

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

| | | |
|-------|-----------------------|-------|
| 10 ES | 11 NUMERO | 12 A1 |
| 21 | 472440 | |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION | |
| | - 8 AGO. 1978 | |

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

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

| | | | |
|--|---|---|--|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 27 35 856.1 | | 32 FECHA 9 Agosto 1977 | 33 PAIS República Federal de Alemania |
| 43 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C;A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA --- | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para fabricar derivados de 1,3-difenoxipropan-2-ona" | | | |
| 71 SOLICITANTE (S) KLINGE PHARMA GmbH & Co. | | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leopoldstrasse 16, 8000 München 40, República Federal de Alemania | | | |
| 72 INVENTOR (ES) Helmut Grill y Roland Löser | | | |
| 73 TITULAR (ES) | | | |
| 74 REPRESENTANTE M. Curell Suñol | | | |

Klinge Pharma 11A-50 964
EX-DT

UNE A-4 MOD. 3108

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de KLINGE PHARMA GmbH & Co., de nacionalidad alemana, domiciliada en Leopoldstrasse 16, 8000 München 40, República Federal de Alemania, por "Procedimiento para fabricar derivados de 1,3-difenoxipropan-2-ona", con prioridad de la solicitud alemana P 27 35 856.1 de fecha 9 Agosto 1977. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La sustancia básica, la 1,3-difenoxipropan-2-ona, fue descrita en 1951 por J. Münch-Petersen [Acta Chem. Scand. 5, 519-528 (1951)] y más tarde por M. Baizer [J. Org. Chem. 25, 670-671 (1960)]. Sobre compuestos sustituidos simétricamente de manera similar, como por ejemplo la 1,3-di-
15. (4'-metilfenoxi)-propan-2-ona y la 1,3-di-(4'-nitrofenoxi)-propan-2-ona, informó J. Hill [J. Chem. Soc. 1970, 462-464]. La fabricación y la utilización de 1,3-di-fenoxipropan-2-onas substituidas simétricamente de manera múltiple, se desprende de las patentes US-P 3.655.893 (Chloronitrophenyl
20. ethers as nematocides) y US-P 3.666.814 (Chloronitrophenyl

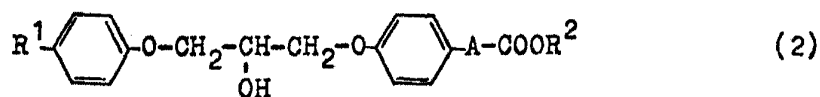
ethers as herbicides). -----

5. Recientemente se informó sobre 1,3-difenoxipropano nas substituidas simétricamente de manera similar, de acción hipolipémica, de las cuales los compuestos 1,3-di-(4'-metil fenoxi)-propan-2-ona y 1,3-di-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ona poseen, al parecer la máxima actividad. [C. Piantadosi, I.H. Hall, S.D. Wyrlik y K.S. Ishaq, J. Med. Chem. 19, 222-229 (1976)]. -----

10. Tal como se mostrará más adelante (Tabla 3), estos compuestos no presentan ningún efecto hipolipémico en ratas Wistar, machos, de 190-230 g de peso, alimentadas normalmente y normolipémicas. -----

15. Sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que las 1,3-difenoxipropan-2-onas substituidas de manera des igual desarrollan un fuerte efecto hipolipémico cuando uno de los substituyentes representa un grupo carboxilo, el cual puede estar presente, en su caso, en forma de sal o también en forma esterificada. -----

Compuestos de la fórmula general (2)



en donde -----

20. $\text{R}^1 = \text{-Cl, -Br, CH(CH}_3\text{)}_2, \text{-C(CH}_3\text{)}_3;$

A = enlace sencillo, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R² = hidrógeno, el catión de una sal terapéuticamente tolerable o un resto alquilo recto o ramificado, saturado o no saturado con hasta tres átomos de carbono que lleva, en su caso, como terminal un grupo metoxi.

5.

pueden transformarse con diferentes oxidantes en las cetonas correspondientes. Así, por ejemplo, la oxidación en ambiente acetónico se logra con soluciones acuosas sulfúricas de trióxido crómico (reactivo Jones). La oxidación se produce también con un buen rendimiento en disolventes orgánicos inertes anhidros, como por ejemplo en éter con dimetilsulfóxido, dicitclohexilcarbodiimida y ácido trifluoroacético con adición de piridina. Del mismo modo son adecuadas mezclas de dimetilsulfóxido y anhídrido del ácido trifluoroacético en hidrocarburos halogenados, como por ejemplo en metilcloruro. Para una oxidación dirigida tiene una importancia substancial la observación de determinados criterios de reacción, tal como se indican más detalladamente en los ejemplos.

10.

15.

20.

También pueden obtenerse compuestos de la fórmula general (1), en la que R¹ y A tienen el significado arriba indicado y R² representa un átomo de hidrógeno, mediante compuestos de la fórmula general (2), en la que R¹ y A tienen el significado arriba indicado y R² representa un grupo alquilo, preferentemente un grupo metilo, o puede ser también

25.

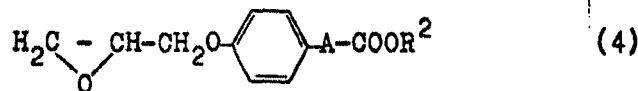
un grupo bencilo. En este caso, los compuestos se transforman primero en las cetonas correspondientes y a continuación se someten cuidadosamente a una saponificación alcalina, o en el caso del éster bencílico es particularmente ventajoso desdoblarlos hidrogenolíticamente en el ácido. - - - - -

5.

Los compuestos de la fórmula general (2) pueden fabricarse comodamente según procedimientos como los que han sido descritos ya más detalladamente en la DOS 24 60 689. De este modo, compuestos de la fórmula general (3) - - - - -



10. en la que R¹ representa un átomo de cloro o de bromo o un grupo isopropilo, o un grupo butilo terciario, se transforman con un éter glicido de la fórmula general (4) - - - - -

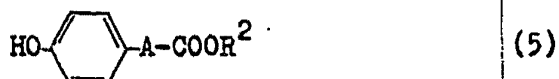


15. en la que A significa un enlace sencillo, un grupo vinileno o etileno y R² es un resto alquilo recto o ramificado, saturado o no saturado con 1-3 átomos de carbono, el cual lleva, en su caso, como terminal un grupo metoxi, en disolventes orgánicos prótidos, preferentemente alcoholes, correspondientes al resto alquilo, en la presencia de bases, ventajosamente hidróxidos alcalinos o en ácidos de Lewis, por ejemplo

20. borotri fluoruroeterato. - - - - -

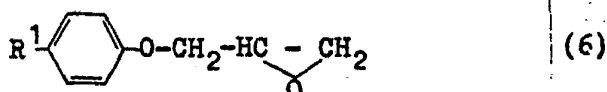
Del mismo modo, compuestos de la fórmula general

(5) -----



en la que A y R² tienen el significado indicado en la fórmula general (4), pueden transformarse de la misma manera con un éter glicido de la fórmula general (6) -----

5.



en la que R¹ tiene el significado indicado en la fórmula general (3). -----

Los compuestos de la fórmula general (1) y sus sales se administran preferentemente por vía oral. La dosis diaria oral para los adultos es normalmente de 0,1 - 10 g, preferentemente de 0,5 - 3 g. -----

10.

Las sustancias activas pueden confeccionarse de modo corriente para su administración oral, por ejemplo en cápsulas, en forma líquida, como tabletas o en forma de polvo. Mediante el mezclado con sustancias portadoras sólidas pulverulentas como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidón de patata o de maíz, derivados de celulosa o gelatina, en su caso con adiconamiento de lubricantes como por ejem

15.

plo estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoleno, pueden elaborarse núcleos para grageas o tabletas con dichas sustancias activas. - - - - -

- Como otras formas de administración son adecuadas
- 5. las cápsulas, por ejemplo de gelatina dura, así como cápsulas cerradas de gelatina blanda con un agente ablandador, por ejemplo glicerina. Las cápsulas contienen la sustancia activa preferentemente en forma de granulado, por ejemplo mezclado con sustancias de relleno como lactosa, sacarosa,
 - 10. manita, almidones, como por ejemplo almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa, gelatina o ácidos silícicos altamente dispersados. En las cápsulas blandas, la sustancia activa está preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, por ejemplo en aceite
 - 15. vegetal o en polietilenglicoleno. - - - - -

La invención se describe a continuación más detalladamente mediante ejemplos de ejecución. - - - - -

Ejemplo 1

3-(4'-metoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ona

- 20. a) Fabricación del producto inicial
3-(4'-metoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-
propan-2-ol

A una solución de 2,24 g (0,04 mol) de hidróxido

potásico en 300 ml de metanol absoluto se adicionan 36,60 g (0,24 mol) de éster metílico del ácido 4'-hidroxibenzoico, y la mezcla se calienta lentamente hasta la ebullición. En el transcurso de 1 hora se adicionan 36,92 g (0,2 mol) de 3-(4'-clorofenoxi)-1,2-epoxipropano y se calienta durante 21 horas en reflujo. A continuación se separa el disolvente bajo vacío, se absorbe el residuo en éter y se lava con agua hasta la reacción neutra. Después de reducir la cantidad de la fase orgánica secada con sulfato sódico, quedan aproximadamente 50 g de producto bruto, el cual se recristaliza mediante tetracloruro de carbono. - - - - -

Cristales incoloros de P.f. 88-90°C; rendimiento 60,0%. - - - - -

| | | | | |
|-----|------------------------------|------------|---------|--------|
| 15. | $C_{17}H_{17}ClO_5$ (336,78) | Calculado | C 60,63 | H 5,09 |
| | | Encontrado | C 60,89 | H 5,29 |

Espectro IR (KBr)¹⁾ ν (OH): 3500 cm^{-1} ;
 ν (C=O): 1685 cm^{-1}

Espectro ¹H-NMR (CDCl₃)²⁾: 2,7 d (1) OH, 3,8 s (3) COOCH₃,
4,2 m (4) CH₂, 4,3 m (1) CHOH,
6,7 - 8,1 m (8) arom.

20.

- 1) El registro de los espectros IR se efectuó mediante un aparato de Perkin-Elmer, tipo 257.
- 2) Los espectros $^1\text{H-NMR}$ se registraron mediante el espectrómetro Varian EM-360, las desviaciones químicas están indicadas en ppm contra TMS ($\delta = 0,0$), las intensidades relativas están añadidas entre paréntesis. s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete.

- b) Fabricación según la invención de
3-(4'-metoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-
propan-2-ona mediante oxidación de ácido crómico

La solución de 33,67 g (0,1 mol) de 3-(4'-metoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ol en 350 ml de acetona (destilada con permanganato potásico) se mezcla bajo refrigeración de hielo con 100 ml de reactivo Jones (elaborado con 40 g de trióxido crómico, 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y 80 ml de agua) de tal manera que la temperatura de reacción no sobrepase los $+10^\circ\text{C}$. A continuación se agita a la temperatura ambiente interior hasta que en el cromatograma de capa delgada no se observa ya ningún compuesto inicial. Después de mezclar con la doble cantidad de agua se efectúa varias veces la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lava primero con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua, finalmente se seca con sulfato magnésico y se reduce la cantidad bajo vacío. Cristales incoloros con un P.f. 100°C (acetato de etilo/éter de petróleo); rendimiento 24,45 g (73,0 %).

$C_{17}H_{15}ClO_5$ (334,76)

Calculado C 60,99 H 4,52

Encontrado C 60,88 H 4,70

Peso molecular: 334

(determinado mediante espectrometría de masas)¹⁾

5. Espectro IR (KBr):

$\nu(C=O)$: 1740 cm^{-1} (cetona),
1700 cm^{-1} (éster), ninguna
absorción en el margen de
 $\nu(OH)$.

10.

Espectro ^1H-NMR (CCl_4):

3,8 s (3) $COOCH_3$, 5,0 s (2)
 OCH_2 , 5,1 s (2) OCH_2 , 6,8 -
- 8,1 m (8) aromat.

¹⁾ El registro de los espectros de masas se efectuó mediante el espectrómetro de masas Varian MAT 112 S con ionización de choque electrónico.

15.

c) Fabricación según la invención de
3-(4'-metoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-
propan-2-ona mediante oxidación DMSO

20.

Bajo exclusión de humedad, la solución de 33,67 g (0,1 mol) de 3-(4'-metoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ol se mezcla en 500 ml de éter absoluto a la temperatura de ambiente interior con 40 ml de dimetilsulfóxido, 7 ml de piridina y 30,95 g (0,15 mol) de dicitclohexilcarbo-

- diimida. Al adicionar gota a gota 5 ml de ácido trifluoroacético se inicia la reacción, lo cual puede verse al surgir una precipitación incolora; al cabo de 4 horas de agitación a la temperatura ambiente interior, la reacción ha terminado según indicación del cromatograma de capa delgada. Para eliminar la dicitclohexilcarbodiimida excedente, la mezcla de reacción se mezcla a porciones con una solución de 30 g de ácido oxálico en metanol y se agita durante 20 minutos. Después de la separación de la precipitación, el filtrado se lava con una solución de hidrogenocarbonato sódico y luego se lava con agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se reduce la cantidad bajo vacío. - - - - -
- 5.
- 10.

Cristales incoloros de P.f. 100°C (acetato de etilo/éter de petróleo); rendimiento 26,80 g (80,1%). - - - -

15. El producto es en el espectro IR, ¹H-NMR y de masas idéntico con el producto fabricado según el ejemplo 1b).

Ejemplo 2

3- { 4'-/2-(2-propinoxicarbonil)-etil7-fenoxi } -1-(4'-bromofenoxi)-propan-2-ona

20. 43,35 g (0,1 mol) de 3- { 4'-/2-(2-propinoxicarbonil)-etil7-fenoxi } -1-(4'-bromofenoxi)-propan-2-ol se disuelven en 500 ml de éter absoluto y se mezclan a la temperatura ambiente interior con 40 ml de dimetilsulfóxido, 7 ml de pi-

s (2) OCH₂, 4,8 s (2) OCH₂,
6,6 - 7,5 m (8) aromat.

5. De manera análoga a los ejemplos 1 y 2 se elaboraron otros ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general (1), y se registraron en la Tabla que sigue a continuación conjuntamente con datos físicos característicos de los mismos. Con el fin de abarcar la totalidad, las tablas que siguen comprenden también los compuestos descritos en los ejemplos. -----

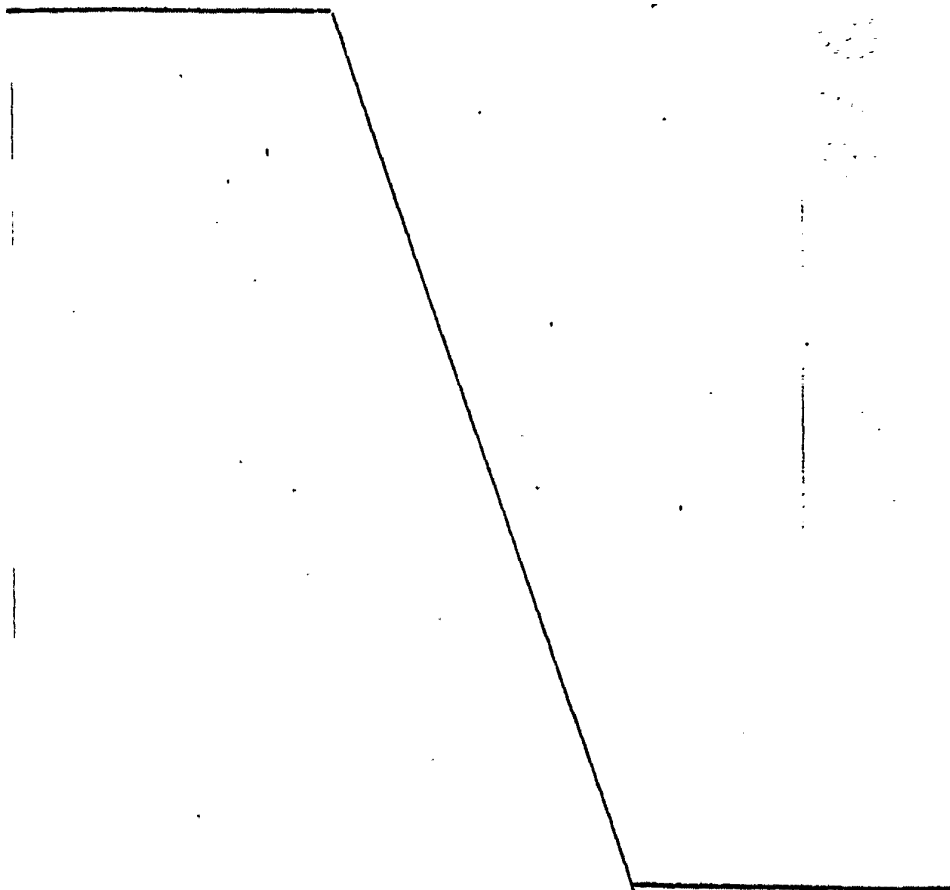
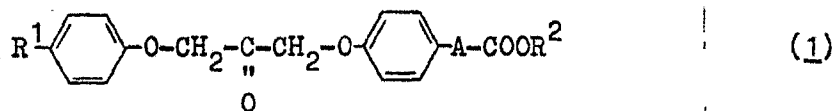
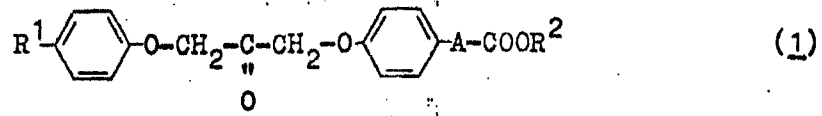


Tabla 1



| Nº | R ¹ | A-COOR ² | P.F. (°C) | |
|----|----------------|---|-----------|--------------------------------------|
| 1 | Cl | COOCH ₃ | 100 | (Acetato de etilo/éter de petróleo) |
| 2 | Cl | COOCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 90-1 | (Isopropanol) |
| 3 | Cl | COOCH ₂ CH=CH ₂ | 66-8 | (Isopropanol) |
| 4 | Cl | COOCH ₂ C≡CH | 83 | (Isopropanol) |
| 5 | Cl | COOCH ₂ OCH ₃ | 95-6 | (Isopropanol) |
| 6 | Cl | COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 93 | (Isopropanol) |
| 7 | Cl | CH=CHCOOCH ₃ | 117-8 | (Metanol) |
| 8 | Cl | CH=CHCOOCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 95-7 | (Tetracloruro de carbono) |
| 9 | Cl | CH=CHCOOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 79-80 | (Tetracloruro de carbono) |
| 10 | Cl | CH ₂ CH ₂ COOCH ₃ | 81-2 | (Acetato de etilo/éter de petróleo) |
| 11 | Cl | CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 75-6 | (Isopropanol) |
| 12 | Cl | CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ CH=CH ₂ | 68-9 | (Metilciclohexano) |
| 13 | Cl | CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ OCH ₃ | 89-90 | (Isopropanol) |
| 14 | Cl | CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | x) | n _D ²⁰ = 1.546 |
| 15 | Br | COOCH ₃ | 113-4 | (Isopropanol) |
| 16 | Br | COOCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 98-9 | (Isopropanol) |
| 17 | Br | COOCH ₂ CH=CH ₂ | 84-5 | (Isopropanol) |
| 18 | Br | COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 99-100 | (Isopropanol) |
| 19 | Br | CH=CHCOOCH(CH ₃) ₂ | 103-4 | (Isopropanol) |
| 20 | Br | CH=CHCOOCH ₂ C≡CH | 103-4 | (Isopropanol) |
| 21 | Br | CH=CHCOOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 83-4 | (Isopropanol) |
| 22 | Br | CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ CH=CH ₂ | 67-8 | (Isopropanol) |

Tabla 1 (continuación)



| Nº | R ¹ | A-COOR ² | P.F. (°C) | |
|----|------------------------------------|---|-----------|--------------------------------------|
| 23 | Br | CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ C≡CH | 90-1 | (Isopropanol) |
| 24 | (CH ₃) ₂ CH | COOCH ₃ | 77-8 | (Tetracloruro de carbono) |
| 25 | (CH ₃) ₂ CH | COOCH ₂ CH ₃ | 71-2 | (Metanol/agua) |
| 26 | (CH ₃) ₂ CH | COOCH(CH ₃) ₂ | 63-4 | (Eter de petróleo) |
| 27 | (CH ₃) ₂ CH | COOCH ₂ CH=CH ₂ | 69-70 | (Metilciclohexano) |
| 28 | (CH ₃) ₂ CH | CH=CHCOOCH ₃ | 90-1 | (Acetona/éter de petróleo) |
| 29 | (CH ₃) ₂ CH | CH=CHCOOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 79 | (Isopropanol) |
| 30 | (CH ₃) ₃ C | COOCH ₃ | 106 | (Acetona/éter de petróleo) |
| 31 | (CH ₃) ₃ C | COOCH ₂ CH ₃ | 69-70 | (Isopropanol) |
| 32 | (CH ₃) ₃ C | COOCH(CH ₃) ₂ | 82-3 | (Diisopropiléter) |
| 33 | (CH ₃) ₃ C | COOCH ₂ CH=CH ₂ | 58 | (Acetona/éter de petróleo) |
| 34 | (CH ₃) ₃ C | COOCH ₂ C≡CH | 118-20 | (Isopropanol) |
| 35 | (CH ₃) ₃ C | COOCH ₂ OCH ₃ | 64-5 | (Cloroformo/éter de petróleo) |
| 36 | (CH ₃) ₃ C | COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 59-60 | (Isopropanol) |
| 37 | (CH ₃) ₃ C | CH=CHCOOCH ₃ | 98-9 | (Isopropanol) |
| 38 | (CH ₃) ₃ C | CH=CHCOOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 70-1 | (Cloroformo/éter de petróleo) |
| 39 | (CH ₃) ₃ C | CH ₂ CH ₂ COOCH ₃ | 66-7 | (Isopropanol) |
| 40 | (CH ₃) ₃ C | CH ₂ CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂ | x) | n _D ²⁰ = 1.527 |
| 41 | (CH ₃) ₃ C | CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ CH=CH ₂ | x) | n _D ²⁰ = 1.536 |

x) Aceite purificado por cromatografía de columna

Ejemplo 3

3-(4'-carboxifenoxi)-1-(4'-butilfenoxi terciario)-propan-2-ona

a) Fabricación mediante oxidación de ácido crómico

5. 34,44 g (0,1 mol) de 3-(4'-carboxifenoxi)-1-(4'-butilfenoxi terciario)-propan-2-ol se disuelven en 500 ml de acetona (destilados con permanganato potásico), y bajo refrigeración de hielo se añaden gota a gota 110 ml de reactivo de Jones [elaboración según el ejemplo 1b)] de tal manera que la temperatura de reacción no sobrepase los +10°C. A continuación se agita durante 8 horas más a la temperatura ambiente interior y se procede luego de manera análoga al ejemplo 1b). -----

10. Cristales incoloros de P.F. 164°C (acetona); rendimiento 11,8 g (34,4%). -----

| | | | |
|----------------------------|------------|---------|--------|
| $C_{20}H_{22}O_5$ (342,39) | Calculado | C 70,16 | H 6,48 |
| | Encontrado | C 70,30 | H 6,42 |

Peso molecular: 342 (determinado por espectrometría de masas)

20. Espectro IR (KBr): ν (C=O): 1740 cm^{-1} (cetona), 1670 cm^{-1} (ácido carboxílico), ninguna absorción en el margen ν (OH).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ d_6 -acetona):

0,9 s (9) $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 4,6 s (2) OCH_2 , 4,8 s
(2) OCH_2 , 6,4 - 7,8 m (9) COOH , aromat.

b) Fabricación mediante oxidación DMSO

5. En la solución de 14,2 ml (0,2 mol) de dimetilsulfóxido anhidro en 150 ml de metilencloruro se introducen gota a gota a -70°C 20,9 ml (0,15 mol) de anhídrido de ácido trifluoroacético en 35 ml de metilencloruro y se agitan unos 10 minutos, hasta que se produce una precipitación incolora.
10. A continuación se adiciona una solución de 34,44 g (0,1 mol) de 3-(4'-carboxifenoxi)-1-(4'-butilfenoxi terciario)-propan-2-ol en 70 ml de metilencloruro, así como 13,5 ml de dimetilsulfóxido, de tal manera que la temperatura en la mezcla de reacción no sobrepase los -60°C . Al cabo de 30 minutos se
15. adicionan cuidadosamente 40 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se lleva después de suprimir el baño de refrigeración a la temperatura ambiente interior. Mediante el adiciónamiento de agua se obtiene el producto de oxidación en forma de precipitación incolora, la cual se puede recristalizar mediante acetona. Cristales incoloros de P.F. 164°C
20. (acetona); rendimiento 14,8 g (43,3%). Este producto es idéntico en el espectro IR, $^1\text{H-NMR}$ y de masas al producto fabricado según el ejemplo 3a). - - - - -

Ejemplo 4

25. 3-[4'-(2-carboxivinil)-fenoxi]-1-(4'clorofenoxi)-propan-2-

Ejemplo 5

3-[4'-(2-carboxietil)-fenoxi]-1-(4'-clorofenoxi)propan-2-ona

- La solución de 44,0 g (0,1 mol) de 3-[4'-(2-fenilmetoxi-carbonietil)-fenoxi]-1-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ona
5. en 1000 ml de acetona se mezcla con 1 ml de ácido acético y después de adicionar 8 g de paladio/carbón (al 10%) se hidrogena hasta la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada. Después de separar el catalizador, el filtrado se reduce en cantidad bajo vacío, el residuo se absorbe en cloroformo
10. y el ácido se separa por precipitación mediante el adición de éter de petróleo. Cristales incoloros de P.F. 114-5°C (tricloroetileno); rendimiento 24,20 g (69,4%). - -

| | | | |
|------------------------------|------------|---------|--------|
| $C_{18}H_{17}ClO_5$ (348,77) | Calculado | C 61,99 | H 4,91 |
| | Encontrado | C 61,93 | H 4,99 |

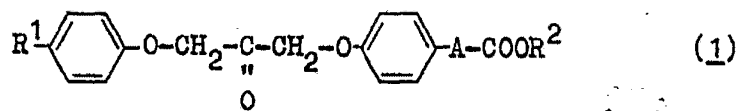
15. Peso molecular: 348 (determinado mediante espectrometría de masas)

Espectro IR (KBr): ν (C=O): 1730 cm^{-1} (cetona),
 1700 cm^{-1} (ácido carboxílico),
 ninguna absorción en el margen de ν (OH).

20. Espectro 1H -NMR (d_6 -acetona): 2,3 - 3,1 m (4) CH_2CH_2 ,
 4,9 s (2) OCH_2 , 5,0 s (2) OCH_2 ,
 6,7 - 7,4 m (9) $COOH$, aromat.

Mediante los procedimientos indicados en los ejemplos 3 - 5 se fabricaron otros ácidos carboxílicos según la fórmula (1) y se registraron los mismos en la Tabla 2. - - -

Tabla 2



| Nº | R ¹ | A-COOR ² | P.F. (°C) | |
|----|------------------------------------|--------------------------------------|-----------|-------------------------------|
| 42 | Cl | COOH | 180-1 | (Acetona) |
| 43 | Cl | CH=CHCOOH | 173-5 | (Acetona) |
| 44 | Cl | CH ₂ CH ₂ COOH | 114-5 | (Tricloroetileno) |
| 45 | Cl | COOH | 189-90 | (Acetato de etilo) |
| 46 | Br | CH=CHCOOH | 183-4 | (Acetona) |
| 47 | Br | CH ₂ CH ₂ COOH | 124-5 | (Benzol) |
| 48 | (CH ₃) ₂ CH | COOH | 158-9 | (Cloroformo) |
| 49 | (CH ₃) ₂ CH | CH=CHCOOH | 170-1 | (Acetona) |
| 50 | (CH ₃) ₃ C | COOH | 164 | (Acetona) |
| 51 | (CH ₃) ₃ C | CH=CHCOOH | 177-8 | (Tricloroetileno) |
| 52 | (CH ₃) ₃ C | CH ₂ CH ₂ COOH | 102-3 | (Cloroformo/éter de petróleo) |

5.

Ejemplo 6

Medicamento que contiene 3- $\overline{4}$ '-(2-isopropoxycarboniletíl)-fenoxi $\overline{7}$ -1-(4'-butilfenoxi terciario)-propan-2-ona

250 g de 3- $\overline{4}$ '-(2-isopropoxycarboniletíl)-fenoxi $\overline{7}$ -

1-(4'-butilfenoxi terciario)-propan-2-ona se mezcla con 250 g de polietilenglicol y se llenan según el procedimiento Scherer en mil cápsulas de gelatina blanda, las cuales contienen cada una 250 mg de sustancia activa. - - - - -

5. Ejemplo 7

Medicamento que contiene 3-(4'-metoximetoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ona

10. 100 g de 3-(4'-metoximetoxicarbonilfenoxi)-1-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ona se mezclan a fondo con 16 g de almidón de maíz y 6 g de dióxido de silicio altamente dispersado, y a continuación se humedecen con una solución de 2 g de ácido esteárico, 6 g de acetilcelulosa y 6 g de estearina en 70 ml de isopropanol y se efectúa su granulación. El granulado secado se hace pasar a través de un tamiz y después de
15. mezclarlo con 16 g de almidón de maíz, 16 g de talco y 2 g de estearato magnésico se prensa para formar mil núcleos de grageas. Después del recubrimiento con un jarabe de 2 g de laca, 7,5 g de goma arábiga, 0,15 g de colorante, 2 g de dióxido de silicio coloidal, 25 g de talco y 53,35 g de sacarosa, se obtienen después del secado mil grageas de un peso de
20. 260 mg y con 100 mg de sustancia activa cada gragea. - - -

Ejemplo 8

Medicamento que contiene 3-(4'-carboxifenoxi)-1-(4'-butilfenoxi terciario)-propan-2-ona

25. Una mezcla finamente pulverizada de 250 g de 3-(4'-

5. butilfenoxi terciario)-propan-2-ona, 133 g de almidón de maíz, 12 g de estearato magnésico y 5 g de gelatina se hacen pasar a través de un tamiz de mallas finas y a continuación se llena en estado seco en mil cápsulas de gelatina dura, las cuales contienen 250 mg de sustancia activa cada una. - - - -

Ejemplo 9

Ensayos farmacológicos

1. Tolerancia oral

10. Después de la administración oral de los compuestos de ensayo en ratones de la raza NMR-I, con un peso de 15-20 g, se determinó la toxicidad aguda. Los valores de la LD₅₀ se calcularon según Litchfield-Wilcoxon [J. Pharmacol. Ex. Ther. 96, 99 (1949)] y se refieren al octavo día del tratamiento. El valor de la LD₅₀ de CLOFIBRAT [2-(4'-clorofenoxi)-2-éster etílico del ácido metilpropiónico] resultó ser en esta serie de ensayos aprox. 1900 mg/Kg. Las sustancias según la invención que fueron objeto de los ensayos fueron siempre más tolerables y superiores al CLOFIBRAT. -
- 15.

2. Efectos de disminución de lípidos

20. Los efectos de disminución de lípidos se ensayaron en grupos de 10 ratas Wistar (Ivanovas-Kisslegg) machos, de 190-230 g de peso, alimentadas normalmente (alimento exclusivo "ssniff"), normolipémicas. Los compuestos de ensayo se

absorbieron en una solución acuosa del 0,25% de agar y 0,85% de NaCl y se administraron oralmente. Después de una administración de 4 x 100 mg/Kg durante un período de tres días, los animales fueron desangrados mediante punción cardíaca después de haberles suprimido el alimento durante 4 horas

5.

[R. Zschocke, H. Enomoto, R. LÜser y G. Hofrichter, Proc. 25, Coll. Protides Biol. Fluids, Editor H. Peeters]7. - - - -

La determinación de los lípidos del suero se efectuó mediante un Technicon Autoanalyzer. La colesteroína total (TC) se estableció con el test enzimático de color [R. Röschlau et al., U. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 12, 403 (1974)]7. El análisis cuantitativo de los triglicéridos (TG) se efectuó según Eggstein y Kreutz [Klin. Wschr. 44, 262 (1966)]7, habiéndose modificado el método para el Autcanali-zer. - - - - -

10.

15.

Los efectos de disminución de los lípidos están expresados como disminución porcentual de la colesteroína total y de los triglicéridos en comparación con el control. La totalidad de los compuestos según la invención que se ensayaron fueron superiores en por lo menos un valor al CLOFI BRAT. - - - - -

20.

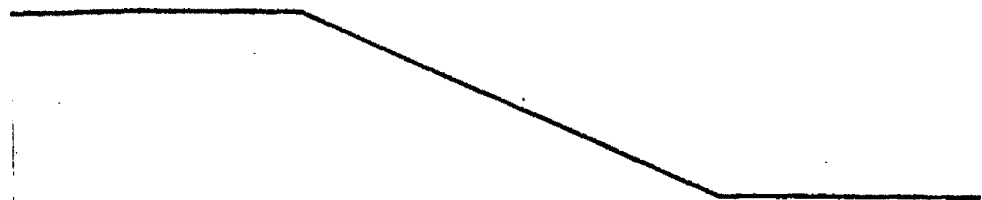


Tabla 3

Disminución porcentual de los niveles de los triglicéridos (TG) y de la colessterina total (TC) en el suero de las ratas después de la administración oral de las sustancias sometidas a ensayo.

| Ensayos comparativos con compuestos del estado de la técnica | % de disminución | |
|--|-------------------------|-------------------------|
| | TG $\bar{X} \pm S_x$ | TC $\bar{X} \pm S_x$ |
| CLOFIBRAT | 48,1 ± 10,6 | 26,3 ± 6,4 |
| 1,3-di-(4'-metilfenoxi)-propan-2-ona x) | -27,9 ± 16,0 | -2,3 ± 14,5 |
| 1,3-di-(4'-clorofenoxi)-propan-2-ona x) | -30,6 ± 50,1 | -6,3 ± 10,8 |
| Compuestos según la invención de la Tablas 1 y 2 | | |
| Número del compuesto | | |
| 1 | 72,1 ± 4,3 | 25,9 ± 16,1 |
| 2 | 69,7 ± 10,8 | 29,5 ± 7,6 |
| 3 | 74,9 ± 8,9 | 33,4 ± 18,6 |
| 4 | 83,1 ± 4,7 | 39,9 ± 14,2 |
| 5 | 73,8 ± 19,3 | 38,2 ± 11,7 |
| 6 | 77,8 ± 8,0 | 39,3 ± 12,5 |
| 7 | 86,3 ± 11,2 | 26,9 ± 19,7 |
| 9 | 62,6 ± 8,3 | 37,3 ± 11,1 |
| 10 | 79,5 ± 8,6 | 20,1 ± 20,9 |
| 11 | 68,3 ± 8,5 | 24,3 ± 18,8 |
| 12 | 82,6 ± 8,3 | 39,1 ± 11,4 |
| 13 | 66,0 ± 7,4 | 25,7 ± 12,4 |

Tabla 3 (continuación)

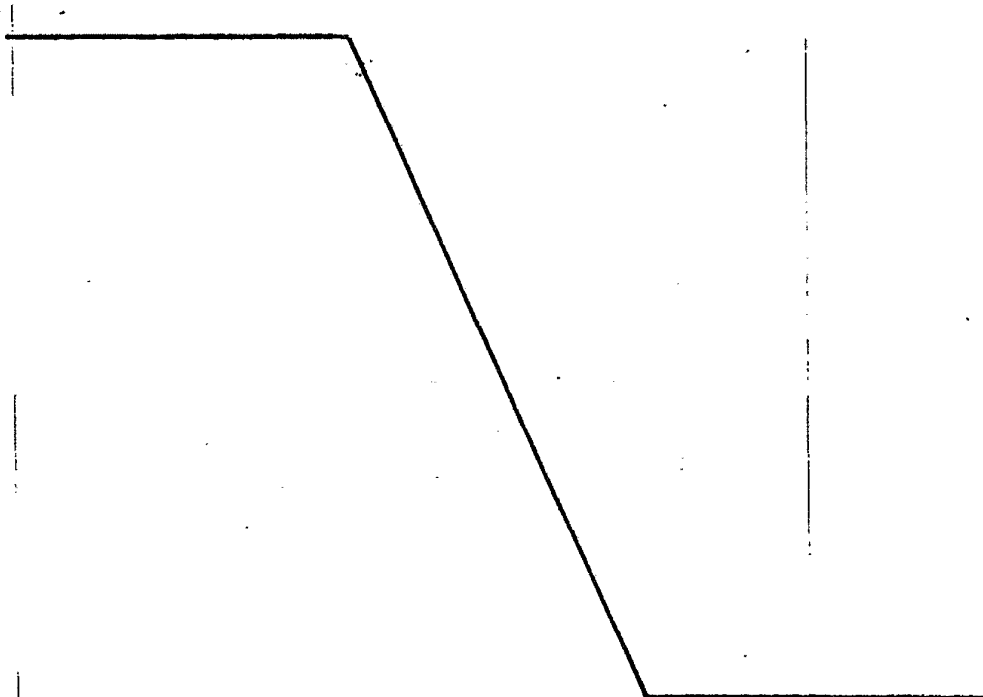
| Número del compuesto | % de disminución | |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| | TG | TC |
| | $\bar{X} \pm S_x$ | $\bar{X} \pm S_x$ |
| 14 | 81,0 \pm 8,3 | 36,0 \pm 7,6 |
| 15 | 69,0 \pm 14,2 | 30,1 \pm 16,8 |
| 16 | 87,3 \pm 10,2 | 36,2 \pm 10,6 |
| 17 | 76,9 \pm 7,4 | 28,6 \pm 10,6 |
| 22 | 76,8 \pm 8,5 | 30,8 \pm 11,9 |
| 23 | 55,9 \pm 9,1 | 26,7 \pm 12,2 |
| 24 | 61,2 \pm 6,8 | 22,7 \pm 11,9 |
| 25 | 65,0 \pm 6,9 | 14,2 \pm 10,8 |
| 30 | 70,9 \pm 5,4 | 28,5 \pm 12,2 |
| 31 | 59,0 \pm 12,3 | 19,0 \pm 12,4 |
| 32 | 74,2 \pm 6,7 | 17,6 \pm 9,7 |
| 33 | 69,4 \pm 7,4 | 30,5 \pm 9,2 |
| 35 | 88,2 \pm 5,6 | 22,9 \pm 7,9 |
| 36 | 69,5 \pm 18,8 | 30,4 \pm 11,4 |
| 40 | 81,6 \pm 8,9 | 37,5 \pm 7,3 |
| 41 | 92,7 \pm 4,1 | 39,3 \pm 9,5 |
| 42 | 68,4 \pm 7,9 | 25,3 \pm 15,9 |
| 43 | 67,7 \pm 11,3 | 24,6 \pm 14,5 |
| 44 | 84,9 \pm 9,2 | 42,0 \pm 8,8 |
| 45 | 72,5 \pm 5,0 | 23,1 \pm 11,3 |
| 46 | 64,7 \pm 10,4 | 24,6 \pm 12,8 |
| 48 | 77,8 \pm 4,8 | 20,2 \pm 11,1 |
| 49 | 88,6 \pm 12,0 | 21,6 \pm 11,0 |

Tabla 3 (continuación)

| Número del compuesto | % de disminución | |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| | TG | TC |
| | $\bar{X} \pm S_x$ | $\bar{X} \pm S_x$ |
| 50 | 76,3 \pm 5,7 | 39,9 \pm 11,1 |
| 51 | 84,0 \pm 4,6 | 24,1 \pm 13,6 |
| 52 | 88,5 \pm 8,3 | 43,2 \pm 9,9 |

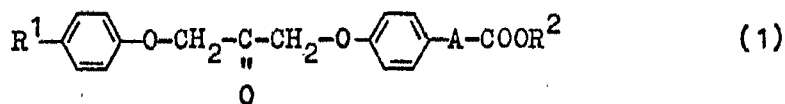
x) C. Piantadosi et al, J. Med. Chem. 19, 222 (1976).

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para fabricar derivados de 1,3-difenoxipropan-2-ona, de la fórmula general (1), - - - - -



y sus sales terapéuticamente tolerables, en donde - - - - -

5. $\text{R}^1 = -\text{Cl}, -\text{Br}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{C}(\text{CH}_3)_3;$

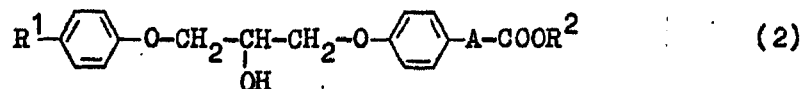
$\text{A} = \text{enlace sencillo}, -\text{CH}=\text{CH}-, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-;$

$\text{R}^2 = \text{hidrógeno}, \text{el catión de una sal terapéuticamente tolerable o un resto alquilo recto o ramificado, saturado o no saturado con hasta tres átomos de carbono que}$

10. $\text{lleva, en su caso, como terminal un grupo metoxi, - - - - -}$

caracterizado porque - - - - -

a) compuestos de la fórmula general (2) - - - - -



en la cual R^1, R^2 y A tienen el significado descrito en la reivindicación 1, se someten a una oxidación con ácido crómico o con dimetilsulfóxido; - - - - -

15.

5. b) compuestos de la fórmula general (2), en la que R^1 y A tienen el significado descrito en la reivindicación 1 y R^2 representa un grupo metilo, se someten a una saponificación después de la oxidación para formar el compuesto cetónico y se transforman, en su caso, en las correspondientes sales fisiológicamente tolerables; - - - - -
10. c) en compuestos de la fórmula general (2), en la que R^1 y A tienen el significado descrito en la reivindicación 1 y R^2 representa un grupo de bencilo, se desdobla hidrogenolíticamente el grupo bencilo con paladio/carbón después de la oxidación para formar el compuesto cetónico y se transforma, en su caso, el ácido carboxílico resultante en una sal terapéuticamente tolerable. - - - - -

15. 2.- "PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR DERIVADOS DE 1,3-DIFENOXIPROPAN-2-ONA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintisiete hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID - 8 AGO. 1978

P.A. M. CURELL SUÑOL

