



ESPAÑA

20 SET. 1978

ES

NUMERO	1467316
FECHA DE PRESENTACION	14 febrero 1978

A1

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

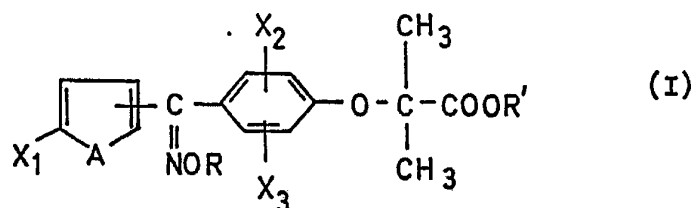
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
77 04 110	14 febrero 1977	Francia
77 38 633	21 diciembre 1977	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDOS METIL-2 FENOXI-2 PROPIONICOS".		
71 SOLICITANTE (ES)		
ALBERT ROLLAND, S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
75006 Paris (Francia) 49, Rue Saint-André des Arts		
72 INVENTOR (ES)		
Da Jacqueline LAFOREST; Da Jacqueline BONNET y D. Pierre BESSIN		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Ignacio PONTI GRAU		

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos metil-2 fenoxi-2 propiónicos, utilizables en terapéutica. Se refiere, más particularmente, a un procedimiento para la obtención de oximas de ácidos metil-2 tenoil- o furoil-fenoxi-2 propiónicos, de sus ésteres y de sus sales, utilizables en terapéutica, especialmente como agentes hipocolesterolemiantes, hipolipidemiante y uricosúricos.

En la solicitud de patente francesa publicada bajo el Nº 2 300 552 se ha descrito ácidos metil-2 fenoxi-2 propiónicos, y especialmente ácidos metil-2 tenoil- o furoil-fenoxi-2 propiónicos. Estos compuestos son descritos como poseedores de una actividad hipocolesterolemiantes e hipolipemiante.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de derivados de ácidos metil-2 fenoxi-2 propiónicos de fórmula:



fórmula que representa el isómero Z, el isómero E o la mezcla de los dos estereoisómeros del grupo oximino, y en la cual: A representa O u S; X₁ representa un átomo de halógeno o de hidrógeno, o un grupo metilo; R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁ a C₅; X₂ y X₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo en C₁ a C₅, y R' re-

presenta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁ a C₅, estando el grupo $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ \text{NOR} \end{array}$ en posición 2 o 3 en el núcleo heterocíclico, así como las sales de los ácidos de fórmula I

5 con bases fisiológicamente aceptables.

Las sales son, especialmente, las formadas con los hidróxidos alcalinos y las bases orgánicas fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I son útiles como principios activos de nuevos medicamentos, administrables, especialmente, en el tratamiento preventivo y curativo de las enfermedades cardiovasculares. En efecto, estas oximas tienen una actividad hipocolesteromiante e hipolipidemiante de particular interés en relación con los agentes hipocolesteromiantes clásicos y a las cetonas de fórmula cercana, algunos de los cuales están descritos en la solicitud de patente francesa Nº 2 300 552 citada antes. El coeficiente terapéutico de las oximas de fórmula I es, de modo sorprendente netamente superior al de las cetonas correspondientes, y este hecho es tanto más importante cuanto que la utilización terapéutica de tales medicamentos implica generalmente la administración prolongada de los mismos. Para toxicidades comparables, medidas por las DL₅₀ en ratas, la dosis mínima activa para las oximas es netamente menor que la de las cetonas, mientras que la de estas últimas es comparable a la del cloro-4 fenoxi isobutirato de etilo (Ciofibrate), hipocolesteromiante utilizado corrientemente en terapéutica humana; por otra parte, la mayoría de estas oximas, y, más

10

15

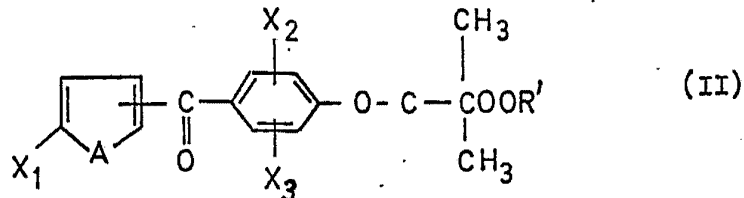
20

25

particularmente, los derivados ácidos y sus sales, tienen una actividad uricosúrica que es muy útil en el tratamiento de la gota y de las enfermedades cardiovasculares, en las que la hiperuricemia es un factor de riesgo importante.

5 Desde el punto de vista de la actividad global, una clase preferida de compuestos de fórmula I es aquélla donde R es un grupo alquilo en C₁ a C₅, y más particularmente, en el caso donde X₂ y X₃ son átomos de hidrógeno.

Así, la presente invención tiene por objeto un
10 procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar, sobre una cetona de fórmula II:



en la cual X₁, A, X₂, X₃ y R' tienen las mismas significaciones que precedentemente, una hidroxilamina, H₂NOR, bajo
15 forma o no de sus sales, en el seno de un disolvente.

Como disolvente se puede utilizar un alcohol, un alcohol acuoso, un éter óxido, un disolvente básico tal como la piridina, o sus mezclas.

Si es necesario se puede operar en presencia de
20 una base, y como tal se puede utilizar un acetato, carbonato o hidróxido alcalino o alcalino térreo, o incluso la piridina y sus análogos.

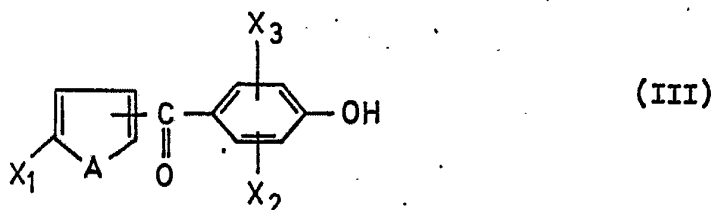
Se obtiene una mezcla de los dos estereoisómeros de la oxima, cuyas proporciones relativas son función de la

naturaleza de las cetonas y del modo operatorio utilizado para la oximación.

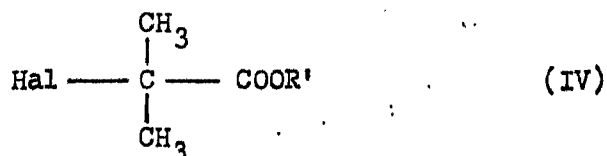
Si es necesario, la mezcla puede ser enriquecida en uno de los isómeros mediante la acción de un ácido halogenhídrico en medio anhidro, bajo la acción o no de fotones, condiciones éstas que ya son conocidas para las isomerizaciones. La separación de los dos isómeros puede ser efectuada por recristalizaciones o por cromatografía.

En el caso en que R' es alquilo, la oximación puede ser seguida, si es necesario, por una hidrólisis alcalina del éster, en solución en un alcohol acuoso o no; en el caso en que R' es hidrógeno, la oximación puede ser seguida de una salificación.

Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados por acción, sobre un compuesto de fórmula:



en la cual A, X₁, X₂ y X₃ tienen las significaciones dadas precedentemente, de un derivado halogenado de fórmula:

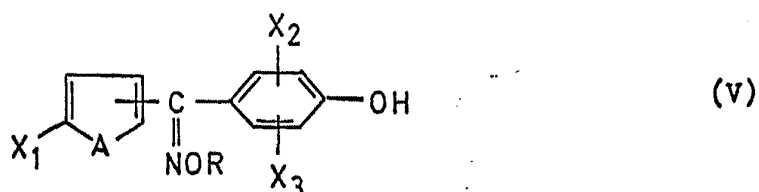


donde Hal representa un halógeno, especialmente el bromo, y R' tiene la significación dada anteriormente, y más particularmente del 1'alfa-bromoisobutirato de etilo, en un disolvente aprótico polar, tal como la dimetil formamida o el

dimetil sulfóxido, o en un alcohol, el dioxano o una cetona, y en presencia de una base tal como un carbonato o un hidróxido alcalino, siendo seguida esta operación si es necesario, para obtener determinados ésteres, de una transesterificación o, para obtener los ácidos ($R' = H$), de una hidrólisis en medio básico o ácido. Por otra parte, los ácidos pueden ser preparados, ventajosamente, por acción de la mezcla acetona/cloroformo sobre los compuestos de fórmula III, en presencia de un hidróxido alcalino.

10 En una variante, los compuestos de fórmula I en el caso en que R representa un grupo alquilo en C_1 a C_5 , pueden ser obtenidos a partir de las oximas no alquiladas (compuestos de fórmula I y en la que $R = H$), por reacción, de manera conocida en sí, con un agente de alquilación. Esta reacción puede ser efectuada, especialmente, con un halogenuro de alquilo, en presencia de una base y en el seno de un disolvente polar.

No obstante, los compuestos de fórmula I cuando R es un radical alquilo en C_1 a C_5 , son obtenidos preferiblemente de acuerdo con otra variante, a partir de los compuestos de fórmula III, pero invirtiendo la sucesión de las operaciones. Con ello se simplifican las operaciones de purificación en las diferentes etapas, lo que mejora los rendimientos globales. Así, este procedimiento se caracteriza en que se hace reaccionar, sobre un compuesto de fórmula III, primeramente una hidroxilamina de fórmula H_2NOR , representando R un grupo alquilo en C_1 a C_5 , obteniendo de esta manera un compuesto de fórmula V:



en la cual A, X₁, X₂ y X₃ tienen las significaciones dadas precedentemente, y R representa un grupo alquilo, en C₁ a C₅, y después se hace reaccionar sobre el compuesto de fórmula V obtenido de esta manera, un derivado halogenado de
 5 fórmula IV, o bien una mezcla acetona/cloroforno, en presencia de un hidróxido alcalino.

Las condiciones de la reacción de los compuestos de fórmula III con una hidroxilamina son las mismas que las de la reacción de esta misma hidroxilamina con los compuestos de fórmula II.
 10

Las condiciones de las reacciones por las cuales los compuestos de fórmula V dan los productos de fórmula I son las mismas que las utilizadas para preparar los compuestos de fórmula II.

Las cetonas de fórmula III utilizadas como productos de partida, pueden ser preparadas, en general, por reacción de Friedel y Crafts entre los cloruros de ácido heteroarílicos y los anisoles sustituidos, siendo seguida esta reacción por la desmetilación del éster, por ejemplo
 15 mediante un ácido o por el clorhidrato de piridina.
 20

Cuando X₂ y/o X₃ representan halógenos, el producto también puede ser preparado por reacción de cloro, bromo o yodo sobre el compuesto III en el que uno, por lo

menos, de los radicales X_2 y X_3 representa hidrógeno.

En la tabla I siguiente figuran las características de cierto número de tales compuestos de fórmula III, algunos de los cuales ya son conocidos, así como las características de sus éteres metílicos.

5

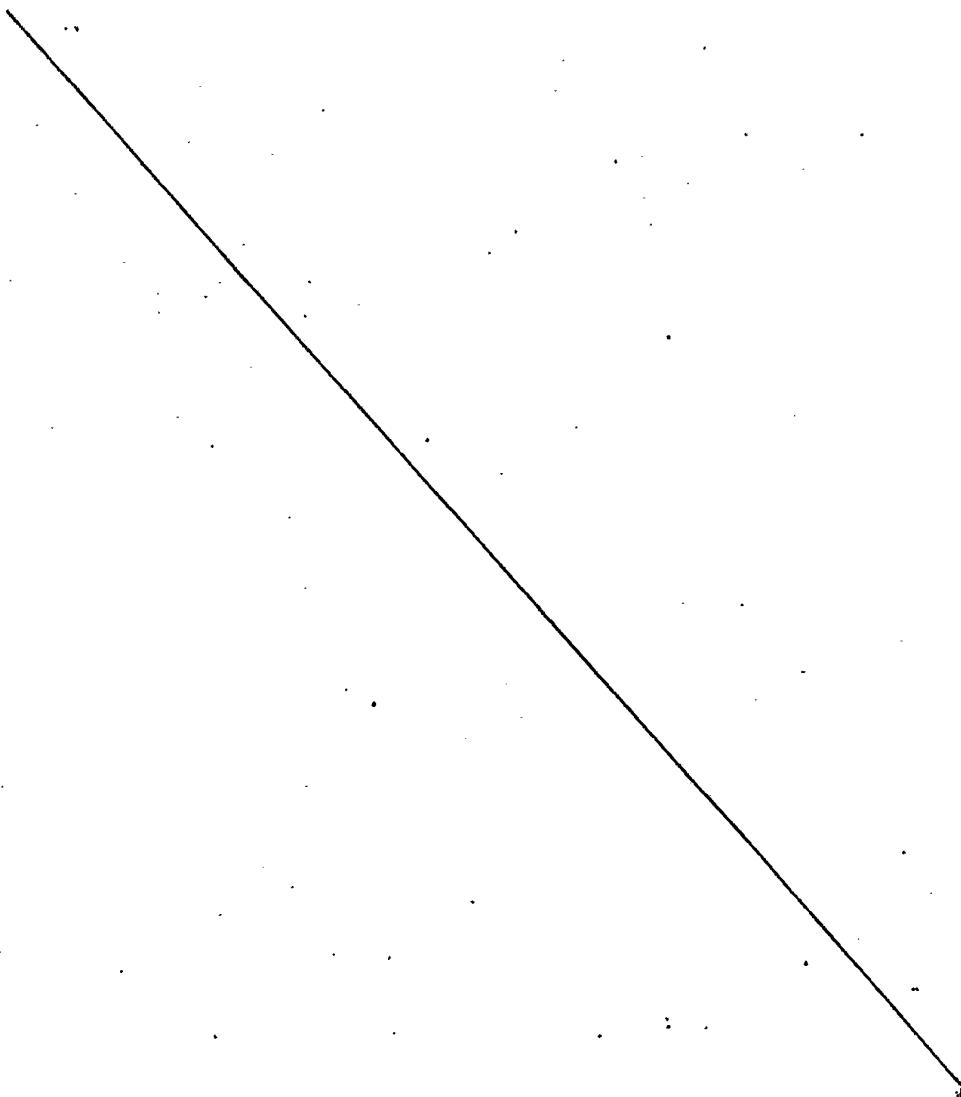
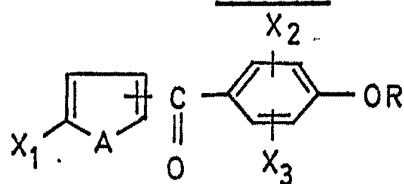


TABLA I



A	Posición del C=O en el heterociclo	X ₁	X ₂	X ₃	R	F ^o C
S	2	H	Br-3	H	CH ₃	125
S	2	H	Br-3	H	H	185
S	2	H	H	H	CH ₃	76
S	2	H	H	H	H	112
S	2	H	Cl-2	H	CH ₃	64
S	2	H	Cl-2	H	H	102
S	2	H	CH ₃ -3	H	CH ₃	50
S	2	H	CH ₃ -3	H	H	160
S	2	H	I-3	H	H	194
S	2	H	Cl-3	H	CH ₃	122
S	2	H	Cl-3	H	H	174
S	2	CH ₃	H	H	CH ₃	73
S	2	CH ₃	H	H	H	133
S	2	H	CH ₃ -2	CH ₃ -3	CH ₃	76
S	2	H	CH ₃ -2	CH ₃ -3	H	144
O	2	H	H	H	CH ₃	65
O	2	H	H	H	H	164
O	3	H	H	H	CH ₃	75
O	3	H	H	H	H	135

Los compuestos descritos en los ejemplos siguientes para ilustrar la invención han sido objeto de un estudio analítico y estructural. Los resultados de los análisis elementales confirman la fórmula bruta tribuida, y los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, las fórmulas desarrolladas indicadas; en las mezclas de los dos isómeros de la función oxima, las proporciones relativas de los mismos han sido determinadas a partir de su espectro de RMN (protones) en solución en el DMSO-d₆ a 60 MHz.

10 EJEMPLO 1

√Bromo-2(tienil-2 hidroximinometil)-4 fenoxi/7-2 metil-2 propionato de etilo.

A).- √Bromo-2(tenoil-2)-4 fenoxi/7-2 metil-2 propionato de etilo.

15 A una solución de 14,5 g de tienil-2 (bromo-3 hidroxil-4-fenil) cetona (F = 185°C) en 50 ml de dimetilsulfóxido, se añade 2,8 g de hidróxido de potasio y se lleva a 50°C durante 30 minutos. Entonces se añade, a temperatura ambiente, 9,75 g de alfa-bromo-isobutirato de etilo. Después de 3 horas se vierte la solución en 100 ml de agua y se extrae la fase acuosa mediante éter etílico. La fase orgánica es lavada con una solución acuosa de sosa y luego con agua, y el disolvente es evaporado después de desecación sobre sulfato de sodio. El producto final cristaliza en éter de petróleo; se obtiene 7 g. F = 80°C.

25 B).- Se disuelve 20 g de √Bromo-2(tenoil-2)-4 fenoxi/7-2 metil-2 propionato de etilo y 15 g de clorhidrato de hidroxilamina en 200 ml de piridina, y la mezcla es llevada a re-

flujo durante 5 horas, en el curso de las cuales se añade, en dos veces, 3 g de clorhidrato de hidroxilamina. Entonces se elimina la piridina bajo presión reducida, y el residuo es disuelto en cloroformo. La fase orgánica es lavada con
 5 una solución acuosa de ácido clorhídrico y después con agua, y el disolvente es evaporado después de desecación, siendo el producto final cristalizado en éter de petróleo o éter diisopropílico. Se obtiene 15 g de una mezcla de los isómeros de la oxima, cuyo punto de fusión es 72°C y que contiene
 10 ne 70% del isómero para el que el desplazamiento químico del hidroxilo en el RMN es mayor que para el otro isómero y que será denominado X.

EJEMPLO 2

15 Ácido [(tienil-2 hidroximinometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

A).- [(Tenoil-2)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de etilo.

Una mezcla de 65 g de tienil-2 (hidroxi-4 fenil) cetona (F = 112°C), 62 g de bromoisobutirato de etilo y 88 g de carbonato de potasio en 500 ml de butanona-2, es llevada
 20 a su temperatura de reflujo durante 24 horas. Después de eliminación de los sólidos por filtración en caliente, se elimina el disolvente. El fenol que no haya reaccionado es extraído del residuo en una solución acuosa alcalina. Después de los tratamientos habituales se obtiene, con 50% de
 25 rendimiento, el éster, que funde a 45°C.

B).- Ácido [(tenoil-2)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

Se disuelve en 100 ml de etanol acuoso (75/25), 11 g de [(tenoil-2)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de etilo,

obtenido en 2A; se añade 1,5 g de hidróxido de sodio y se lleva la solución a su temperatura de reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Se elimina el etanol bajo presión reducida y se acidifica la solución acuosa por adición de un ácido mineral. El producto final precipita lentamente o puede ser extraído en éter etílico. Se obtiene 7,5 g de ácido cuyo punto de fusión es 157°C (recristalizado en dicloroetano); esta hidrólisis puede ser efectuada con otros agentes alcalinos, por ejemplo el hidróxido de potasio o el carbonato de potasio, sin modificación sensible de los rendimientos.

10 C).- La oximación es realizada aplicando el método descrito en el ejemplo 1B al compuesto obtenido según 2B.

La mezcla de los dos estereoisómeros Z/E obtenida entonces, funde hacia 170°C; su sal de piperacina, preparada por la acción de 1 mol de piperacina sobre 2 moles de ácido en etanol, funde a 228°C, mientras que la sal de hidroxietilamina funde a 180°C.

15

El isómero X puro, obtenido por ejemplo por recristalizaciones sucesivas de la mezcla en dicloroetano, y cuyo punto de fusión es de 188°C, es aquél para el que se observa el mayor desplazamiento químico para el hidróxido de la función oxima en el espectro de RMN. La sal de sodio de este isómero, preparada por acción del hidróxido de sodio en medio acuoso y recristalizada en etanol acuoso, forma un hidrato que funde a más de 260°C.

20

25

El otro isómero puro, obtenido por ejemplo por hidrólisis del éster correspondiente, aislado por cromatografía, tiene un punto de fusión de 190°C.

EJEMPLO 3

∟(Tienil-2 hidroximinometil)-4 fenoxi7-2 metil-2 propiona-
to de etilo.

Por acción del clorhidrato de hidroxilamina sobre
5 el ∟(tenoil-2)-4 fenoxi7-2 metil-2 propionato de etilo, a-
plicando el método descrito en el ejemplo 1, se obtiene una
mezcla de los dos isómeros de oxina con 90% de rendimiento.
Se obtiene sensiblemente el mismo resultado llevando a re-
flujo durante varias horas una solución etanólica de ∟(te-
10 noil-2)-4 fenoxi7-2 metil-2 propionato de etilo, y un exce-
so de clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de un equi-
valente de acetato de sodio o de carbonato de bario.

La mezcla, que tiene un punto de fusión de 112°C
después de recristalización en etanol, contiene 85% del isó-
15 mero X, isómero cuyo desplazamiento químico en RMN, del hi-
droxilo substituído por nitrógeno, es mayor que el de Y. La
mezcla de los dos isómeros en proporciones sensiblemente e-
quivalentes, recristalizada en una mezcla de etanol y éter
de petróleo (50/50), funde a 100°C.

20 El isómero Y puro separado del isómero X, por e-
jemplo mediante cromatografía en columna y después de re-
cristalización en etanol, tiene un punto de fusión de
128°C. El isómero X puro es obtenido con excelentes rendi-
mientos por isomerización en medio ácido anhidro de la mez-
25 cla; se opera preferiblemente en etanol saturado de ácido
clorhídrico. Después de recristalización en éter isopropí-
lico, funde a 119°C.

EJEMPLO 4

[(Tienil-2 hidroxiiiminometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de metilo.

A).- [(Tenoil-2)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de metilo.

5 Se disuelve en 300 ml de metanol anhidro, 29 g de ácido [(tenoil-2)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico (F = 157°C) obtenido aplicando el método descrito en el ejemplo 2 a la tienil-2 (hidroxi-4 fenil) cetona, se añade 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y se lleva la mezcla a su temperatura
10 de reflujo durante 6 horas. Entonces se evapora el disolvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo en éter etílico; se lava la fase orgánica con una solución acuosa de sosa; después de neutralización y desecación, el éter es evaporado y el éster metílico recristalizado en etanol. Se
15 obtiene 29 g de producto que funde a 85°C.

B).- Por acción del clorhidrato de hidroxilamina sobre la cetona precedentemente descrita, aplicando el modo operativo descrito en el ejemplo 1B, se obtiene, con 80% de rendimiento, la oxima de punto de fusión 130°C. Es una mezcla
20 de los dos estereoisómeros que contiene 65% del isómero de tipo X.

EJEMPLO 5

Ácido [(furoil-2-hidroxiiiminometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

25 A).- Ácido [(furoil-2)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

Se disuelve 10 g de furoil-2 (hidroxi-4 fenil) cetona en 80 g de acetona anhidra, se añade 13,2 g de hidróxido de sodio y después, al cabo de 30 minutos de agitación,

se adiciona, gota a gota, 20 g de cloroformo anhidro. Al final de la adición se lleva la mezcla a reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento la suspensión es vertida en dos volúmenes de agua y la acetona es evaporada bajo presión reducida. La fase acuosa es acidificada, y luego extraída con éter etílico. La fase etérea es neutralizada y secada, y el disolvente es evaporado. El sólido restante es recristalizado en benceno. Se obtiene, así, 9 g de ácido que funde a 127°C.

10 B).- Aplicando el modo operatorio descrito en el ejemplo 1B a la cetona precedente, se obtiene, con 80% de rendimiento, el ácido/oxima bajo forma de una mezcla de los dos isómeros, de punto de fusión 170°C; el espectro RMN indica la presencia de 80% del isómero de tipo X. Cuando la mezcla no contiene más que 65% de éste funde a 190°C, mientras que el isómero X puro funde a 199°C. Este compuesto también puede ser preparado por hidrólisis del [(fural-2-hidroxiiminometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de etilo, descrito en el ejemplo 6.

20 EJEMPLO 6

[(Fural-2-hidroxiiminometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de etilo.

A).- [(Furoil-2)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de etilo.

Es preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2A). Este éster funde a 45°C.

B).- Se lleva a reflujo 13 g del éster obtenido según A) y 15 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de piridina, durante 5 horas; la piridina es eliminada bajo presión re-

ducida, y el residuo disuelto en clorofomo. La fase orgánica es lavada con dos soluciones acuosas de ácido clorhídrico y luego con agua; el disolvente es evaporado bajo presión reducida. La oxima/éster, después de desecación del residuo, cristaliza en mezcla de los dos isómeros, de punto de fusión 105°C ; el espectro de RMN indica la presencia de 70% de isómero del tipo X.

La isomerización de esta mezcla, para obtener el isómero mayoritario puro, se efectúa en solución en etanol o clorofomo, en presencia de ácido clorhídrico anhidro. Después de la recristalización en etanol o diisopropiléter, el isómero de tipo X funde a 110°C .

Los compuestos de los ejemplos que figuran en la tabla II siguiente han sido preparados aplicando los mismos modos operatorios descritos en los ejemplos 1 a 6; las cetonas utilizadas como intermediarios de síntesis, caracterizadas por sus puntos de fusión, están recapituladas en la tabla III siguiente.

TABLA II

Ejemplo Nº	Fórmula desarrollada	% isómero		FºC
		X	Y	
7		60	40	89
8		60	40	142
9		70	30	126
10		65	35	152
11		70	30	188
12		70	30	145
13		70	30	90
13 bis	idem	100	-	95

TABLA II

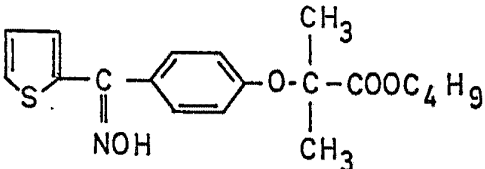
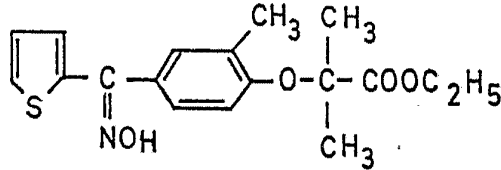
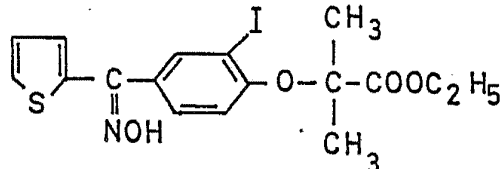
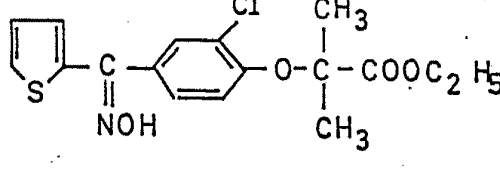
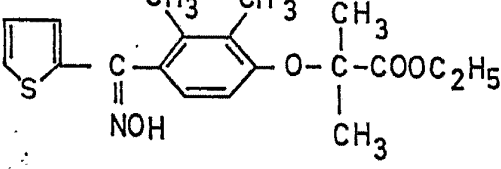
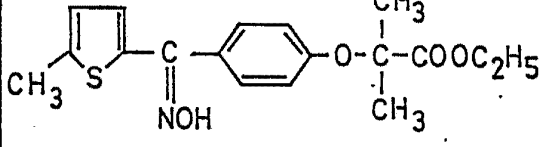
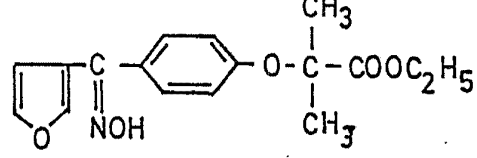
Ejemplo Nº	Fórmula desarrollada	% isómero		FºC
		X	Y	
14		80	20	75
15		60	40	80
16		65	35	95
17		65	35	77
18		65	35	108
19		70	30	98
20		100	-	113

TABLA III
CETONAS INTERMEDIARIAS

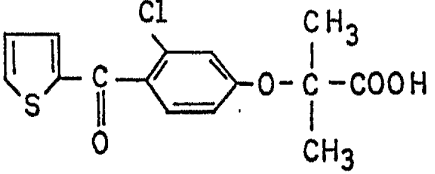
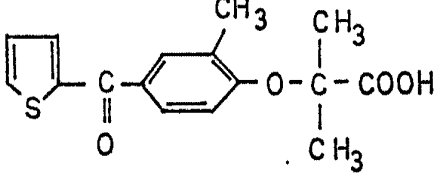
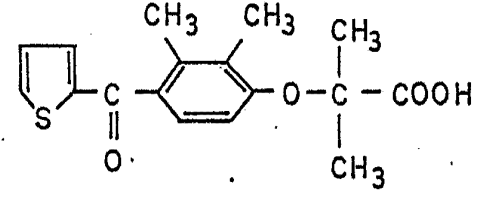
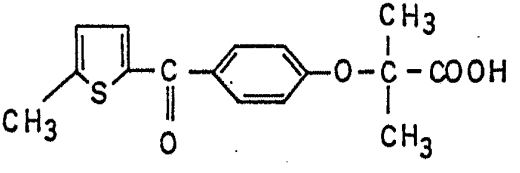
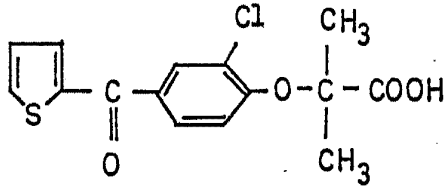
Fórmula desarrollada	F ₂ C
	109
	118
	136
	140
	122

TABLA III (Continuación 1)

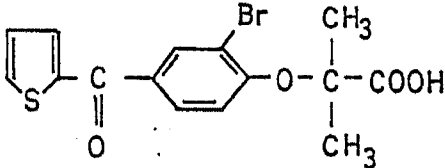
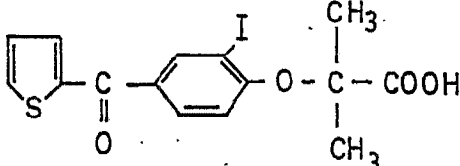
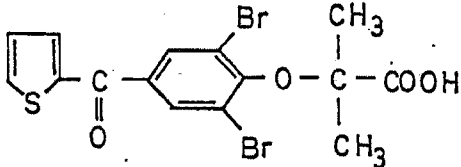
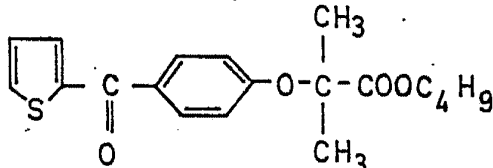
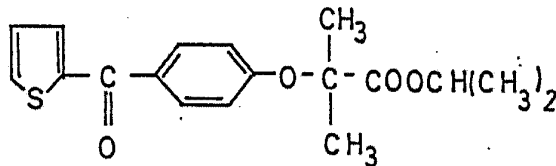
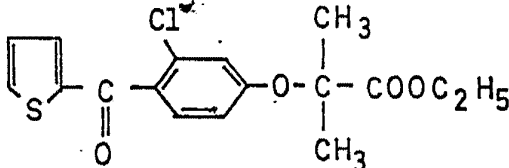
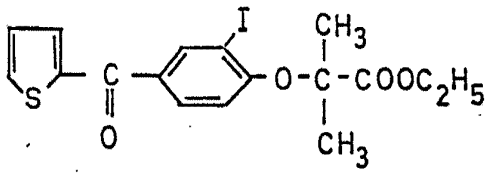
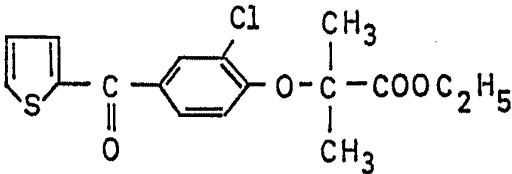
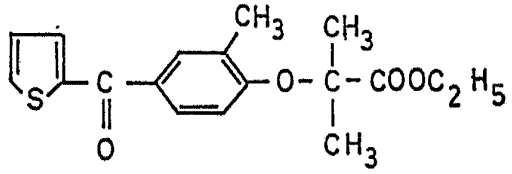
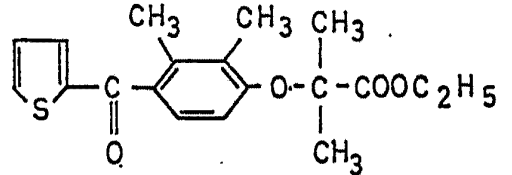
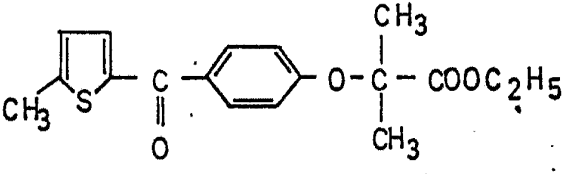
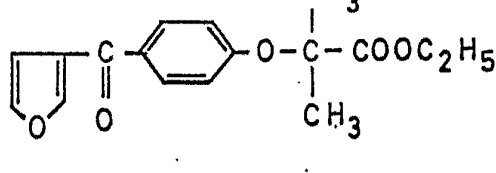
Fórmula desarrollada	FºC
 <chem>COC(=O)C(OC1=CC=C(C=C1)Br)C(=O)C2=CC=CS2</chem>	146
 <chem>COC(=O)C(OC1=CC=C(C=C1)I)C(=O)C2=CC=CS2</chem>	199
 <chem>COC(=O)C(OC1=CC(=C(C=C1)Br)Br)C(=O)C2=CC=CS2</chem>	170
 <chem>COC(=O)C(OC1=CC=CC=C1)C(=O)C2=CC=CS2</chem>	< 50
 <chem>CC(C)OC(=O)C(OC1=CC=CC=C1)C(=O)C2=CC=CS2</chem>	59
 <chem>CCOC(=O)C(OC1=CC=C(C=C1)Cl)C(=O)C2=CC=CS2</chem>	aceite $n_D^{20}=1,574$

TABLA III (Continuación 2)

Fórmula desarrollada	FºC
	84
	65
	aceite $n_D^{20}=1,582$
	aceite
	40
	66

EJEMPLO 21

/(Tienil-2-butoxiiminometil)-4 fenoxi7-2 metil-2 propionato de butilo.

Se disuelve 6,7 g de ácido /[(tienil-2 hidroxiiimi-
 5 nometil)-4 fenoxi7-2 metil-2 propiónico en 100 ml de una
 solución de etilato de sodio en etanol (preparada con 1,3 g
 de sodio) y se lleva la solución a reflujo durante 1 hora.
 Se añade entonces 75 ml de dimetilformamida al medio y se
 evapora el etanol. En la solución a 80°C se introduce 9 g
 10 de bromuro de butilo y, después de 3 horas de agitación, se
 evapora el disolvente bajo presión reducida, y luego se in-
 troduce en el medio agua y cloroformo. La mezcla es agitada
 la fase clorofórmica decantada y lavada después con una so-
 lución acuosa alcalina. Después de la desecación, el disol-
 15 vente es evaporado y el éster buscado es aislado bajo forma
 de un aceite, mezcla en proporciones equivalentes de los
 dos estereoisómeros Z/E. $n_D^{22} = 1,545$.

EJEMPLO 22

/(Tienil-2 etoxiiminometil)-4 fenoxi7-2 metil-2 propionato de etilo.

Este compuesto, que se presenta bajo forma de a-
 ceite, es preparado aplicando el modo operatorio descrito
 en el ejemplo 21 y utilizando bromuro de etilo en lugar de
 bromuro de butilo. $n_D^{22} = 1,562$.

EJEMPLO 23

/(Tienil-2 metoxiiminometil)-4 fenoxi7-2 metil-2 propionato de etilo.

Este compuesto, aceitoso y mezcla de los dos isó-

meros Z/E, es obtenido por acción del yoduro de metilo sobre el [(tienil-2 hidroximinometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propionato de etilo en solución en dimetilformamida y en presencia de carbonato de potasio.

5 EJEMPLO 24

Ácido [(tienil-2 metoximinometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

2,4 g del éster etílico obtenido en el ejemplo 23 y 1,05 g de carbonato de potasio en solución en 25 ml de etanol acuoso (75%), son mantenidos durante 5 horas a 80°C. Entonces se evapora el alcohol, se acidifica el medio y se filtra el precipitado de ácido. Se obtiene una mezcla en proporciones equivalentes de los dos estereoisómeros, que funde a 168°C.

15 EJEMPLO 25

Ácido [(tienil-2 etoximinometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

Es obtenido por hidrólisis alcalina del éster etílico descrito en el ejemplo 22.

20 La mezcla de los dos estereoisómeros, que contiene 70% del isómero llamado X, funde a 118°C, mientras que el isómero X puro, obtenido por recristalización en éter isopropílico, funde a 128°C.

EJEMPLO 26

25 Ácido [metil-2(tienil-2 metoximinometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

a) Tienil-2(hidroxi-4 metil-3 fenil)cetona(O-metil oxima).

Se disuelve 10 g de tienil-2 (hidroxi-4 metil-3

fenil) cetona y 5 g de clorhidrato de metoxiamina, en 120 ml de etanol y 30 ml de piridina. La solución es mantenida varias horas a su temperatura de reflujo y los disolventes son eliminados bajo presión reducida; el aceite residual es
5 recogido en un disolvente no miscible con el agua y esta fase orgánica es lavada con soluciones acuosas ácidas, y luego una vez con una solución acuosa de hidróxido de sodio para eliminar la cetona que no haya reaccionado.

Se obtiene, con 50% de rendimiento, la oxima mezcla de los dos estereoisómeros, que funde a 98°C.

b) Ácido /metil-2(tienil-2 metoxiiminometil)-4 fenoxi/7-2 metil-2 propiónico.

Se introduce 2 g de hidróxido de potasio en 150 ml de una solución de 9 g del compuesto obtenido en (a), en
15 dioxano; después de media hora a la temperatura de reflujo del disolvente se introduce 7,8 g de bromo-2 metil-2 propionato de etilo y se mantiene el reflujo durante 5 horas. Se separa el precipitado mineral de la solución enfriada y se elimina el disolvente bajo presión reducida; el aceite residual es puesto en solución en 60 ml de etanol acuoso
20 (50/50) que contiene 2 g de hidróxido de potasio. Se calienta durante 2 horas a la temperatura de reflujo, se elimina el etanol y se acidifica la solución antes de extraer la materia insoluble por un disolvente no miscible con agua, tal como éter etílico. El ácido final es extraído en
25 una solución acuosa de carbonato de sodio. Después de la acidificación de esta fase acuosa, el ácido es extraído de ella en éter etílico. Se cristaliza después de la elimina-

ción del disolvente. $F = 108^{\circ}\text{C}$ (75% de isómero X).

EJEMPLO 27

Ácido [(fúril-2 propoxiiminometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

5 a) Fúril-2 (hidroxi-4 fenil) cetona-(O-propil oxima).

En una solución de 9,4 g de fúril-2 (hidroxi-4 fenil) cetona en 80 ml de butanol, se introduce 7,7 g de clorhidrato de propoxiamina preparada según métodos bien conocidos ($F = 147^{\circ}\text{C}$), y se lleva la mezcla a su temperatura de reflujo durante unas 12 horas. Entonces el disolvente es eliminado y el residuo disuelto en éter etílico; la fase orgánica es lavada con una solución acuosa ácida y luego con agua. El disolvente es evaporado y el aceite residual disuelto en benceno; la fase bencénica es lavada con una solución acuosa de carbonato de sodio y luego, después de desecación sobre sulfato de sodio, se evapora el disolvente.

Así se obtiene 11,1 g de oxima, mezcla de los dos estereoisómeros, bajo la forma de un aceite.

20 b) Ácido [(fúril-2 propoxiiminometil)-4 fenoxi]-2 metilpropiónico.

Se disuelve 11 g del compuesto obtenido en (a) en 55 ml de dimetilformamida; se añade 7,3 g de carbonato de potasio y luego, después de 1 hora de agitación, 103 g de bromo-2 metil-2 propionato de etilo. La mezcla es agitada durante varias horas a temperatura ambiente y después a 80°C . Entonces es vertida en dos volúmenes de agua y extraída con éter etílico. La fase etérea es concentrada y los ésteres alifáticos son eliminados del medio por destilación. Se ob-

tiene así 13,2 g de aceite, que es disuelto en 130 ml de etanol y 30 ml de agua que contiene 4 g de hidróxido de potasio. Después de varias horas de reflujo se elimina el etanol y se trata la fase acuosa como se ha descrito en el ejemplo 1.

De esta manera se obtiene, con 40% de rendimiento, una mezcla de los dos estereoisómeros del ácido, que funde a 80°C (60% de isómero X).

EJEMPLO 28

10 Ácido [(fúril-2 butoxiiminometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

a) Fúril-2 (hidroxi-4 fenil)cetona-(O-butil oxima).

Una solución de 50 g de fúril-2 (hidroxi-4 fenil) cetona y 36 g de butoxiamina en 250 ml de metanol, es mantenida a su temperatura de reflujo durante 6 horas. Luego se elimina el disolvente y se disuelve el residuo en 400 ml de óxido de diisopropilo, se lava la fase orgánica con soluciones acuosas ácida y básica, y luego con agua. Después de desecar la solución, el disolvente es evaporado. Se obtiene, así, 46 g de oxima, mezcla de los dos estereoisómeros, de punto de fusión 58°C. Su separación puede ser realizada por cristalización fraccionada o por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con cloroformo, por ejemplo.

25 b) Ácido [(fúril-2 butoxiiminometil)-4 fenoxi]-2 metil-2 propiónico.

Se añade 10,5 g de carbonato de potasio a una solución de 10 g del compuesto obtenido según (a) en 100 ml de butanona-2, y se lleva la mezcla a reflujo antes de in-

introducir en ella 9,4 g de bromo-2 metil-2 propionato de etilo. Después de 20 horas de reflujo, los sólidos son eliminados y el disolvente es evaporado; el aceite residual es disuelto en 80 ml de etanol acuoso (50%) que contiene 4 ml
5 de solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio. La mezcla es mantenida durante 4 horas a 90°C y el etanol es evaporado. Después de acidificar se extrae en óxido de diisopropilo el ácido y el fenol restante, de donde el ácido es reextraído en una solución acuosa de carbonato de sodio.
10 Después de la acidificación se aísla 6,5 g de ácido, que cristaliza en el éter de petróleo.

Este compuesto, que es una mezcla de los dos estereoisómeros de la oxima y funde a 62°C, contiene alrededor del 70% del tipo X.

15 Por recristalización en una mezcla de etanol y éter de petróleo 50/50, se obtiene un isómero puro que funde a 120°C; el otro isómero, separado por cromatografía, funde a 71°C.

c) El ácido obtenido según (b) también puede ser preparado
20 por acción de la mezcla acetona, cloroformo, hidróxido de potasio, sobre el compuesto obtenido en (a).

En una solución de 10 g compuesto obtenido según (a) en 150 ml de acetona, se introduce lentamente 25 g de hidróxido de potasio triturado, y luego, gota a gota, 12,6
25 ml de cloroformo. Después de 2 horas de reflujo, la mezcla es vertida en dos volúmenes de agua y neutralizada, y los disolventes son evaporados antes de extraer el ácido final en óxido de diisopropilo. Después de la purificación se

obtiene 8 g de ácido.

Los compuestos de los ejemplos que figuran en la tabla IV han sido preparados aplicando los modos operativos precedentemente descritos en los ejemplos 26 a 28.

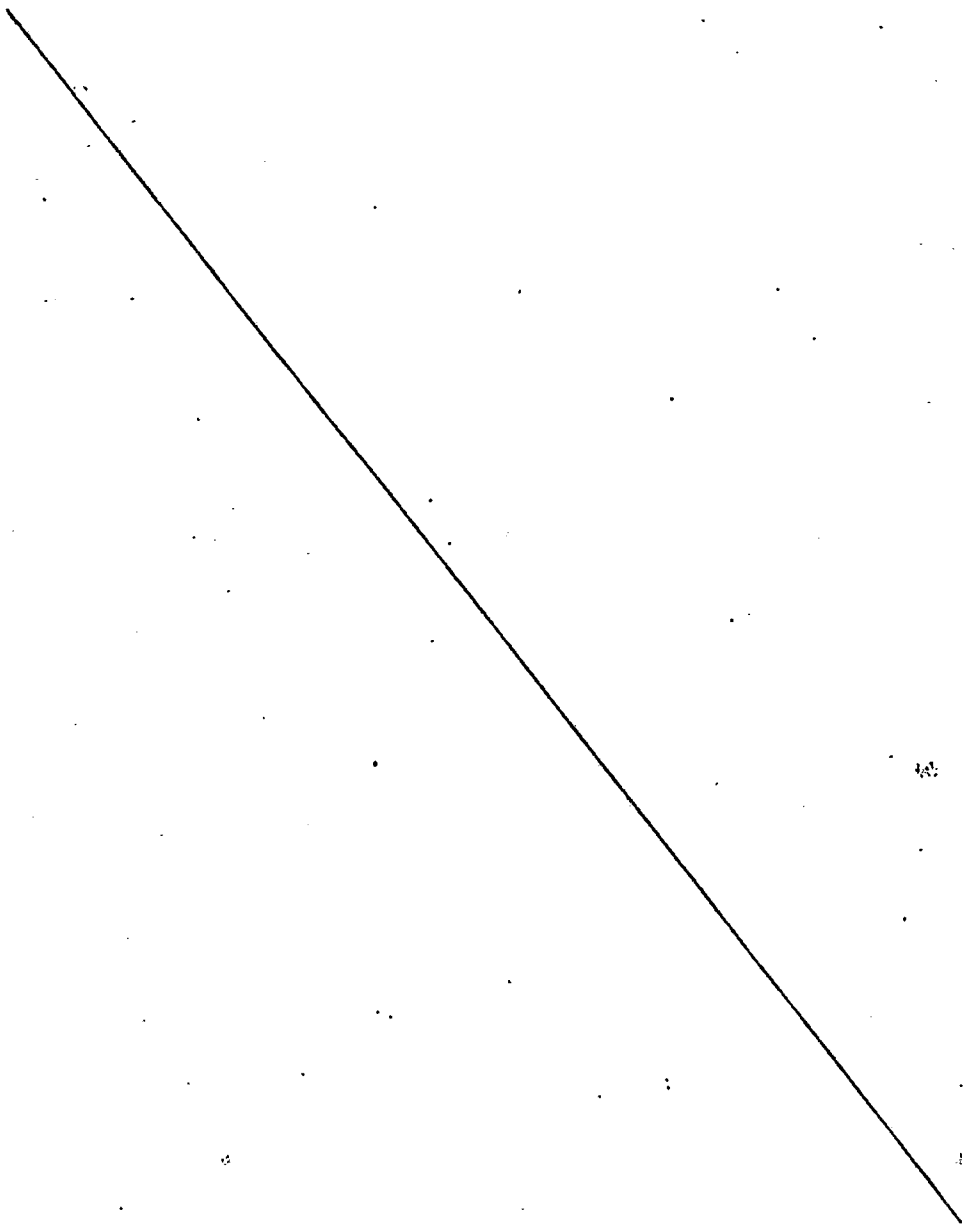


TABLA IV

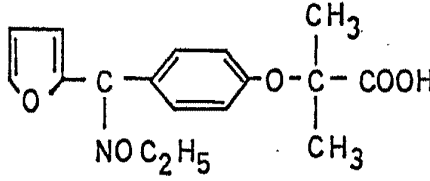
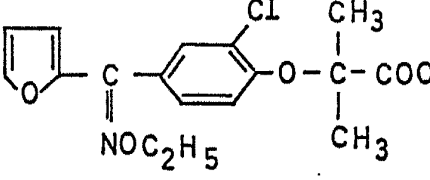
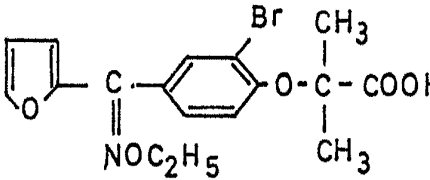
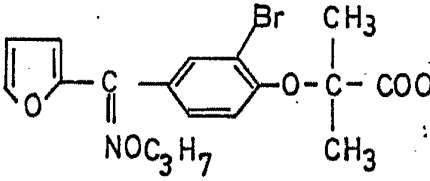
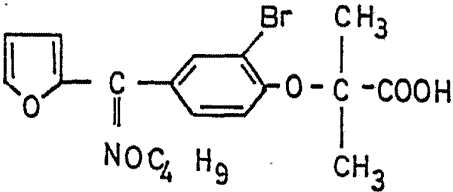
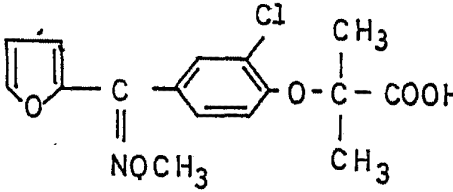
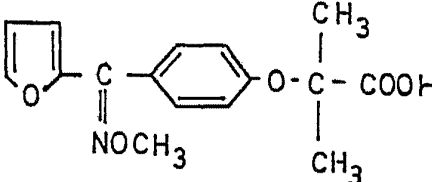
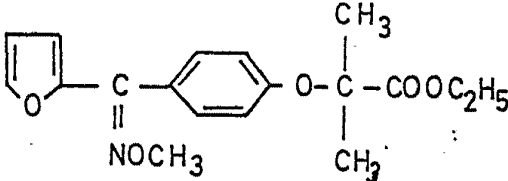
Ejemplo Nº	Fórmula desarrollada	F ₂ C	% X
29	 <p>Chemical structure: A furan ring is attached to a carbon atom. This carbon atom is also bonded to a nitroethyl group (NO-C₂H₅) and a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring is further substituted with a dimethyl ester group (-O-C(CH₃)₂-COOH).</p>	95	65
30	 <p>Chemical structure: Similar to example 29, but the phenyl ring has a chlorine atom (Cl) at the 3-position relative to the furan ring attachment point.</p>	90	60
31	 <p>Chemical structure: Similar to example 29, but the phenyl ring has a bromine atom (Br) at the 3-position relative to the furan ring attachment point.</p>	92	65
32	 <p>Chemical structure: Similar to example 29, but the phenyl ring has a bromine atom (Br) at the 3-position and a propyl ester group (-O-C(CH₃)₂-COOH) instead of an ethyl ester group.</p>	110	0

TABLA IV (Continuación)

Ejemplo Nº	Fórmula desarrollada	FpC	% X
33		110	0
34		141	80
35		169	70
36		58	95

Los resultados de los ensayos farmacológicos relacionados en lo que sigue muestran el interés de la utilización de los compuestos de fórmula I como agentes hipocolesteromiantes, hipolipidemiante y uricosúricos.

5 Todos los compuestos son poco tóxicos, ya que la DL_{50} , determinada en ratas por vía bucal, es generalmente superior a 1 000 mg/kg. El método de medida es el descrito por C.I. BLISS, Quart. J. Pharm. Pharmacol. 2, 192-216 (1938). Las cetonas de fórmula II tienen valores de la DL_{50}
10 del mismo orden de magnitud que las oximas, así como el cloro-4 fenoxiisobutirato de etilo (Clofibrate).

La puesta en evidencia de la actividad hipocolesteromiante de los compuestos de fórmula I, ha sido realizada sobre ratas normales y sobre ratas cuya colesteremia había sido amentada mediante una inyección de Tritón; se administra tres dosis de los compuestos a estudiar, por vía oral y en 48 horas, a los animales, y la medida de las tasas de colesterol sanguíneo es efectuada 24 horas después de la última administración. Los resultados obtenidos, para algunos de los compuestos representativos de la invención, así como de las cetonas de las que derivan, están consignados en la tabla V siguiente, y son comparados con los del cloro-4 fenoxiisobutirato de etilo (Clofibrate).

15
20

TABLA V

Compuesto del ejemplo Nº	Dosis unitaria mg/kg	Porcentaje de variación de la tasa de colesterol en relación a los animales no tratados.	
		Ratas normales	Ratas que han recibido una inyección de Triton
2 (Cetona correspondiente a 2) 3 (Isómero Y)	50	- 31,9 *	- 33,4
	25	- 21,1 *	- 38,3 *
	200	- 21 *	- 32 *
	25	- 39,3 *	- 65 *
	5	- 29,8 *	- 51,1 *
	2	- 12,2 *	- 41,8 *
12	100	- 12,6 *	- 60,7 *
	50	+ 6,8	- 40
11	50	- 19 *	- 49 *
5	200	- 40 *	- 60 *
	100	- 24 *	- 20 *
	10	- 37 *	- 28 *
	200	+ 4,6	- 21
6	100	- 27 *	- 47 *
	25	- 2,6	- 29 *
22	100	- 26 *	- 47 *
	50	- 26 *	- 59 *
21	100	- 27,7 *	- 50,6
	50	- 21,9 *	- 49 *
28	5	- 15 *	- 56 *
36	100	- 33 *	- 50 *
	10	- 26 *	- 26 *
Clofibrate	400	- 24,8	- 23,3

* Resultados estadísticamente significativos para P < 0,05

La actividad sobre el ácido úrico de los compuestos de fórmula I, en particular de aquéllos en que R' = H, ha sido puesta de evidencia en los ratones por estudio de la retención urinaria del rojo fenol, método descrito por
5 H.C. SCARBOROUGH y G.R. MC KINNEY, J. Med. Pharmaceutical Chem. 5, 175 (1962), y por E. KREPPEL, Med. Exptl. 1, 285 (1959).

Este test no es una dosificación del ácido úrico, imposible en el caso de los roedores, sino un estudio de la
10 velocidad de eliminación de la sangre de los ratones, de un compuesto conocido, el rojo fenol, después de su administración a los animales por vía I.V. Es sabido que cuando los ratones han recibido compuestos conocidos como uricosúricos, tales como el etil-2 benzofuranil-3 hidroxil-4 diyodo-3,5
15 fenil cetona, el ácido (dipropilsulfamoyl-4) benzoico o la difenil-1,2 (fenilsulfinil-2) etil-4 pirazolidina-3,5 diona, y ello previamente a la administración del rojo fenol, la velocidad de eliminación de este colorante es disminuída.

En la tabla VI siguiente se ha relacionado los resultados obtenidos con algunos de los compuestos de fórmula
20 I, los cuales muestran que la actividad uricosúrica puede ser superior a la de la benziodarone (denominación común internacional), corrientemente utilizada en terapéutica humana.

TABLA VI

Compuesto del ejemplo Nº	Dosis mg/kg	Porcentaje de retención del rojo fenol en relación a los animales no tratados			
		Después de 15 min	Después de 30 min	Después de 45 min	Después de 60 min
12	100	+ 84 *	+ 100 *	+ 100 *	+ 77 *
10	100	+ 65 *	+ 110 *	+ 79 *	+ 100 *
5	100	+ 27,3 *	+ 28,6 *	+ 25	+ 30
19	100	+ 47 *	+ 42 *	+ 34 *	+ 29 *
21	100	+ 25,6 *	+ 27,7 *	+ 20 *	+ 13,6 *
Benziodarone	100	+ 37 *	+ 50 *	+ 53 *	- 18

* Resultados estadísticamente significativos para $P < 0,05$

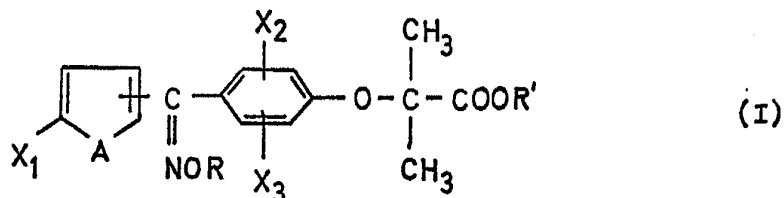
Dos estéreoisómeros correspondientes a una misma fórmula desarrollada presentan cualitativamente las mismas actividades farmacológicas, aunque sus DL_{50} sean, en general, diferentes.

5 Los compuestos de fórmula I y las sales de los ácidos de fórmula I con bases fisiológicamente aceptables son utilizables, en el tratamiento de las hipercolesterolemias e hiperlipidemias, asociadas o no a hiperuricemias, o en el tratamiento de las hiperuricemias.

10 Pueden ser administrados al hombre por vía oral, bajo forma de cápsulas, comprimidos o soluciones, a dosis diarias de 1 a 200 mg.

REIVINDICACIONES

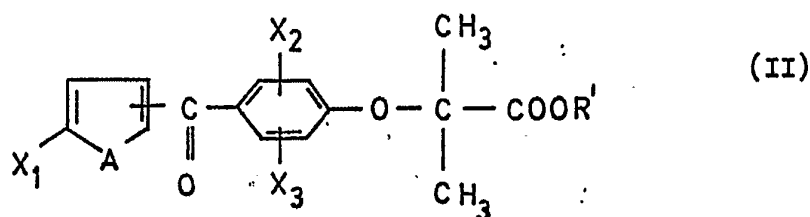
1. Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos metil-2 fenoxi-2 propiónicos, de fórmula:



fórmula que representa el isómero Z, el isómero E o la mezcla de los dos estereoisómeros del grupo oximino, y en la
 5 cual: A representa O u S; X₁ representa un átomo de halógeno o de hidrógeno, o un grupo metilo; R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁ a C₅; X₂ y X₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo en C₁ a C₅, y R' representa un
 10 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁ a C₅, estando el grupo -C- en posición. 2 o 3 en el núcleo heterocíclico,

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{NOR} \end{array}$$

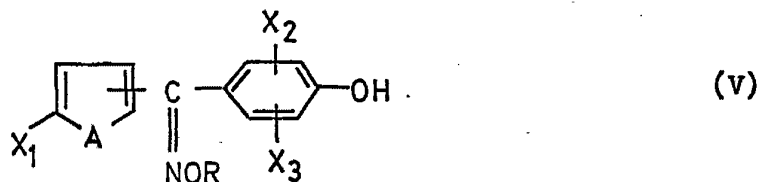
así como de las sales de los ácidos de fórmula I con bases fisiológicamente aceptables, caracterizado por el hecho de
 15 que se hace reaccionar, sobre una cetona de fórmula II:



en la cual X_1 , A, X_2 , X_3 y R' tienen las mismas significaciones que precedentemente, una hidroxilamina, H_2N-O-R , bajo forma o no de una de sus sales, en un disolvente.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos metil-2 fenoxi-2 propiónicos, según la reivindicación 1, cuando en su fórmula I, R es un grupo alquilo en C_1 a C_5 , caracterizado por el hecho de hacer reaccionar un agente de alquilación sobre un compuesto de fórmula I en la que R es un átomo de hidrógeno.

3. Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos metil-2 fenoxi-2 propiónicos, según la reivindicación 1, pero en cuya fórmula I, R representa un grupo alquilo en C_1 a C_5 , caracterizado por el hecho de hacer reaccionar, sobre un fenol de fórmula V:



en la cual A, X_1 , X_2 , X_3 y R tienen las significaciones precedentes, un derivado halogenado de fórmula IV, $Hal-C(CH_3)_2-COOR'$, en medio básico, o una mezcla de acetona y cloroformo en presencia de un hidróxido alcalino.

4. Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos metil-2 fenoxi-2 propiónicos.

Todo ello según queda descrito en la presente memoria y resumido en las reivindicaciones contenidas al final de la misma, establecidas de acuerdo con el artículo 100 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y que

comprenden en conjunto treinta y siete hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 14 de febrero de 1978

ALBERT ROLLAND, S. A.

p.a.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the text 'p.a.' and extending to the right.