

AO.

311066

Caso 9513



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

MERCK & CO., Inc, de Nacionalidad Norteamericana con domicilio en RAHWAY (NEW JERSEY E.U.) 126 East Lincoln-Avenue, por:

"Procedimiento para preparar ácidos alcanicos arilsustituídos."

==.==.==.==.==.==.==

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Este procedimiento se refiere a la obtención de una nueva clase de ácidos carboxílicos (alfa-fenoxi)- y (alfafeniltio)-sustituídos, y de sus sales ácidas de adi

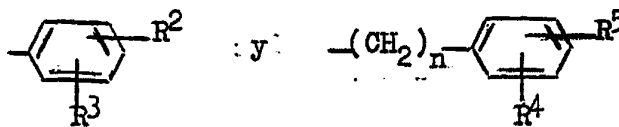
3 1 1 0 6 6



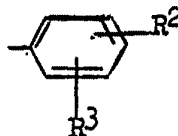
ción, ésteres y amidas no tóxicos, farmacológicamente aceptables, dotados de valiosa actividad hipocolesterémica, y útiles por ello en el tratamiento de la aterosclerosis.

5 Por estudios clínicos se ha comprobado que el colesterol desempeña un importante papel en la formación de placas ateroscleróticas, por acelerar la deposición de lípidos hemáticos en la pared arterial. La finalidad de este invento es descubrir una nueva clase
10 de compuestos químicos que reducen eficazmente la concentración de colesterol y otros lípidos en el suero sanguíneo, y mejoran por ello el trastorno usualmente asociado a la deposición de lípidos en la sangre.

En general, los productos del invento son com-
15 puestos de la fórmula general de estructura representada por la Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde A es oxígeno o azufre; Y es fenilo, bencilo o fenetilo, que pueden sustituirse a voluntad por uno o dos sustitutos en el núcleo, por ejemplo, radicales fenilo,
20 bencilo o fenetilo, de fórmula



a condición de que, cuando Y es



la fracción A representa solo oxígeno; m designa un número entero de valor 1-3; R¹ indica radicales similares

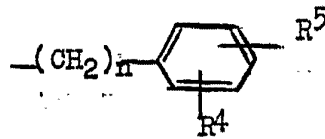
311066



o no, elegidos del grupo formado por levialquilo, por ejemplo, vinilo, alilo, etc.; haloalquilo, por ejemplo, clorometilo, trifluorometilo, etc.; levialcanoilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.; arilo, por ejemplo, arilo mononuclear, como fenilo, tolilo, xililo, etc.; aralquilo, por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.; aralquenilo, por ejemplo, aralquenilo mononuclear, como estirilo, 3-fenil-1-propenilo, etc.; ariloxi, por ejemplo, ariloxi mononuclear, como fenoxi, etc.; aralcoxi, por ejemplo, aralcoxi mononuclear, como benciloxi, etc.; ariltio, por ejemplo, ariltio mononuclear, como feniltio, etc.; arilamino, por ejemplo, arilamino mononuclear como anilino, toluidino, etc.; carboxi; levialquiltio, por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.; levialquilsulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.; ciano, nitroso, amino, monoalquilamino, y dialquilamino, por ejemplo, monoalquilamino y dialquilamino, como etilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.; y R^2 , R^3 representan cada uno sustitutos similares o no, elegidos del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, levialquilo, haloalquilo, por ejemplo, clorometilo, trifluorometilo, etc.; levialcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.; levialcanoilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.; arilo, por ejemplo, arilo mononuclear, como fenilo, tolilo, xililo, etc.; aralquilo, por ejemplo, aralquilo mononuclear, como bencilo, fenetilo, etc.; ariloxi, por ejemplo, ariloxi mononuclear, como fenoxi, etc.; aralcoxi, por ejemplo, aralcoxi mononuclear, como benciloxi, etc.; ciano, carboxi y levialquilsulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.; y con



la condición además de que, cuando Y sea



A puede ser oxígeno o azufre; m es un número entero de valor 1; R^1 representa un miembro elegido del grupo formado por halógeno y cualquiera de los sustitutos nucleares mencionados al definir R^1 , R^4 , R^5 representan cada uno sustitutos similares o no, elegidos del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, como metilo, etilo, etc., y levialcoxi, como metoxi, etoxi, etc.; y n es un número entero de valor 1-2.

Más concretamente, este invento se refiere a ácidos (fenoxi)-fenilacéticos en los que el núcleo fenoxi está sustituido por uno a tres miembros similares o no, elegidos del grupo integrado por levialquenilo, haloalquilo, levialcanoilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, arilamino, carboxi, levialquiltio, levialquilsulfonilo, ciano, nitroso, amino, monoalquilamino, y dialquilamino; y el núcleo fenilo está sustituido por uno o dos miembros similares o no, elegidos del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo, haloalquilo, levialcoxilo, levialcanoilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ciano, carboxi y levialquilsulfonilo. Los citados ácidos (fenoxi)-fenilacéticos tienen la fórmula general representada por la Formula 2 de las hojas de fórmulas, donde m es un número entero que vale 1-3; R^6 representa miembros iguales o diferentes, elegidos del grupo formado por levialque-

3 1 1 0 6 6



nilo, por ejemplo, vinilo, alilo, etc.; haloalquilo, por ejemplo, clorometilo, trifluorometilo, etc.; levialcanoilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.; arilo, por ejemplo, arilo mononuclear, como fenilo, tolilo, xililo, etc.; aralquilo, por ejemplo, aralquilo mononuclear, como bencilo, fenetilo, etc.; aralquenilo, por ejemplo, aralquenilo mononuclear, como estirilo, 3-fenil-1-propenilo, etc.; ariloxi, por ejemplo, ariloxi mononuclear, como fenoxi, etc.; aralcoxi, por ejemplo, aralcoxi mononuclear, como benciloxi, etc.; ariltio, por ejemplo, ariltio mononuclear, como feniltio, etc.; arilamino, por ejemplo, arilamino mononuclear, como anilino, toluidino, etc.; carboxi, levialquiltio, por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.; levialquilsulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.; ciano, nitroso, amino, monoalquilamino y dialquilamino, por ejemplo, monoalquilamino y dialquilamino, como etilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.; y los radicales R^2 , R^3 representan cada uno miembros iguales o diferentes del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, haloalquilo, por ejemplo, clorometilo, trifluorometilo, etc.; levialcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.; levialcanoilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.; arilo, por ejemplo, arilo mononuclear, como fenilo, tolilo, xililo, etc.; aralquilo, por ejemplo, aralquilo mononuclear, como bencilo, fenetilo, etc.; ariloxi, por ejemplo, ariloxi mononuclear, como fenoxi, etc.; aralcoxi, por ejemplo, aralcoxi mononuclear, como benciloxi, etc.; ciano, carboxi, y levialquilsulfonilo, por ejemplo, metilfulfonilo,



etilsulfonilo, etc.

Asimismo, el invento se refiere en particular a ácidos omega-fendalcanoicos (alfa-fenoxi)- y (alfa-feniltio)-sustituídos que contienen en el anillo (alfa-fenoxi) o (alfa-feniltio) un solo sustituto, elegido del grupo integrado por halógeno, levialquenilo, haloalquilo, levialcanoilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, arilamino, carboxi, levialquiltio, levialquilsulfonilo, ciano, nitroso, amino, monoalquilamino y dialquilamino, y que contienen en el núcleo omega-fenilo 1-2 sustitutos similares o no, elegidos entre hidrógeno, levialquilo y levialcoxi-
lo. Estos productos tienen la fórmula general indicada por Fórmula 3, donde A es un miembro elegido entre oxígeno y azufre; R⁷ representa un miembro del grupo formado por halógeno, por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.; levialquenilo, por ejemplo, vinilo, alilo, etc.; haloalquilo, por ejemplo, clorometilo, trifluorometilo, etc.; levialcanoilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.; arilo, por ejemplo, arilo mononuclear, como fenilo, tolilo, xililo, etc.; aralquilo, por ejemplo, aralquilo mononuclear, como bencilo, fenetilo, etc.; aralquenoilo, por ejemplo, aralquenoilo mononuclear, como estirilo, 3-fenil-1-propenilo, etc.; ariloxi, por ejemplo, ariloxi mononuclear, como fenoxi, etc.; aralcoxi, por ejemplo, aralcoxi mononuclear, como benciloxi, etc.; ariltio, por ejemplo, ariltio mononuclear, como feniltio, etc.; arilamino, por ejemplo, arilamino mononuclear, como anilino, toluidino, etc.; carboxi, levialquiltio, por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.; le-



vialquilsulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.; ciano, nitroso, amino, monoalquilamino y dialquilamino, por ejemplo, monolevialquilamino y dilevialquilamino, etc.; R^4 , R^5 representan miembros iguales o diferentes del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, levialquilo, como metilo, etilo, etc., y levialcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.; y n es un número entero que vale 1-2.

El invento se refiere igualmente a las sales ácidas de adición de los citados productos, las cuales se preparan por reacción de los ácidos con una base que contenga un catión no tóxico, farmacológicamente aceptable. En general se considera incluida en la finalidad del invento cualquier base que forme una sal ácida de adición con un ácido carboxílico, y cuyas propiedades farmacológicas no causen un efecto fisiológico adverso al ser ingerida por el organismo. Son bases adecuadas, por ejemplo hidróxidos y carbonatos, etc. de metales alcalinos y alcalinotérreos; amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, como monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, aminas heterocíclicas nitrogenadas, como piperidina, etc. Las sales ácidas de adición así producidas son equivalentes funcionales de los productos acéticos correspondientes, y un entendido en la materia apreciará que, hasta donde los ácidos acéticos del invento son útiles en terapéutica, la variedad de sales ácidas de adición comprendidas en este invento sólo está limitada por la condición de que las bases empleadas para obtenerlas han de ser atóxicas y farmacológicamente aceptables.

Este invento atañe también a los ésteres y amidas

311066



de los citados productos, que se preparan por métodos usuales conocidos entre los expertos. Por ejemplo, los ésteres se pueden preparar por reacción de un ácido (fenoxi)-fenilacético o de un ácido omega-fenilalcanoico (alfa-fenoxi)-o (alfa-feniltio)-sustituído de este invento con un alcohol, por ejemplo, con un alcohol levialquílico, o bien puede convertirse dichos ácidos en sus haluros, por métodos corrientes, y hacerse reaccionar los haluros así formados con un levialcanol apropiado.

5

10 Los ésteres buscados del invento se pueden preparar también intrínsecamente empleando en el procedimiento expuesto más adelante para la obtención de estos productos el éster adecuado del ácido fenilhaloacético reaccionante, o el éster adecuado del ácido omega fenilalcanoico (alfa-fenoxi)- o (alfa-feniltio)-sustituído en

15 reacción. Las amidas de los presentes productos se pueden preparar tratando el correspondiente haluro de ácido con amoniado o con una monoalquilamina o dialquilamina adecuada, para producir la respectiva amina. Otro procedimiento de preparación de tales amidas comprende la

20 conversión de un éster derivado de un ácido (fenoxi)fenilacético o de un ácido omega-fenilalcanoico (alfa-fenoxi)- o (alfa-feniltio)-sustituído en su respectiva amida, tratándolo con amoniaco o con una monoalquilamina o dialquilamina adecuada, para obtener la correspondiente amida. Estos métodos y otros equivalentes para

25 preparar ésteres y amidas de los presentes productos son notorios para quienes tengan un conocimiento usual de la materia, y en la medida en que tales derivados

30 sean atóxicos y fisiológicamente aceptables para el or-

311066



ganismo, constituyen el equivalente funcional de sus respectivos ácidos carboxílicos.

Un subgrupo preferido de compuestos según el invento son los ácidos (fenoxi)fenilacéticos y los ácidos (alfa-fenoxi)-omega-fenilalcalcoicos de las fórmulas generales indicadas por Fórmulas 4, donde R^8 es un miembro elegido del grupo compuesto por haloalquilo, por ejemplo, halolevialquilo, como clorometilo, trifluorometilo, etc.; levialcanoico, como acetilo, propionilo, butirilo, etc.; aralquenilo, por ejemplo, aralquenilo mononuclear, como estirilo, 3-fenil-1-propenilo, etc.; arilamino, por ejemplo, arilamino mononuclear, como anilino, toluidino, etc.; carboxi y levialquiltio, como metiltio, etiltio, etc.; R^9 y R^{10} representan cada uno sustitutos similares o no, elegidos entre hidrógeno y halógeno, como cloro, bromo, etc.; R^{11} es un miembro del grupo constituido por halógeno, como cloro, bromo, flúor, etc., y levialcanoilo, como acetilo, propionilo, butirilo, etc.; y n es un número entero de valor 1-2.

La forma de realización preferida comprende también las sales ácidas de adición y los ésteres y amidas atóxicos y farmacológicamente aceptables del ácido (fenoxi)-fenilacético y de los ácidos (alfafenoxi)-omega-fenilalcanoicos precitados; por ejemplo, sus sales alcalinas y alcalinotérreas, como las de sodio, potasio o calcio; sus ésteres levialquílicos (etílico, propílico o butílico), y sus correspondientes amidoderivados, por ejemplo, sus monolevialquilamidas y dilevialquilamidas, tales como los metilamido-, etilamido-, dimetilamido- y dietilamidoderivados.

311066



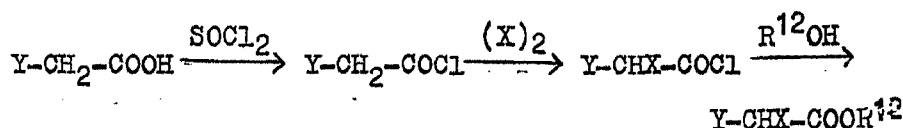
Los productos según el invento se preparan bien por reacción de una sal de metal alcalino de un fenol o tiofenol adecuadamente sustituido en el núcleo con un éster hidrocarbílico de un ácido fenilhaloacético, o con un éster hidrocarbílico de un ácido alfa-haloalcanoico omega-fenilsustituido, seguida de hidrólisis del éster de ácido alcanoico intermedio con una base apropiada. Se entiende por "hidrocarbilo" un radical orgánico monovalente compuesto sólo de carbono e hidrógeno, por ejemplo, radicales levialquilo, como metilo, etilo, propilo, etc., o arilo, etc. Ilustra este método de preparación la ecuación de las Fórmulas 5, donde A, R¹, Y y m son como ya se ha definido; M es un catión de metal alcalino, por ejemplo, un catión derivado de un alcóxido alcalimetálico, como el de sodio, etc.; R² designa un radical hidrocarbilo, por ejemplo, un radical levialquilo, como metilo, etilo, etc.; y X representa halógeno, por ejemplo, cloro, bromo, etc. La reacción se efectúa mejor calentando, por ejemplo, durante dos a veinte horas en un baño de vapor. Son bases y ácidos útiles en la anterior reacción, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, etc., y ácido clorhídrico.

Los ácidos fenilhaloacéticos esterificados o alfa-haloalcanoicos omega-fenilsustituidos empleados como cuerpos reaccionantes en el procedimiento antedicho se preparan convenientemente tratando un ácido fenilacético y omega-fenilalcanoico adecuado con cloruro de tionilo, a fin de producir el correspondiente haluro de ácido; y el cloruro de ácido así formado se trata con un halogenante apropiado, como bromo, cloro, etc., para

311066



producir el adecuado cloruro de ácido fenil-haloacético u omega-fenil-alfa-haloalcanoico. Este cloruro de ácido se trata después con un alcohol apropiado, por ejemplo, con metanol, etanol, etc., para obtener el éster de ácido fenilhaloacético u omega-fenil-alfa-haloacético busca-
 5 do. Este método de preparación se puede expresar como sigue:



donde R¹², X e Y son como queda definido; R¹²OH representa un alcohol, como metanol, etanol, fenol, etc.; y
 10 (X)₂ es un halogenante, como cloro, bromo, etc.

Los siguientes ejemplos ilustran los productos del invento y sus métodos de preparación; pero no debe verse en ellos ninguna idea de limitación.

15 EJEMPLO 1º. Acido (4-butirilfenoxi)-fenilacético.

Se disuelve sodio metálico (23 g, 1,0 mol) en una mezcla de 1000 ml de metanol absoluto y 165 g (1,0 mol) de 4-butirilfenol, y se añaden seguidamente 229 g (1,0 mol) de fenilbromoacetato de metilo. Esta mezcla se ca-
 20 lienta a reflujo al baño de vapor durante veinte horas; el metanol sobrante se evapora, y el residuo se trata con 1 lit de agua. La mezcla se extracta con éter etílico; se deseca la fase orgánica, y se evapora el éter al baño de vapor. El residuo se recoge en benceno hirvien-
 25 te; se añade hexano hasta que el producto precipite; se retiran los disolventes por decantación, y el residuo oleoso se recoge en 500 ml de una solución de hidróxido sódico al 10%. La mezcla se calienta al baño de vapor, y

311066



se agita hasta obtener una solución clara. Acidifican-
do con ácido clorhídrico, se obtiene un sólido blanco
de ácido (4-butirilfenoxi)-fenilacético. El producto se
recristaliza luego en alcohol etílico, y da 120 g (50%)
5 de ácido (4-butirilfenoxi)-fenilacético; p.fus. 134-
136°C.

Análisis para $C_{18}H_{18}O_4$:

Calculado: C, 72,46; H, 6,08.

Hallado: C, 72,52; H, 6,29.

10 EJEMPLO 2º. Acido (4-butirilfenoxi)-(4-clorofe-
nil)-acético.

Se disuelve sodio metálico (11,5 g, 0,50 mol) en
500 ml de alcohol metílico absoluto; se añaden luego 82
g (0,50 mol) de 4-butirilfenol y 132 g (0,50 mol) de
15 (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo, y la mezcla re-
sultante se calienta veinte horas a reflujo. Se evapora
en vacío el exceso de alcohol metílico, y el residuo se
cristaliza directamente en una mezcla de benceno y he-
xano. El sólido resultante se recoge en 500 ml de una
20 solución de hidróxido sódico al 10%, y se calienta al
baño de vapor, agitando, durante dos horas. La solución
se enfría, y se acidifica con ácido clorhídrico concen-
trado, para obtener un aceite, que se solidifica. Se
filtra la mezcla resultante, y el sólido, recristaliza-
25 do en alcohol etílico, da ácido (4-butirilfenoxi)-(4-
clorofenil)acético, en forma de plaquitas blancas; p.
fus. 61-63°C.

EJEMPLO 3º. Acido (3-trifluorometilfenoxi)-(4-
clorofenil)-acético.

30 Fase A. (3-Trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-
acetato de metilo.

Se añade 3-trifluorometilfenol (20,4 g, 0,125 mol)

311066



en 25 ml de alcohol metílico a una solución de metóxido sódico preparada disolviendo 2,9 g (0,125 mol) de sodio metálico en 125 ml de alcohol metílico. A estos se agrega una solución de 31,9g (0,125 mol) de (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo en 25 ml de alcohol metílico. El Material reaccionante se calienta 15 horas a reflujo, y se concentra luego en vacío. Se añade al residuo éter (500 ml) y agua (150 ml), y se separa la fase orgánica. Se deseca sobre sulfato sódico, se evapora, y el residuo, recristalizado en 70 ml de metilciclohexano, da 28,0 g (65%) de (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo; p.fus. 86-88°C.

Fase B. Acido (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

El (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de la fase A se agrega a una solución de 18,2 g (0,325 mol) de hidróxido potásico en 220 ml de etanol de 90°, y la mezcla se calienta seis horas a reflujo. El disolvente se evapora en vacío, y se añaden 750 ml de agua. La solución se filtra, y se acidifica con ácido sulfúrico diluido para obtener el producto sólido crudo. La recristalización en 75 ml de metilciclohexano da 23,4 g (87,3%) de ácido (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético; p.fus. 99-101°C.

Análisis para $C_{15}H_{10}ClF_3O_3$:

Calculado: C, 54,48; H, 3,05; Cl, 10,72; F, 17,24.

Hallado: C, 54,54; H, 3,14; Cl, 10,68; F, 17,35.

EJEMPLO 4º. Acido (4-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

311066



Fase A. (4-Trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo.

Reemplazando el reactivo 3-fluorometilfenol del ejemplo 3^a-A por una cantidad equivalente (20,4 g, 0,125 mol) de 4-trifluorometilfenol, y después de calentar la mezcla reaccionante 4½ horas a reflujo, el mismo método de aislamiento da un producto cristalino impuro. Por recristalización de hexano se obtiene 24,6 g (57%) de (4-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo, que funde a 79,5-81,5°C.

Fase B. Acido (4-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

Se disuelve (4-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo (13,0 g, 0,0377 mol) de la fase A en 50 ml de ácido acético glacial, y se añaden a una mezcla de 33 ml de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml de ácido acético glacial. La mezcla reaccionante se calienta 75 minutos a reflujo, y se concentra luego en vacío. La cristalización del residuo en cloruro de butilo, seguida de recristalización en metilciclohexano, da 8,5 g (68%) de ácido (4-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético; p.fus. 120-121°C.

Análisis para $C_{15}H_{10}ClF_3O_3$:

Calculado: C, 54,48; H, 3,05.

Hallado: C, 54,77; H, 3,25.

EJEMPLO 5^a. Acido (2-metilmercaptofenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

A una solución de metóxido sódico, preparada disolviendo 2,8 g (0,12 mol) de sodio metálico en 100 ml de alcohol metílico, se añaden sucesivamente 17,0g



g (0,12 mol) de 2-metilmercaptofenol y 26,5 g (0,10 mol) de (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo. Después de calentar 16 horas a reflujo, se evapora el alcohol metílico, y el residuo se disuelve en 500 ml de éter y 200 ml de agua. Se separa la fase etérea, se evapora, y el residuo se añade a 100 ml de hidróxido sódico al 10%. Se saponifica a 100°C durante cinco horas, y luego se filtra la solución, se enfría, y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El producto, cristalizado en una mezcla de benceno-hexano, da 5,7 g (19%) de ácido (2-metilmercaptofenoxi)-(4-clorofenil)-acético; p.fus. 132-135°C.

Análisis para $C_{15}H_{13}ClO_3S$:

Calculado: C, 58,34; H, 4,24; Cl, 11,48; S, 10,38.

Hallado: C, 58,28; H, 4,28; Cl, 11,68; S, 10,23.

EJEMPLO 62. Acido (4-anilinfenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

Se añaden sucesivamente 4-anilinfenol (11,1 g, 0,06 mol) y (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo (13,2 g, 0,05 mol) a una solución de metóxido sódico, preparada disolviendo 1,28 g (0,06 mol) de sodio metálico en 150 ml de alcohol metílico. La mezcla se calienta veinte horas a reflujo, y se añade luego a 1250 ml de agua. El (4-anilinfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo así obtenido se extrae de la solución acuosa con dos porciones de 600 ml de éter. Los extractos se reúnen, se lavan con hidróxido sódico diluido y agua, y se evapora el éter. El éster remanente (15,9 g) se disuelve en 50 ml de alcohol n-propílico, y se añade a 200 ml de hidróxido sódico al 10%. La mezcla se calienta cinco horas a



reflujo, se vierte en 750 ml de agua, se acidifica, y se extrae con tres porciones de 750 ml de éter. Evaporando el éter de los extractos, queda un residuo cristalino de ácido (4-anilinfenoxi)-(4-clorofenil)-acético. La recristalización en acetnitrilo da 5,0 g (28%) de producto puro; p.fus. 148,5-150,5°C.

Análisis para $C_{20}H_{16}ClNO_3$:

Calculado: C, 67,89; H, 4,56; N, 3,96.

Hallado: C, 67,83; H, 4,50; N, 4,01.

10 EJEMPLO 7^a. Acido (4-carboxifenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

Fase A. (4-Metoxicarbonilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo.

Se disuelve sodio metálico (2,3 g, 0,10 mol) en 15 125 ml de alcohol metílico, y a esta solución se añaden sucesivamente 4-metoxicarbonilfenol (15,2 g, 0,10 mol) en 50 ml de alcohol metílico y (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo (26,4 g, 0,10 mol) en 25 ml de alcohol metílico. La mezcla se calienta 16 horas a reflujo, y 20 el disolvente se retira por evaporación en vacío. Se añaden éter (500 ml) y agua (100 ml) al residuo, y terminada la disolución, se separa la fase etérea, se lava extractando con hidróxido sódico diluido y agua, y se evapora después el éter a presión reducida. El 25 residuo, cristalizado en alcohol metílico, da 28,3 g (88%) de (4-metoxicarbonilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo; p.fus. 85,5-88,0°C.

Fase B. Acido (4-carboxifenoxi)-(4-clorofenil)acético.

30 Se añade hidróxido potásico (16,8 g, 0,3 mol)



disuelto en 50 ml de agua a una solución de (4-metoxi-carbonilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo (16,7 g, 0,05 mol), de la fase A, en 225 ml de alcohol n-propílico. La mezcla se calienta 16 horas a reflujo, y se concentra luego en vacío para eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en agua (1500 ml), se filtra, y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El producto se extracta con dos porciones de 600 ml de éter, Los extractos se reúnen y se evaporan hasta un residuo cristalino. La recristalización en alcohol isopropílico da 14,9 g (93%) de ácido (4-carboxifenoxi)-(4-clorofenil)-acético; p.fus. 232-235°C.

Análisis para $C_{15}H_{11}ClO_5$:

Calculado: C, 58,74; H, 3,62.

Hallado: C, 58,60; H, 3,80.

EJEMPLO 8^a. Acido (3-carboxifenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

Fase A. (3-Metoxycarbonilmetoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo.

Reemplazando el 4-metoxycarbonilfenol del ejemplo 7^a-A por una cantidad equimolecular de 3-metoxycarbonilfenol (15,2 g, 0,10 mol), y conduciendo la reacción en las mismas condiciones y con cantidades iguales de los otros reactivos allí mencionados, se obtienen 25,1 g (76%) de (3-metoxycarbonilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo; p.fus. 64,5-67,0°C.

Fase B. Acido (3-carboxifenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

El (3-metoxycarbonilfenoxi)-(4-clorofenil)-ace-



tato de metilo de la fase A se saponifica en las mismas condiciones y con iguales cantidades relativas de los reactivos citados en el ejemplo 7^o-B. Después de concentrar la solución de saponificar, se disuelve el residuo en 1500 ml de agua, y se filtra. Acidificando con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un producto cristalino, que se recoge, se lava, se deseca, y da 13,6 g (85%) de ácido (3-carboxifenoxi)-(4-clorofenil)-acético. La recristalización en ácido acético da material que funde a 205-207°C.

Análisis para $C_{15}H_{11}ClO_5$:

Calculado: C, 58,64; H, 3,62.

Hallado: C, 58,51; H, 3,73.

EJEMPLO 9^o. Acido (4-estirilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

Fase A. (4-Estirilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo.

Se disuelve sodio metálico (2,3 g, 0,10 mol) en 500 ml de alcohol metílico. Se añade 4-estirilfenol (19,6 g, 0,10 mol), se calienta la solución a reflujo, y se agregan 33,5 g (0,12 mol) de (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo. Se continúa el reflujo dos horas, y entretanto se forma un sólido cristalino. Se enfría la mezcla, y el residuo se recoge por filtración. La recristalización en acetato de etilo da 28,0 g (82%) de (4-estirilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo; p. fus. 141-142°C.

Fase B. Acido (4-estirilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético.

Se calienta dos horas a reflujo, en 200 ml de

311066



hidróxido sódico al 5%, (4-estirilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo (10 g). Precipita (4-estibilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de sodio, que se recoge por filtración después de enfriar. La sal sódica se lava con acetato de etilo, y después se agita dos horas a 50°C con 200 ml de ácido clorhídrico al 10%. Se recoge el sólido, se lava con agua, se seca, se recristaliza en alcohol metílico, y da 7,1 g (75%) de ácido (4-estilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético; p.fus. 190-192°C.

10

Análisis para $C_{22}H_{17}ClO_3$:

Calculado: C, 72,43; H, 4,70; Cl, 9,72.

Hallado: C, 72,09; H, 4,67; Cl, 9,83.

EJEMPLO 10. Acido (3-trifluorometilfenoxi)-2,4-diclorofenil)-acético.

15

Fase A. (2,4-Diclorofenil)-bromoacetato de metilo.

Se agita y calienta dos horas a reflujo una mezcla de ácido 2,4-diclorofenilacético (41 g, 0,2 mol) y cloruro de tionilo (30 g, 0,25 mol). Se añade bromo (32 g, 0,2 mol) en tres horas, prosiguiendo la agitación y el reflujo. Se calienta la mezcla reaccionante veinte horas a reflujo, y se enfría luego a temperatura ambiente. Se agrega despacio alcohol metílico (200 ml), y cuando se extingue la vigorosa reacción, se elimina el exceso de alcohol a presión reducida. El aceite remanente se disuelve en éter (400 ml), y la solución se lava mediante extracción con agua. La solución etérea se concentra, y el producto oleoso se destila en vacío (7 mm). Se recoge (2,4-diclorofenil)-bromoacetato de metilo; p.fus. 141-143°C, n_D^{25} 1,5472.

25

Fase B. (3-Trifluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofe-

30

311066



nil)-acetato de metilo.

Se disuelve sodio metálico (2,3g, 0,10 mol) en 300 ml de alcohol metílico, y a la solución se añaden 16,2 g (0,10 mol) de 3-trifluorometilfenol en 25 ml de alcohol metílico y 29,8 g (0,10 mol) de (2,4-diclorofenil)-bromoacetato de metilo en 25 ml de alcohol metílico. La mezcla se calienta 16 horas a reflujo, y luego se evapora el disolvente en vacío. Se añaden éter (500 ml) y agua (100 ml) al residuo, y se separa la fase etérea. Esta se lava mediante extracción con hidróxido potásico diluido y agua, y después se evapora el éter. El residuo líquido se destila en vacío, y da 21,1 g (56%) de (3-trifluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenil)-acetato de metilo; p. eb. 162-166°C a 0,8 mm; n_D^{25} 1,5319.

Fase C. Acido (3-trifluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenil)-acético.

Se disuelve (3-trifluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenil)-acetato de metilo (16,0 g, 0,042 mol) en 135 ml de alcohol etílico, y se añade a una solución de 9,5 g (0,17 mol) de hidróxido potásico en 15 ml de agua. La mezcla reaccionante se calienta seis horas a reflujo, y se elimina el disolvente en vacío. El residuo se disuelve en 700 ml de agua, y se filtra la solución. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido, y el producto se extracta con éter. Evaporando el éter, y cristalizando el residuo en cloruro de butilo, se obtienen 10,4 g (68%) de ácido (3-trifluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenil)-acético; p.fus. 105,5-107,5°C.

Análisis para $C_{15}H_9Cl_2F_3O_3$:
Calculado: C, 49,34; H, 2,48.
Hallado: C, 49,44; H, 2,73.

311066



Sustituyendo el mercaptofenolato de 2-metilo y el (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo del ejemplo 5^o por el fenolato sódico y el fenilhaloacetato de metilo apropiados, y siguiendo en lo esencial la técnica allí
5 descrita, pueden prepararse los ácidos (fenoxi)-fenil-
áceticos correspondientes. La ecuación expresada por la
Fórmula 6 y la tabla I, exponen el procedimiento del
ejemplo 5^o, e indican los materiales de partida y los
productos finales obtenidos así.

Ex.	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ²	R ³	X
11	H	H	4-NH ²	H	4-CH ³	Cl
12	H	H	4-SCH ³	H	4-OCH ³	Br
13	2-COOH	H	H	H	4-COOH ³	Cl
14	H	H	4-NHC ⁵ H ²	H	4-COOH	Cl
15	H	H	4-CH ²	H	Br	Br
16	H	H	4-O	2-Cl	4-Cl	Br
17	H	H	4-O-CH ²	H	4-SO ² CH ³	Br
18	2-SO ² CH ³	H	H	H	Cl	Br
19	H	H	4-CN	H	H	Br
20	2-NO	H	H	H	2-COOCH ³	Cl
21	H	B-N(CH ³) ²	H	H	H	Br
22	H	H	4-	H	4-CH ³	Cl
23	H	B-CN ³	H	H	4-OCH ²	Br
24	H	H	4-COOH ² -CH ³	H	4-O	Br
25	H	H	4-COOH	H	4-	Cl
26	H	H	H	2-Cl	4-Cl	Br
27	H	H	4-SCH ³	2-COOH	H	Cl
28	H	H	4-COOH ³	H	4-CH ²	Cl
29	2-NH ²	H	H	H	H	Br
30	H	H	4-SO ² CH ³	2-OCH ²	H	Cl
31	H	H	4-CH ² Cl	H	4-CH ² Cl	Br
32	H	H	4-O	H	H	Br
33	H	H	4-S-	2-CN	H	Br
34	H-CH ² -CH=CH ²	H	H	H	H	Br
35	3-CN ³	3-CN ³	H	H	4-Cl	Cl



311066

TABLA I

311066



EJEMPLO 36. Acido alfa-(4-clorofenoxi)-beta-fenilpropiónico.

Fase A. Alfa-(4-clorofenoxi)-beta-fenilpropionato de etilo.

5 Se disuelve sodio metálico (8,0 g, 0,33 mol) en 200 ml de metanol absoluto. Luego se añaden 4-clorofenol (43 g, 0,33 mol) y 81 g de alfa-bromo-beta-fenilpropionato de metilo, y se calienta la mezcla veinte horas a reflujo. El exceso de metanol se evapora en va-
10 cío; el residuo se trata con 500 ml de agua, y la mezcla resultante se extracta con éter etílico. La solución se enfría y se destila, para obtener 15,2 g (16,5%) de un aceite identificado como alfa-(4-clorofenoxi)-beta-fenilpropionato de etilo; p.eb. 163-166°C a 0,3 mm.

15 Fase B. Acido alfa-(4-clorofenoxi)-beta-fenilpropiónico.

El alfa-(4-clorofenoxi)-beta-fenilpropionato de etilo de la fase A se mezcla con 100 ml de una solución de hidróxido sódico al 10%, y se calienta una hora al
20 paño de vapor, agitando. La solución resultante se enfría, se acidifica con ácido sulfúrico concentrado, y se extracta con éter etílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora el etanol. El residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y
25 ciclohexano, y da 12,3 g (89%) de ácido alfa-(4-clorofenoxi)-beta-fenilpropiónico, que precipita en forma de plaquitas blancas; p.fus. 110-111°C.

Análisis para $C_{15}H_{13}ClO_3$:

Calculado: C, 65,10; H, 4,73; Cl, 12,81.

30 Hallado: C, 65,49; H, 4,72; Cl, 12,66.



311066

EJEMPLO 37. Acido alfa-(4-butirilfenoxi)-beta-fenilpropiónico.

Se disuelve sodio metálico (18,5 g, 0,80 mol) en 500 ml de metanol absoluto; luego se añaden 132 g (0,80 mol) de 4-butirilfenol y 190 g (0,80 mol) de alfa-bromo-beta-fenilpropionato de metilo, y la mezcla se calienta veinte horas a reflujo. El exceso de metanol se evapora en vacío, y el residuo se trata con 1 lit de agua, y se extracta con dos porciones de 1 lit de éter etílico. La solución etérea así obtenida se deseca, se evapora hasta dejar un aceite, y éste se recoge en 300 ml de una solución de hidróxido sódico al 10%, y se calienta dos horas al baño de vapor, agitando. La solución caliente se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y da un aceite que se convierte al enfriar en un sólido finamente dividido. El sólido se seca a 60°C en vacío, y luego se recristaliza en una mezcla de benceno y ciclohexano, para obtener 30 g (12%) de ácido alfa-(4-butirilfenoxi)-beta-fenilpropiónico, en forma de placas blanca; p.fus. 88-91°C.

EJEMPLO 38. Acido alfa-(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutírico.

Fase A. Alfa-(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutirato de etilo.

Se disuelve sodio metálico (2,8 g, 0,12 mol) en 100 ml de alcohol etílico, y a la solución se añaden 15,5 g (0,12 mol) de 4-clorofenol y 27,0 g (0,10 mol) de alfa-bromo-gamma-fenilbutirato de etilo. Después de calentar 16 horas a reflujo, se evapora el disolvente, y el aceite residual no volátil se disuelve en éter. La



solución etérea se lava por extracción con agua, y se destila después en vacío. El producto es alfa-(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutirato de etilo, un aceite que hierve a 164-167°C y 0,2 mm.

5 Fase B. Ácido alfa-(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutírico.

10 El alfa-(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutirato de etilo de la fase A se agita treinta minutos a 100°C con 60 ml de hidróxido sódico al 10%. Después, la solución se enfría, se filtra, se acidifica, y da un aceite que cristaliza lentamente. El sólido cristalino se recoge, se recrystaliza en una mezcla de benceno y hexano, y da 3,5 g (12%) de ácido alfa-(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutírico; p.fus. 104-106°C.

15 Análisis para $C_{16}H_{15}ClO_3$:

 Calculado: C, 66,09; H, 5,20; Cl, 12,21.



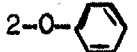

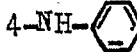
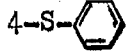
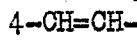
 Hallado: C, 66,31; H, 5,25; Cl, 12,18.

20 Sustituyendo el fenolato de 4-butirilo y el alfa-bromo-beta-fenilpropionato de metilo por el fenolato o tiofenolato y el omega-fenil-alfa-haloalcanoato apropiados en el ejemplo 37, y siguiendo en esencia la técnica allí descrita, pueden prepararse los correspondientes ácidos alfa-fenoxi- y alfa-feniltio-omega-fenilalcanoicos. La expresada por la Fórmula 7 y la tabla II
25 exponen el procedimiento del ejemplo 37, e indican los materiales de partida y los productos finales así obtenidos.

311066



TABLA II

Ej.	A	n	X	R ⁷	R ⁴	R ⁵
39	S	1	Cl	H	H	4-Cl
40	O	1	Br	4-Cl	H	4-CH ₃
41	O	1	Br	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	4-OCH ₃
42	O	2	Cl	3-CF ₃	2-OCH ₃	4-CH ₃
43	O	1	Br	4-COCH ₂ -CH ₃	2-Cl	H
44	S	2	Br	4- 	H	4-CH ₃
45	O	2	Br	4-CH ₂ - 	3-CH ₃	4-OCH ₃
46	O	1	Cl	3-NHC ₂ H ₅	2-Cl	4-Cl
47	O	2	Br	2-O- 	2-CH ₃	H
48	O	2	Cl	4-OCH ₂ - 	3-OCH ₃	4-OC ₂ H ₅
49	O	1	Br	4-CH=CH ₂	3-OCH ₃	H
50	O	1	Br	4-SCH ₃	H	H
51	O	2	Cl	2-COOH	4-Cl	3-CH ₃
52	S	1	Cl	4-CH ₃	H	4-CH ₃
53	O	2	Br	4-NH- 	H	4-C ₃ H ₇
54	O	2	Br	4-Cl	2-OCH ₃	3-CH ₃
55	S	2	Cl	3-Cl	H	H
56	O	1	Br	4-SO ₂ CH ₃	H	H
57	O	1	Cl	3-NO	2-CH ₃	H
58	O	2	Br	2-CN	3-CH ₃	4-Cl
59	O	1	Cl	3-NH ₂	H	H
60	O	2	Br	4-S- 	H	4-C ₂ H ₅
61	O	1	Br	3-N(CH ₃) ₂	2-Cl	4-Cl
62	O	1	Cl	4-CH=CH- 	H	H
63	O	1	Br	3-CF ₃	H	4-Cl
64	O	2	Br	3-CF ₃	H	4-Cl

311066



Los productos del invento se pueden administrar a dosis terapéuticas en vehículos corrientes, por ejemplo, por vía oral, en forma de tabletas, o en inyección intravenosa. Las dosis de los ácidos (fenoxi)-fenilacéticos y de los ácidos (alfa-fenoxi)- y (alfa-feniltio)-omega-fenilalcanoicos varían dentro de un amplio margen, y para ello pueden facilitarse al médico tabletas hendidas con 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático individual de aquellas. Tales dosis son muy inferiores a la tóxica o letal de los compuestos.

Una forma adecuada de dosis singular de los productos de este invento se puede preparar mezclando 50 mg de un ácido (fenoxi)-fenilacético o de un ácido (alfa-fenoxi)- o (alfa-feniltio)-omega-fenilalcanoico, o de una sal ácida de adición, un éster o una amida de los mismos con 150 mg de lactosa, y cargando los 200 mg de mezcla de una cápsula nº 3 de gelatina. De manera análoga, empleando más ingrediente activo y menos lactosa, es posible cargar en cápsulas nº 3 de gelatina otras formas posológicas; y si fuera necesario mezclar más de 200 mg de ingredientes, se pueden emplear cápsulas mayores. Igualmente es posible preparar comprimidos, pildoras u otras formas farmacéuticas singulares para incorporar los compuestos de este invento por métodos usuales; y, si se quiere, pueden prepararse como elixires o como soluciones inyectables por métodos bien conocidos en farmacia.

También entra en la finalidad de este invento combinar dos o más de los compuestos del mismo en una sola

311066



dosis, o combinar uno o varios de ellos con otros agentes hipocolesterémicos conocidos, o con otros productos terapéuticos y/o nutritivos, en una sola forma singular de administración.

5 No concuerdan las opiniones respecto al verdadero papel de la síntesis del colesterol en la localización de placas ateroscleróticas; pero numerosos estudios sostienen que el colesterol tiene una gran intervención en la patogenia de la aterosclerosis, porque, con otros lípidos y fibrina, es la sustancia que se acumula en las tunicas íntima y subíntima de las arterias y provoca su corrosión.

15 Como el colesterol forma parte en cierta medida en todos los regímenes nutritivos ordinarios, y se sintetiza además en diversos órganos del cuerpo, a expensas de productos intermedios del metabolismo, se ha creído conveniente desarrollar algún agente terapéutico que reduzca apreciablemente el índice de colestemia. Con este fin se han ensayado los ácidos (fenoxi)-fenilacéticos y los ácidos (alfa-fenoxi)- y (alfa-feniltio)- omega-fenilalcanoicos, y se ha visto que poseen una gran actividad hipocolesterémica. Comparados con otros compuestos conocidos, los del invento protegen mucho mejor contra la hipercolesteremia provocada, y poseen además la inesperada ventaja de ser poco tóxicos y no ocasionar apenas efectos secundarios desagradables. Por otra parte, los productos del invento han demostrado ser más aceptables metabólicamente que muchos otros quimioterápicos empleados en el tratamiento de la aterosclerosis, y se pueden tomar por vía bu-



cal como parte de una dieta, con gran tolerancia por parte del organismo. Para ello, los compuestos de este invento se pueden administrar en forma de sal ácida de adición farmacológicamente aceptable, mezclada con un vehículo o excipiente farmacéutico.

De la descripción que precede se desprende que los ácidos (fenoxi)-fenilacéticos y los ácidos (alfa-fenoxi)- y (alfa-feniltio)-omega-fenilalcanoicos del presente invento, con sus sales, ésteres y amidas, constituyen un valioso grupo de compuestos no preparados hasta ahora. Un entendido en la materia apreciará además que los procedimientos expuestos en los anteriores ejemplos son meramente ilustrativos, y se prestan a variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de este invento.

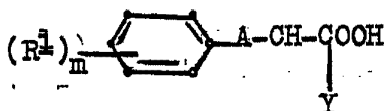
311066



N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1ª.- Procedimiento para preparar ácidos alcanóicos arilsustituídos, y más concretamente un compuesto de fórmula

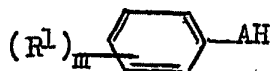


donde A es oxígeno o azufre; Y es fenilo, bencilo o fenetilo, que puede substituirse a voluntad por uno o dos substitutos nucleares, a condición de que, cuando Y sea un radical fenilo, la fracción A represente sólo oxígeno; m denota un número entero de valor 1-3; R¹ representa miembros similares o no, elegidos del grupo formado por levialquenoilo, haloalquilo, levialcanoilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, arilamino, carboxi, levialquiltio, levialquilsulfonilo, ciano, nitroso, amino, monoalquilamino y dialquilamino, y el sustituto o los dos substitutos en el núcleo fenílico son similares o distintos, elegidos del núcleo constituido por hidrógeno, halógeno, levialquilo, haloalquilo, levialcoxilo, levialcanoilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ciano, carboxi y levialquilsulfonilo; y con la condición además de que, si Y es un radical bencilo o fenetilo, A puede ser oxígeno o azufre; m es un número entero de valor 1; R¹ representa un miembro del grupo integrado por halógeno y cualquiera de los substitutos nucleares ya mencionados al definir R¹; y los substitutos (uno o dos) en el radical bencilo o fenetilo son miembros similares o distintos elegidos del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialquilo y levialcoxilo;



3 1 1 0 6 6

el cual comprende la reacción de una sal alcalimetálica de un compuesto de fórmula



donde A, R¹ y m son como ya se ha definido, con un compuesto de fórmula XCHY-COOR¹²_n en el que Y es como queda dicho, X es halógeno y R¹² designa un radical hidrocarbilo; y la hidrólisis del éster intermedio así formado para obtener el producto que interesa y, si se quiere, sus sales ácidas de adición, ésteres y amidas, que se preparan por métodos corrientes.

2ª.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoidos arilsustituídos, y más concretamente un ácido (fenoxi)-fenilacético, en el que el núcleo fenoxilo se sustituye por uno a tres miembros, similares o no, del grupo formado por levialquenoilo, haloalquilo, levialcanoilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, arilamino, carboxi, levialquiltio, levialquilsulfonilo, ciano, nitroso, amino, monoalquilemino y dialquilamino, y el núcleo fenílico se sustituye por uno a dos miembros, similares o no, del grupo integrado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, haloalquilo, levialcoxi, levialcanoilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralcoxi, ciano, carboxi y levialquilsulfonilo; el cual comprende la reacción de una sal alcalimetálica de un fenol con el éster hidrocarbílico de un ácido fenilhaloacético adecuadamente sustituido o no sustituido en el núcleo; y la hidrólisis del éster intermedio así formado al producto que se busca y, si se quiere, a sus sales ácidas

311066



de adición, ésteres y amidas, que se preparan por métodos corrientes.

3^a.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos y más concretamente un ácido (alfa-
5 fenoxi)- y (alfa-feniltio)-omega-fenilalcanoico susti-
tuido, en el que los núcleos fenoxi y feniltio se sus-
tituyen por un miembro elegido del grupo formado por
halógeno, levialquenilo, haloalquilo, levialcanoilo,
arilo, aralquilo, aralquenilo, ariloxi, aralcoxi, aril-
10 tio, arilamino, carboxi, levialquiltio, levialquilsul-
fonilo, ciano, nitroso, amino, monoalquilamino, y dial-
quilamino; y el núcleo omega-fenilo se sustituye por
uno o dos miembros similares o no, elegidos del grupo
constituído por hidrógeno, halógeno, levialquilo y
15 levialcoxilo; el cual comprende la reacción de una sal
alcalimetálica de un fenol o tiofenol adecuadamente sus-
tituido con el éster hidrocarbílico de un ácido omega-
fenil-alfa-haloalcanoico adecuadamente sustituido o no
sustituido en el núcleo; y la hidrólisis del éster in-
20 termedio así obtenido al producto que se busca y, si
se quiere, a sus sales ácidas de adición, ésteres y
amidas, que se preparan por métodos corrientes.

4^a.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente un ácido (fe-
25 noxi)-fenilácetico, en el que el núcleo fenoxilo se
sustituye por un miembro elegido del grupo formado por
haloalquilo, levialcanoilo, aralquenilo, arilamino,
carboxi y levialquiltio, y el núcleo fenilo se susti-
tuye en las posiciones 1 y 3 por miembros similares o
30 distintos del grupo constituído por hidrógeno y haló-

311066



geno; el cual comprende la reacción de una sal alcalimeta-
tálica de un fenol adecuadamente sustituido por un és-
ter hidrocarbílico de un ácido fenilhaloacético adecua-
damente sustituido o no sustituido en el núcleo; y la
5 hidrólisis del éster intermedio así formado al producto
que se busca.

5ª.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (alfa-fenoxi)-
omega-fenilalcanoico, en el que el núcleo fenoxilo se sus-
10 tituye por un miembro elegido entre halógeno y levialca-
noilo; el cual comprende la reacción de una sal alcalime-
tálica de un fenol sustituido por una de las fracciones
antes citadas para sustitución en el núcleo fenoxílico,
con un éster hidrocarbílico de un ácido omega-fenil-alfa-
15 haloalcanoico; y la hidrólisis del éster intermedio así
formado al producto que interesa.

6ª.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente un ácido (feno-
xi)fenilacético, en el que el núcleo de fenoxilo se sus-
20 tituye por haloalquilo, y el anillo fenílico se sustituye
por halógeno; el cual comprende la reacción de una sal
alcalimetálica de un fenol haloalquilsustituido con el
éster hidrocarbílico de un ácido halofenil-haloacético;
y la hidrólisis del éster intermedio así formado al pro-
25 ducto que se busca.

7ª.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (4-buti-
rilfenoxi)-fenilacético; el cual comprende la reacción
de 4-butirilfenolato sódico con fenilbromacetato de me-
30 tilo, y la hidrólisis del éster intermedio así formado

311066



al producto que interesa.

8^a.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (4-buti-
rilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético; el cual comprende la
5 reacción de 4-butirilfenolato sódico con (4-clorofenil)-
bromoacetato de metilo, y la hidrólisis del éster inter-
medio así obtenido al producto que se busca.

9^a.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (3-tri-
10 fluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético; el cual com-
prende la reacción de 3-trifluorometilfenolato sódico
con (4-clorofenil)-bromoacetato de metilo, y la hidró-
lisis del (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-aceta-
to de metilo así formado al producto que se busca.

15 10^a.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (4-triflu-
orometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético; el cual comprende
la reacción de 4-trifluorometilfenolato sódico con (4-clo-
rofenil)-bromoacetato de metilo, y la hidrólisis del (4-
20 trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo
así formado al producto que se busca.

11.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (2-metil-
mercaptofenoxi)-(4-clorofenil)-acético) el cual compren-
25 de la reacción de 2-metilmercaptofenolato de sodio con
(4-clorofenil)-bromoacetato de metilo, y la hidrólisis
del éster intermedio así formado al producto que intere-
sa.

12.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
30 cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (4-anilin-



fenoxi)-(4-clorofenil)-acético; el cual comprende la
reacción de 4-anilinfenolato sódico con (4-clorofenil)-
bromoacetato de metilo, y la hidrólisis del (4-anilin-
fenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo así formado
5 al producto que se busca.

13.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (4-carbo-
xifenoxi)-(4-clorofenil)-acético; el cual comprende la
reacción de 4-metoxicarbonilfenolato sódico con (4-clo-
10 rofenil)-bromoacetato de metilo, y la hidrólisis del
(4-metoxicarbonilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de me-
tilo así formado al producto que interesa.

14.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (3-carbo-
15 xifenoxi)-(4-clorofenil)-acético; el cual comprende la
reacción de 3-metoxicarbonilfenolato sódico con (4-clo-
rofenil)-bromoacetato de metilo, y la hidrólisis del
(3-metoxicarbonilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de me-
tilo así obtenido al producto que se busca.

20 15.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (4-esti-
rilfenoxi)-(4-clorofenil)-acético; el cual comprende
la reacción de 4-estirilfenolato sódico con (4-clorofe-
nil)-bromoacetato de metilo, y la hidrólisis del (4-es-
25 tirilfenoxi)-(4-clorofenil)-acetato de metilo así for-
mado al producto que se busca.

16.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido (3-tri-
fluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenil)-acético; el cual
30 comprende la reacción de 3-trifluorometilfenolato sódico

311066



co con (2,4-diclorofenil)-bromoacetato de metilo, y la hidrólisis del (3-fluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenil)-acetato de metilo así formado al producto que se busca.

5 17.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido alfa-(4-
clorofenoxi)-beta-fenilpropiónico; el cual comprende
la reacción de 4-clorofenolato sódico con alfa-bromo-
beta-fenilpropionato de etilo, y la hidrólisis del al-
fa-(4-clorofenoxi)-beta-fenilpropionato de etilo así
10 formado al producto que interesa.

18.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido alfa-
(4-butitilfenoxi)-beta-fenilpropiónico; el cual compren-
de la reacción de 4-butirilfenolato sódico con alfa-bro-
mo-beta-fenilpropionato de metilo, y la hidrólisis del
15 éster intermedio así formado al producto que interesa.

19.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
cos arilsustituídos, y más concretamente ácido alfa-
(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutírico; el cual comprende
20 la reacción de 4-cloro-fenolato sódico con alfa-bromo-
gamma-fenilbutirato de etilo, y la hidrólisis del alfa-
(4-clorofenoxi)-gamma-fenilbutirato de etilo así forma-
do al producto que se busca.

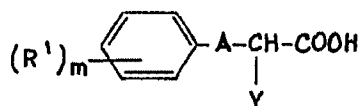
20.- Procedimiento para preparar ácidos alcanoi-
25 cos arilsustituídos.

Esta memoria consta de treinta y seis páginas
escritas por una sola cara.

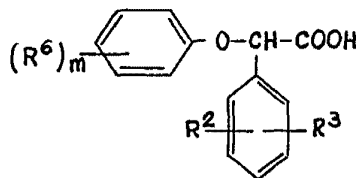
Barcelona, 18 Marzo 1965

P. A.

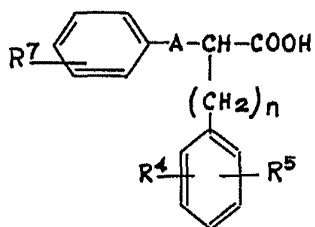
311066⁹⁵¹³



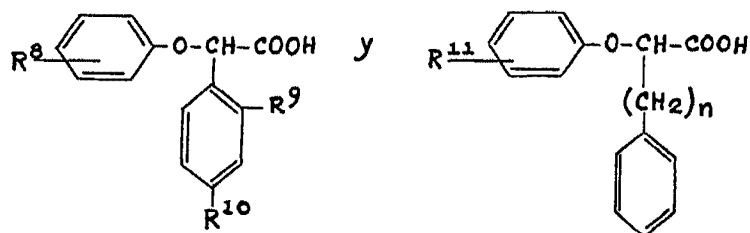
FORMULA 1



FORMULA 2

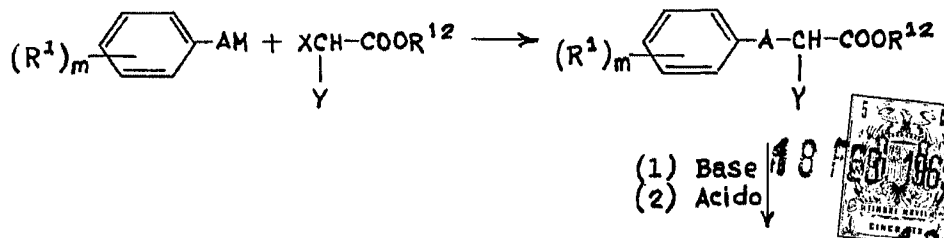


FORMULA 3

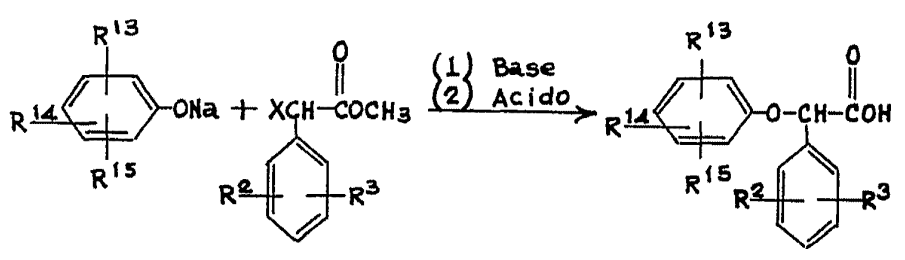
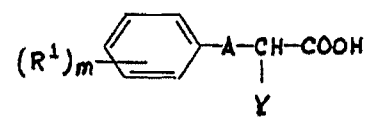


FORMULA 4

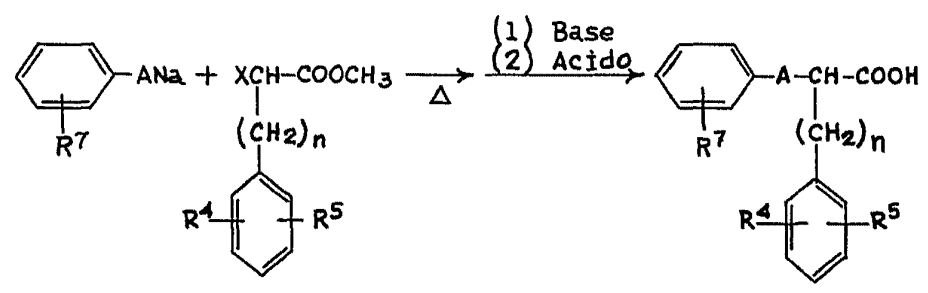
9513



FORMULA 5



FORMULA 6



FORMULA 7

[Handwritten scribbles]