

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 AI
21		48 155 1	
		FECHA DE PRESENTACION	
		13 Junio 1979	

Concedido el Registro de ¹⁰ ES ¹¹ ²¹ con los datos que aparecen en el presente descriptivo y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO	14 Junio 1978	FRANCIA
78 17814		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C 149 / CO7C 59 / 32 / 25	A61K 31 / 19

24 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS BIS (ARILOXICARBOXILICOS)

71 SOLICITANTE (S)

HEXACHIMIE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

128 rue Danton - 92500 RUELL MALMAISON - FRANCIA -

72 INVENTOR (ES)

Jean Claude Cognacq y Jean Lacrampe, ambos de nacionalidad francesa. Los cuales han cedido dos derechos a la firma solicitante.

73 TITULAR (ES)

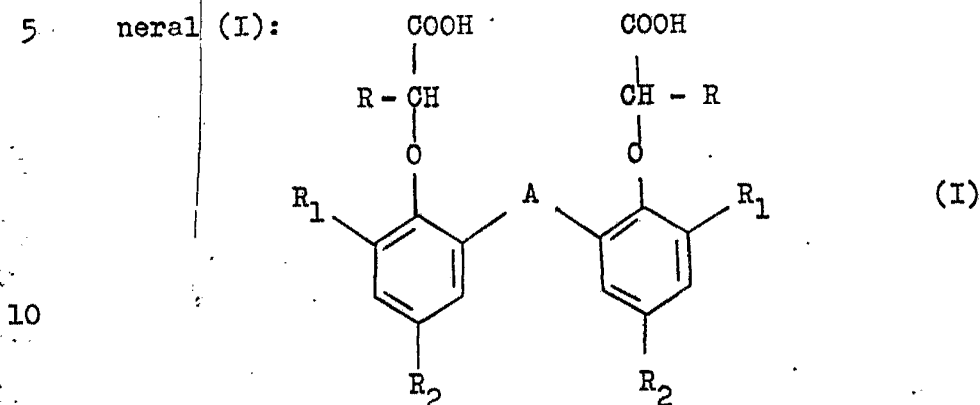
74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBIRU

js/.

1 La presente invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos bis(ariloxicarboxílicos) y a su utilización, particularmente en terapéutica.

5 Estos nuevos compuestos responden a la fórmula general (I):



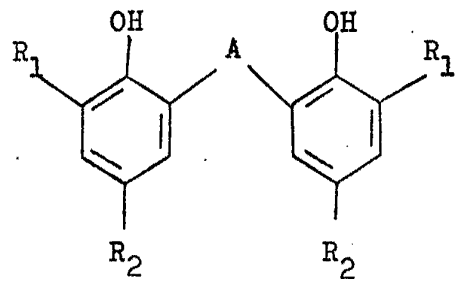
en la cual

- 15
- A es el grupo metileno, azúfre, o un enlace disulfuro,
 - R es hidrógeno o el grupo metilo,
 - R₁ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, y
 - R₂ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ventajosamente el grupo metilo, o un átomo de halógeno, ventajosamente cloro, o un grupo alquilo, ventajosamente el grupo metoxi.
- 20

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos (I), según el cual se hace reaccionar sobre un fenol (II):

25

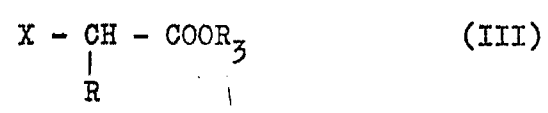
1



5

en el cual

A, R₁ y R₂ tienen el significado dado anteriormente,
 2 equivalentes de un agente de sodación que puede ser hidru-
 10 ro sódico, metilato de sodio, etilato de sodio, etc., en un
 disolvente donador de electrones tal como la dimetilformamida,
 el dimetilsulfóxido, etc., a una temperatura de aproximada-
 mente 20°C, luego se hace reaccionar sobre el derivado que
 contiene sodio así obtenido dos equivalentes de un derivado
 15 halogenado (III):



en el cual

- X es un átomo de halógeno, ventajosamente bromo,
 - 20 - R tiene el significado dado anteriormente,
 - R₃ es un grupo alquilo inferior, ventajosamente el radical metilo o el radical etilo,
- a una temperatura de aproximadamente 90°C. Un tratamiento
 ulterior mediante sosa o potasa en medio alcohólico (meta-
 25 nol o etanol) a reflujo del mencionado disolvente conduce

1 a los compuestos (I).

Los compuestos de fórmula (I) desempeñan propiedades farmacológicas que los hacen preciados en terapéutica. Son particularmente activos en el tratamiento de las hiperlipidemias aterógenas.

Los ejemplos no limitativos siguientes son facilitados para ilustrar la invención

EJEMPLO 1: Sulfuro de bis(2-carboximetoxi, 3-t-butil, 5-metil fenilo) fórmula (I) con: R = H; R₁ = t-butilo; R₂ = CH₃; y A = S

10 A una solución de 14,3 g (0,04 moles) de 2,2'-tio-bis(4-metil-6-tertiobutilfenol) en 100 ml de dimetilformamida anhidra, se añade, en varias veces, 4,5 g de hidruro de sodio al 50% en aceite vegetal, y se mantiene una buena agitación durante 1 hora a 40°C.

15 Se añade seguidamente, de forma lenta, 9,8 g (0,08 moles) de cloroacetato de etilo: la reacción es exotérmica. La solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente luego 5 horas a 50°C y seguidamente se vierte sobre 250 ml de agua.

20 Se extracta con éter, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora el disolvente a vacío.

25 El residuo obtenido (18,4 g) se trata a reflujo durante 7 horas mediante 3 g (0,075 moles) de sosa en pastillas en 150 ml de etanol.

1 Luego se evapora el etanol. El residuo se toma con agua y la
solución obtenida se extracta con éter.

La fase acuosa se acidula seguidamente a un pH de 1
y se extracta con éter. La fase etérea se seca sobre sulfato
5 de magnesio y se evapora; se obtienen 7,2 g de residuo que
se recristaliza en ciclohexano, para obtener 5,1 g de produc-
to esperado que funde a 207°C.

EJEMPLO 2: Sulfuro de bis(2 - α -carboxietoxi, 3-t-butil, 5-
10 metilfenilo) fórmula (I) con: R = CH₃; R₁ = t-
butilo; R₂ = CH₃; y A = S

El modo operatorio es idéntico al del ejemplo pre-
cedente, pero a partir de 21,5 g (0,06 moles) de 2,2'-tio-bis
(4-metil, 6-tertiobutil fenol), 6,8 g de hidruro de sodio
a un 50% en 150 ml de dimetilformamida anhidra, y 15,7 ml
15 de 2-bromopropionato de etilo.

El residuo de evaporación obtenido (29,2 g) se trata
mediante 5 g de sosa en pastillas en 150 ml de etanol.

Se separan 23,9 g de producto bruto que se recrís-
taliza en pentano. Se obtienen 12,2 g de producto esperado
20 que funde a 149°C.

EJEMPLO 3: Sulfuro de bis(2 - α -carboxietoxi, 3-metil, 5-cloro
fenilo) fórmula (I) con: R = CH₃; R₁ = CH₃; R₂ =
Cl; y A = S.

El modo operatorio es idéntico al del ejemplo 1,
25 pero a partir de 20,4 g (0,065 moles) de 2,2'-tio bis(4-cloro-

1 6-metilfenol), 7,4 g de hidruro de sodio al 50% en 150 ml de
dimetilformamida anhidra, y 17 ml de 2-bromopropionato de
etilo.

5 El residuo de evaporación obtenido (21,6 g) se
trata mediante 5 g de sosa en pastillas en 250 ml de etanol.

Se separan 16,1 g de producto bruto que se recristaliza en ciclohexano. Se obtienen 11,6 g de compuesto esperado que funde a 135°C.

10 EJEMPLO 4: (2,2'-di[α -carboxietoxi], 3,3'-dimetil, 5,5'-
dicloro) difenilmetano.

fórmula (I) con: R = CH₃; R₁ = CH₃; R₂ = Cl y

A = CH₂.

15 El modo operatorio es idéntico al del ejemplo 1,
pero a partir de 11,8 g (0,04 moles) de 2,2'-metileno bis
(4-cloro-6-metilfenol), 4,2 g de hidruro de sodio al 50%,
en 100 ml de dimetilformamida anhidra y 12,6 ml de 2-bromo
propionato de etilo.

El residuo de evaporación obtenido (18 g) se trata
mediante 5 g de sosa en pastillas en 50 ml de etanol.

20 Se separan 8,3 g de producto obtenido esperado, re-
cristalizado en una mezcla ciclohexano-éter isopropílico
(90/10), que funde a 178°C.

25 La actividad hipocolesterolémica se investiga en
las ratas macho de la variedad Sprague Dawley que pesan 130 g.
Los productos estudiados son administrados por via oral duran-

1 te cuatro días a la dosis diaria de 250 mg/kg.

Al quinto día, los animales se sacrifican y se procede a un dosificado de la colesterolemia de acuerdo con el método de Watson.

5 La actividad del producto conocido denominado "clofibrato" ha sido estudiada en este ensayo en las mismas condiciones.

La tabla dada a continuación proporciona las medias y diferencia tipo con respecto a la media de las colesterolemias obtenidas después del tratamiento.

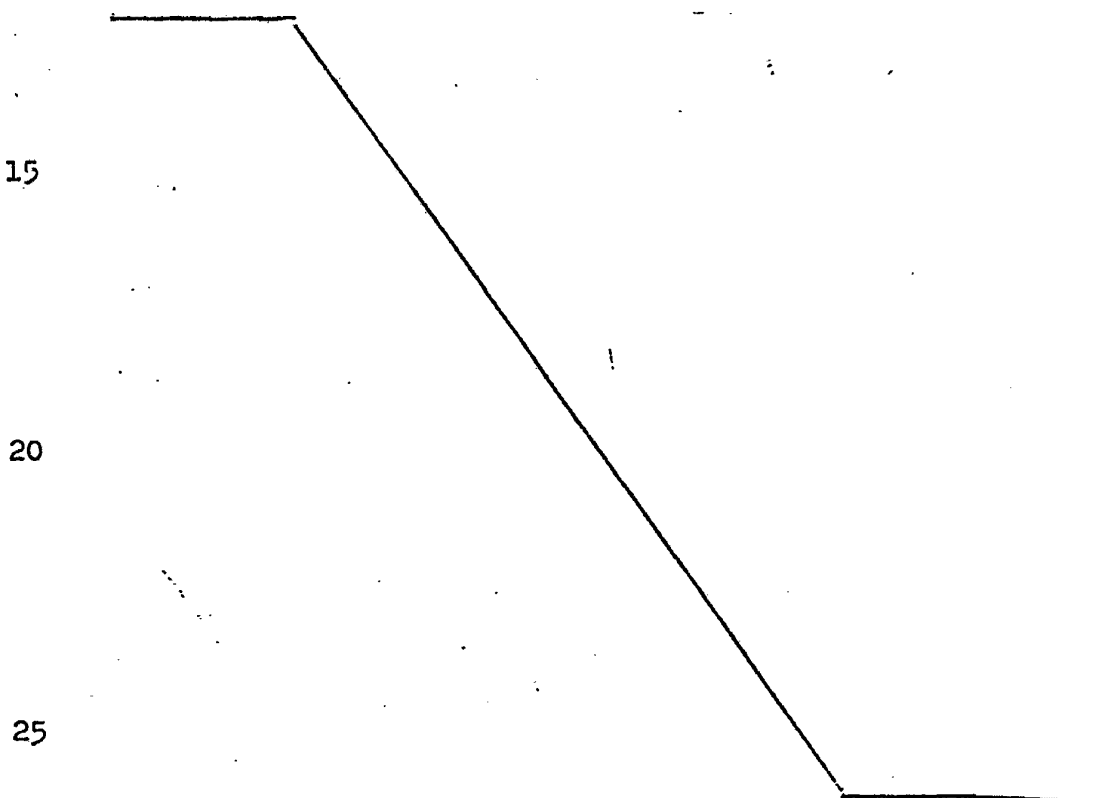
Lotes	Número de animales	Colesterolemia gl^{-1} - media - diferencia tipo a la media
Testigo	10	1,113 0,037
15 Compuesto del ejemplo 1	10	0,847 0,053
Compuesto del ejemplo 2	10	0,693 0,027
20 Clofibrato	10	0,854 0,053

Los estudios de toxicidad realizados en la rata Sprague Dawley después de la administración oral han permitido determinar una dosis letal cero superior a 1.600 mg/kg

1 para los dos productos estudiados anteriormente.

En conclusión, los compuestos considerados tienen una actividad hipocolesterolémica interesante, permitiendo la relación actividad/toxicidad una utilización terapéutica
5 en el tratamiento de las hiperlipidemias aterógenas, en forma de pildoras, a las dosis unitarias de 150 a 250 mg por toma, a razón de 4 tomas por día para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg.

10 Bien entendido, se prepara igualmente de acuerdo con la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos I, de forma clásica.



1

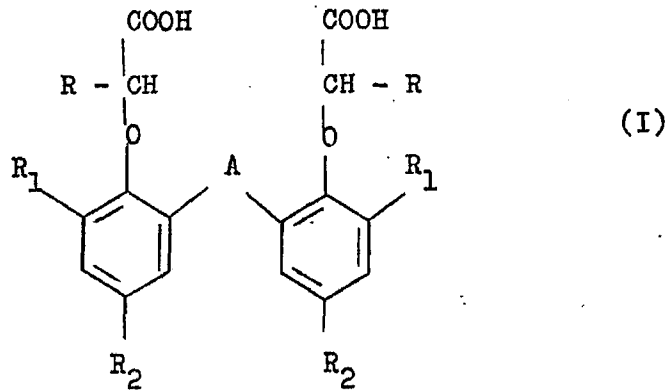
En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Procedimiento de preparación de nuevos compuestos bis (ariloxicarboxilicos) que responde a la formula:

10



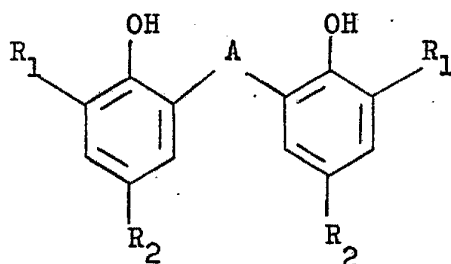
15

en la cual

- A es el grupo metileno, azufre, o un enlace disulfuro,
- R es hidrógeno o el grupo metilo,
- R₁ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, y
- R₂ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un átomo de halógeno, o un grupo alquilo, caracterizado porque se hace reaccionar un fenol (II)

25

1



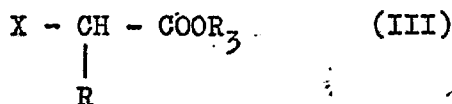
(II)

5

en el cual:

A, R₁ y R₂ tienen el significado dado anteriormente, sobre dos equivalentes de un agente de sodación, en un disolvente donador de electrones, a aproximadamente 20°C, después de lo cual se hace reaccionar el derivado de sosa así obtenido sobre dos equivalentes de un derivado halogenado (III)

10



en el cual:

15

- X es un átomo de halógeno, de preferencia bromo,
- R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y
- R₃ es un grupo alquilo inferior, de preferencia el grupo metilo o etilo, a aproximadamente 90°C antes de hacer reaccionar el producto obtenido sobre sosa o potasa en medio alcoholico, de preferencia etanol o metanol, para obtener los compuestos de fórmula (I).

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de sodación se encuentra seleccionado entre el hidruro de sodio, el metilato de sodio y el etilato de sodio.

25

1 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2,
caracterizado porque el disolvente es la dimetilformamida o
el dimetilsulfóxido.

5 4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3
de preparación de los compuestos de fórmula I en la cual R₂
se selecciona preferentemente entre el grupo metilo, átomo de
cloro y el grupo metoxi.

10 5. Procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3 o
4 de preparación de los compuestos de fórmula I siguientes:
- sulfuro de bis (2-carboximetoxi, 3-t-butil, 5-metil fenilo),
- sulfuro de bis (2- α -carboxietoxi, 3-t-butil, 5-metil fenilo),
- sulfuro de bis (2- α -carboxietoxi, 3-metil, 5-cloro fenilo),
- (2,2'- di α -carboxietoxi] , 3, 3'-dimetil, 5,5'-dicloro)
difenilmetano.

15 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS BIS(ARILOXI
CARBOXILICOS).

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de once páginas mecano-
grafiadas

25 Madrid, 13 de Junio de 1979
BERNARDO INGRIA
P.P.

