F(°C) |
|---------|--|-------|
| 1 |  | 152 |
| 2 |  | 144 |
| 3 |  | 180 |
| 4 |  | 190 |
| 5 |  | 195 |

TABLA I (Continuación)

| Ejemplo | Fórmula desarrollada | F(°C) |
|---------|--|-------|
| 6 |  | 164 |
| 7 |  | 193 |
| 8 |  | 202 |

Los compuestos de la invención se han sometido a diferentes ensayos farmacológicos, que han revelado, en particular, su interés en el campo de los agentes uricosúricos; los resultados siguientes ilustran esta propiedad.

Se ha estudiado la actividad uricosúrica sobre series de 5 ratas, de un peso de 250 a 280 g.; se han administrado los productos de la invención a los animales por vía oral, siendo las dosis de 5 a 200 mg/Kg. Una hora después de esta administración, después de anestesiar con éter, los animales reciben una inyección intravenosa de 1 cm³ de solución

acuosa al 1 % de rojo fenol. Las tomas de sangre se efectuaron 15, 30, 45 y 60 minutos después de esta inyección, y se midió la cantidad de rojo fenol sanguíneo. Este método ha sido descrito por H.C. SCARBOROUGH y G.R. MCKINNEY en (J. Med. Pharm. Chem. 5 175 (1962)) y E. KREPPEL en (Med. Exptl. 1 285 (1959)).

Todos los compuestos de la invención disminuyen la velocidad de eliminación del rojo fenol en la rata, a las dosis citadas, y se pueden, pues, considerar como agentes específicamente uricosúricos. En el Cuadro II que sigue figuran los resultados obtenidos en el curso de la administración de cierto número de ellos, así como de la benziodarona, uricosúrico corrientemente utilizado en terapéutica humana.

Como, además, la dosis letal 50 de todos los compuestos de la invención, determinada por el método de C.I. BLISS (Quart. J. Pharm. Pharmacol. 2 192 - 216 (1938)) es por vía oral superior a 1.000 mg/Kg, se comprueba que el índice terapéutico de los compuestos de fórmula I y de sus sales permite considerar su utilización en terapéutica humana, a dosis diarias de entre 10 mg. y 1 g.; los compuestos podrán administrarse por vía oral o parenteral, en asociación o no con escipientes conocidos, bajo forma de gélulas, comprimidos o soluciones.

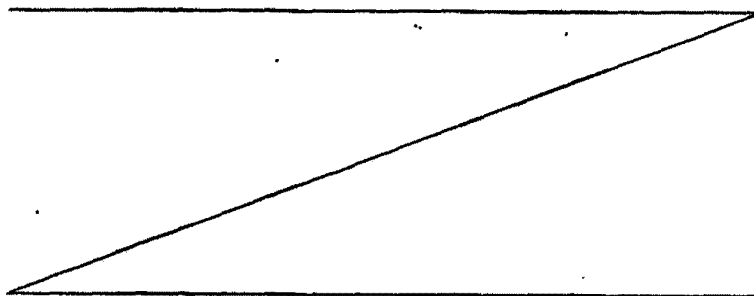
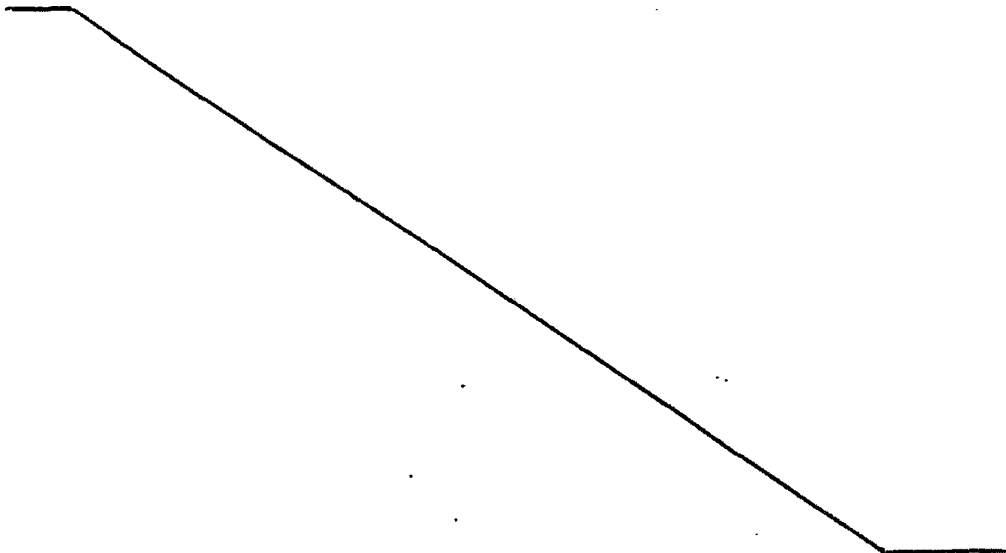


TABLA II

| Ejemplo No. | Dosis mg/Kg | Actividad uricosúrica (% de retención del rojo fenol con respecto a los animales testigos) | | | |
|-------------------------------|-------------|--|------------------|------------------|------------------|
| | | después de 15 mn | después de 30 mn | después de 45 mn | después de 60 mn |
| 5 benziodar <u>g</u> na | 3 50 | + 55 | + 43 | + 65 | + 40 |
| | 100 | + 37 | + 50 | + 53 | + 18 |

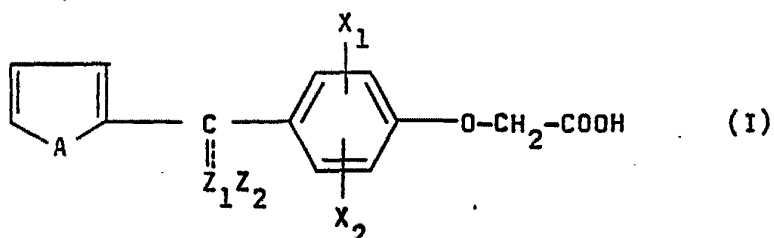
10

Descrita 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.

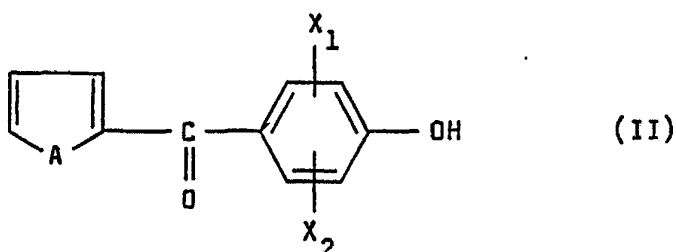


REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido ceto-4 fenoxiacético, de fórmula general:



5 donde A representa O ó S; Z_1 y Z_2 representan, consideradas en conjunto, el grupo NOH; y X_1 y X_2 , idénticas o diferentes, representan cada una H, el grupo metilo o un átomo de halógeno, siempre que el núcleo bencénico no se sustituya nunca por
 10 2 halógenos en posición orto el uno con respecto al otro; así como las sales alcalinas o las sales de adición de estos ácidos con aminas fisiologicamente aceptables, caracterizado por que en una primera etapa se hace reaccionar, en medio alcalino, un fenol de fórmula II:



15 donde A, X_1 y X_2 tienen los mismos significados que anteceden, con un compuesto de fórmula XCH_2COOR (III) donde X representa un átomo de halógeno y R representa H o un grupo alquilo; en una segunda etapa se elimina en caso dado el radical R por sa

ponificación y, en una tercera etapa se hace reaccionar el producto así obtenido con hidroxilamina.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar las cetonas obtenidas en la segunda etapa con el clorhidrato de hidroxilamina en piridina.

10 3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido ceto-4 fenoxiacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 30 ENE 1978

ALBERT ROLLAND S.A.

J. M. GOMEZ ACEGU Y FOMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

