

382202

P.- 45.472

CLASS. ACK.	
CLASS. C07	A.61
SUB. C	K

POS-22235

SUMITOMO

382202

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.

entidad / ~~Sumitomo~~ japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,  
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDOS  
FENOXICARBOXILICOS SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional C07c C07d)



31-8-70

Esta invención se refiere a nuevos agentes anti-ateromatosis-róticos. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos derivados de ácidos fenoxicarboxílicos sustituidos que son útiles para disminuir los niveles o concentraciones elevados de colesterol o lípidos.

La ateromatosis es una enfermedad de los adultos para la que no existe curación conocida satisfactoria. Aunque no se conoce aún la causa de la ateromatosis, a pesar de las discusiones en los círculos académicos, se ha reconocido ampliamente que una de las manifestaciones histopatológicas más importantes de la ateromatosis es la deposición de colesterol o lípidos en la sangre.

Se han indicado varios hechos experimentales y clínicos que indican que la reducción de la elevada concentración de colesterol o lípidos en la sangre se considera extremadamente importante para evitar la ateromatosis.

En la presente invención se ha encontrado un grupo de nuevos compuestos que son efectivos como agentes que disminuyen el colesterol y que son sustancialmente no tóxicos.

Un objeto de la presente invención es proporcionar derivados de ácido fenoxicarboxílicos sustituidos, utilizables como agentes contra la ateromatosis, que tienen efectos muy destacados y son de admisibilidad extremadamente alta.

Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento económico e industrialmente ventajoso

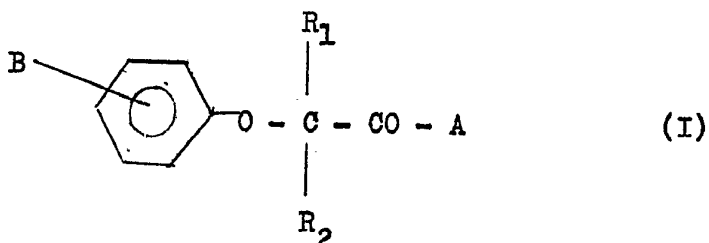


so para producir los derivados de ácido fenoxicarboxílico sustituidos antes citados.

Un objeto más de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene este agente anti-ateromatósico.

De la siguiente Memoria descriptiva se deducirán otros objetos y ventajas de la invención.

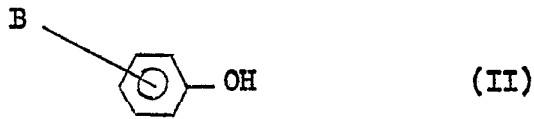
Para alcanzar estos objetos, la presente invención proporciona nuevos derivados de ácido fenoxicarboxílico sustituidos de la fórmula



en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  representan individualmente hidrógeno o alcoholo inferior;  $\text{A}$  representa hidroxilo o alcoxi; y  $\text{B}$  representa cicloalquenilo, 2-benzotiazolilo ó 2-benzoxazolilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona además un procedimiento para producir derivados de ácido fenoxicarboxílico sustituidos representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un derivado de fenol de la fórmula

382202



5

en la que B es el mismo definido anteriormente, con cloroformo y un compuesto de carbonilo de la fórmula



10

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son los mismos definidos anteriormente, en presencia de un álcali, para producir el derivado de ácido fenoxicarboxílico sustituido de la fórmula (I), en el que A es hidroxilo, o hacer reaccionar un derivado de fenol de la fórmula

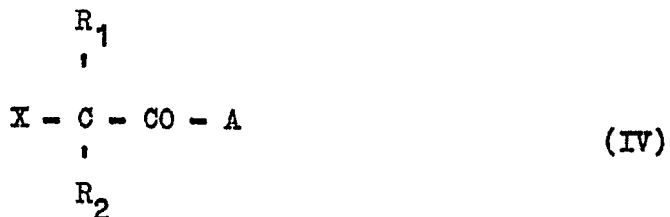
15



20

en la que B es el mismo definido anteriormente, con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula

25



30

382202



5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $A$  son los mismos definidos anteriormente, y  $X$  es hidroxilo o halógeno, para producir el derivado de ácido fenoxicarboxílico sustituido de la fórmula (I), y después, si es necesario, esterificar o hidrolizar el derivado de ácido fenoxicarboxílico sustituido resultante, para producir un éster correspondiente a ácido libre.

10 La presente invención proporciona además una composición que disminuye el nivel de colesterol que contiene, como ingrediente activo, un derivado de ácido fenoxicarboxílico sustituido de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Todos los compuestos comprendidos en la presente invención son nuevos compuestos que han sido sintetizados por primera vez en la presente invención.

20 En la presente invención, los ejemplos del alcohol inferior de  $R_1$  y  $R_2$  incluyen metilo, etilo,  $n$ - ó iso-propilo, y  $n$ -, iso- ó terc-butilo, y los ejemplos del alcoxi de  $A$  incluyen metoxi, etoxi,  $n$ - o isopropoxi, y  $n$ -, iso- ó terc-butoxi. El cicloalquenilo de  $B$  significa un cicloalquenilo de 5 ó de 6 miembros que tiene un doble enlace carbono-carbono en posición opcional en el anillo.

25 Los derivados de ácido fenoxicarboxílico sustituidos de la fórmula (I) de la presente invención pueden producirse haciendo reaccionar un derivado de fenol de la fórmula (II) en cloroformo y un compuesto de carbonilo de la fórmula (III) en presencia de un álcali, y, si es necesario, esterificando después el ácido fenoxicarboxílico sustituido resultante. Para llevar a ca--

30

382202



bo esta invención, se añade gota a gota al menos 1 mol -  
de cloroformo a una mezcla que contiene 1 mol del deri-  
vado de fenol de la fórmula (II) y al menos 1 mol del ---  
compuesto de carbonilo de la fórmula (III), en presencia  
5 de al menos 3 moles del álcali. Los ejemplos del álca-  
li utilizado incluyen el hidróxido de sodio y el hidróxi-  
do de potasio. La reacción requiere una temperatura de  
20<sup>o</sup>-150<sup>o</sup> C y un período de tiempo de 0,5-40 horas. La -  
reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia -  
10 de un medio inerte de reacción, o en presencia de un ex-  
ceso de cloroformo y/o del compuesto de carbonilo de la  
fórmula (III). Los ejemplos del medio inerte de reac-  
ción incluyen el dioxano, benceno, tolueno, etc.

Si es necesario, los derivados de ácido ---  
15 fenoxicarboxílico sustituido de la fórmula (I) pueden ---  
ser esterificados por un método convencional de esteri-  
ficación, por ejemplo por reacción con un alcohol, dia-  
zometano, un sulfato de dialcoholo, un halogenuro de al-  
coholo, un halogenosulfito de alcoholo etc.

20 Alternativamente, en la presente inven- -  
ción los derivados de ácido fenoxicarboxílico sustituid-  
do de la fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccio-  
nar un derivado de fenol de la fórmula (II) con un deri-  
vado de ácido carboxílico de la fórmula (IV).

25 El procedimiento de la presente invención  
se explica con más detalle más adelante.

En el caso de que X en la fórmula (IV) re-  
presente un átomo de halógeno, tal como cloro o yodo o -  
bromo, se adopta el siguiente procedimiento:

30



5 El derivado de fenol de la fórmula (II) --  
es puesto en suspensión o disuelto en un disolvente iner-  
te tal como el benceno, tolueno o alcohol, y después --  
tratado con un compuesto básico adecuado, tal como un --  
hidróxido de metal alcalino, alcoholato de metal alcali-  
no, metal alcalino en forma metálica, hidruro de metal -  
alcalino, amina orgánica terciaria tal como la piridina  
o una trialcoholamina, carbonato de metal alcalino, o --  
similar. Después, el derivado de ácido carboxílico de -  
10 la fórmula (IV) se añade a la mezcla gota a gota. La --  
reacción requiere una temperatura de 10<sup>o</sup>-150<sup>o</sup> C y un pe-  
ríodo de tiempo de 0,5 a 10 horas. Posteriormente, el -  
producto de reacción es sometido a un post-tratamiento -  
ordinario, y el producto crudo resultante es purifica- -  
15 do.

En el caso de que X en la fórmula (IV) re-  
presente hidroxilo, se utiliza un catalizador ácido tal  
como ácido sulfúrico, cloruro de p-toluensulfonilo o si-  
milar, con lo que puede obtenerse un derivado deseado de  
20 ácido o éster.

Si el producto obtenido es un ácido (es --  
decir, A en la fórmula (I) es un grupo de hidroxilo), --  
puede convertirse en un éster de la fórmula (I), en el -  
que A es un grupo alcoxi como se ha descrito anterior- -  
25 mente. Por el contrario, si el producto es un éster de  
la fórmula (I) en el que A es un grupo alcoxi, el éster  
puede someterse después a una hidrólisis ordinaria con  
álcali o ácido, para obtener un ácido de la fórmula (I)-  
en la que A es un grupo hidroxilo, o una sal del mis- -  
30 mo.

382202

-4



En la presente invención, el derivado de ácido fenoxicarboxílico sustituido de la fórmula (I) en el que A es hidroxilo puede convertirse en una sal de metal alcalino o amonio por un método usual de formación de sales, por ejemplo tratando el ácido con una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, o amoníaco; o tratando el ácido con un alcoholato de metal alcalino en un disolvente orgánico, preferiblemente en un alcohol inferior, tal como metanol o etanol; o tratando el ácido con hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino, en un disolvente orgánico, preferiblemente en acetona o metanol, y si es necesario en presencia de una pequeña cantidad de agua. La sal de metal alcalino así obtenida puede convertirse después en una sal de metal alcalinotérreo por tratamiento posterior con cloruro de calcio o metal alcalinotérreo similar.

La mayoría de las sales obtenidas de la manera anterior son solubles en agua. Las sales solubles en agua pueden recuperarse lavando una disolución acuosa de las sales en un disolvente orgánico, y añadiendo después un disolvente polar soluble en agua en el que es insoluble la sal deseada, o, alternativamente, separando agua por destilación de la disolución acuosa de las sales por un medio adecuado, tal como un secador por pulverización o similar. Así, las sales deseadas pueden obtenerse en forma de polvo.

En el caso de que las sales obtenidas sean ligeramente solubles en agua, las sales pueden recuperarse por filtración, y después lavarse y purificar



se con un disolvente orgánico tal como éter o benceno.

Si es difícil purificar el derivado de ácido fenoxicarboxílico sustituido de la fórmula (I) en el que A es un grupo de hidroxilo por recristalización o --  
 5 procedimiento similar, el ácido es purificado, después --  
 de su esterificación, por el método de cromatografía --  
 en columna, con el que el éster puede ser purificado fá-  
 cilmente. El éster así purificado es hidrolizado des- --  
 pués para obtener un ácido deseado en alta pureza.

10 Los derivados de fenol representados por --  
 la fórmula (II) que se utilizan en el procedimiento de --  
 la presente invención, pueden obtenerse fácilmente se --  
 gún procedimientos ordinarios conocidos, es decir un pro-  
 cedimiento en el que un cicloalcohildieno es condensado  
 15 con fenol en presencia de un catalizador ácido tal como  
 el ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o según el proce-  
 dimiento expuesto en J.A.C.S., 75, 5967 (1953), ó J. A.  
 C. S., 48, 783 (1926).

20 Son ejemplos específicos de los compues- --  
 tos comprendidos en el objeto de la presente invención --  
 los siguientes:

- ácido o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxisobutírico
- 25 - ácido o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxisobutírico
- ácido o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxisobutírico
- ácido o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxisobutírico
- ácido o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxisobutírico
- ácido o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxisobutírico
- 30 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-(ciclopentenil)fenoxi)alfa-  
 -metilbutírico.

332202



- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)alfa-  
metilbutárico.
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-  
metilburítico.
- 5 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-  
metilbutárico.
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-  
metilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-  
10 metilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-  
etilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-  
etilbutárico
- 15 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-  
etilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-  
etilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-  
20 etilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-  
etilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-  
metilvalérico
- 25 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-  
metilvalérico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-  
metilvalérico.
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-  
30 metilvalérico



- 5
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-metilvalérico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-metilvalérico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-etilvalérico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-etilvalérico
- 10
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-etilvalérico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-etilvalérico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-etilvalérico
- 15
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-etilvalérico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxi)-alfa, beta-dimetilbutárico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)-alfa, beta-dimetilbutárico
- 20
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxi)-alfa, beta-dimetilbutárico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)-alfa, beta-dimetilbutárico
- 25
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-alfa, beta-dimetilbutárico
  - ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxi)-alfa, beta-dimetilbutárico
- 30
- ácido o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxiacético

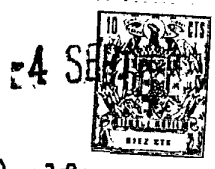
382202



- ácido o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxiacético
- ácido o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxiacético
- ácido o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxiacético
- ácido o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxiacético
- 5 - ácido o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxiacético
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)propiónico
- 10 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)propiónico
- 15 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-etil-beta-metilbutírico
- 20 - ácido alfa-(o-, m- ó p(2-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-etil-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-etil-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-etil-beta-metilbutírico
- 20 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-etil-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-etil-beta-metilbutírico

30

382202



- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-propilvalérico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclopentenil)fenoxi)-alfa-isopropil-beta-metilbutírico.
- 5 - ácido alfa-(o-, m- ó p-(3-ciclopentenil)fenoxi)-beta, beta-dimetilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(1-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-metil-beta, beta-dimetilbutárico
- ácido alfa-(o-, m- ó p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-alfa-terc-butyl-butárico
- 10 - ácido 2-(2'-benzotiazolil)fenoxiacético
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)butírico
- ácido 2-(2'-benzotiazolil)fenoxiaisobutárico
- 15 - ácido alfa-(2-(2'-benzoatiazolil)fenoxi)-alfa-metilbutárico
- ácido alfa-(2-(2'-benzoatiazolil)fenoxi)-alfa-etilbutárico
- ácido 3-(2'-benzotiazolil)fenoxibutárico
- 20 - ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)butírico
- ácido 3-(2'-benzotiazolil)fenoxiaisobutárico
- ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metilbutárico
- 25 - ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-etilbutárico
- ácido 4-(2'-benzotiazolil)fenoxiacético
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)butírico
- 30 - ácido 4-(2'-benzotiazolil)fenoxiaisobutárico



- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metilbutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-etilbutírico
- 5 - ácido 2-(2'-benzoxazolil)fenoxiacético
- ácido alfa-(2-(2'-benzoxazolil)fenoxi)propiónico
- ácido 2-(2'-benzoxazolil)fenoxiisobutírico
- ácido alfa-(2-(2'-benzoxazolil)fenoxi)butírico
- ácido alfa-(2-(2'-benzoxazolil)fenoxi)-alfa-metilbutírico
- 10 - ácido alfa-(2-(2'-benzoxazolil)fenoxi)-alfa-etilbutírico
- ácido 3-(2'-benzoxazolil)fenoxiacético
- ácido alfa-(3-(2'-benzoxazolil)fenoxi)propiónico
- 15 - ácido alfa-(3-(2'-benzoxazolil)fenoxi)butírico
- ácido (3-(2'-benzoxazolil)fenoxi)isobutírico.
- ácido alfa-(3-(2'-benzoxazolil)fenoxi)-alfa-metilbutírico.
- 20 - ácido alfa-(3-(2'-benzoxazolil)fenoxi)-alfa-etilbutírico
- ácido 4-(2'-benzoxazolil)fenoxiacético
- ácido alfa-(4-(2'-benzoxazolil)fenoxi)propiónico
- ácido alfa-(4-(2'-benzoxazolil)fenoxi)butírico
- 25 - ácido 4-(2'-benzoxazolil)fenoxiisobutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzoxazolil)fenoxi)-alfa-metilbutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzoxazolil)fenoxi)-alfa-etilbutírico
- 30 - ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)valérico



- ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)valérico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)valérico
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metilvalérico
- 5 - ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metilvalérico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metilvalérico
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-beta-metilbutírico
- 10 - ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa,beta-dimetilbutírico
- 15 - ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa,beta-dimetilbutírico
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-étil-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-étil-beta-metilbutírico
- 20 - ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-propil-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)-fenoxi)-alfa-propil-beta-metilbutírico
- 25 - ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-isopropil-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-isopropil-beta-metilbutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-isopropil-beta-metilbutírico
- 30

382202 48



- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-beta-dimetil-butírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-beta-dimetil-butírico
- 5 - ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metil-beta-dimetilbutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metil-beta-dimetilbutírico
- 10 - ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metil-beta-dimetilbutírico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-propil-beta-dimetilbutírico
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-isopropil-beta-dimetilbutírico
- 15 - ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-terc-butil-beta-dimetilbutírico
- ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)caproico
- ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-metilcaproico
- 20 - ácido alfa-(4-(2'-benzotiazolil)-fenoxi)-gamma-metil-valérico
- ácido alfa-(3-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-alfa-etilcaproico
- 25 - ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)-gamma-metilvalérico
- Esteres de metilo de los ácidos antes citados.
- Esteres de etilo de los ácidos antes citados.
- Esteres de n-propilo de los ácidos antes citados.
- Esteres de isopropilo de los ácidos antes citados.
- 30 - Esteres de n-butilo de los ácidos antes citados.

382232



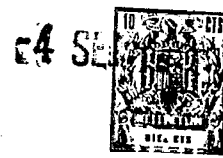
- Esteres de isobutilo de los ácidos antes citados.
- Esteres de terc-butilo de los ácidos antes citados.
- Sales de Na de los ácidos citados.
- Sales de K de los ácidos citados.
- 5 Sales de Ca de los ácidos citados.
- Sales de Mg de los ácidos citados.
- Sales de Al de los ácidos citados.
- Sales de NH<sub>4</sub> de los ácidos citados.

10 El procedimiento de la presente invención se ilustra con más detalle por medio de los ejemplos siguientes, pero no se pretenden limitar la invención a -- los mismos.

15 Ejemplo 1.-

A una mezcla de 5 g. de p-(2-ciclopentenil) fenol y 50 g. de acetona se añadieron 7,7 g. de hidróxi-  
 20 do de sodio. Después se añadieron a la mezcla 10 g. -- de cloroformo, gota a gota y con agitación, a 30<sup>o</sup>-35<sup>o</sup> C, y la mezcla fué calentada a reflujo durante 13,5 horas -- para completar la reacción. Después, los disolventes -- fueron separados por destilación, añadiendo al mismo -- tiempo agua a la mezcla. La mezcla resultante fué aci--  
 25 dulada con ácido clorhídrico diluído, para obtener 2,4 g. de ácido p-(2-ciclopentenil)fenoxisobutárico. Punto de fusión: 69-72<sup>o</sup>C.

30 Análisis elemental:



Calculado (%): C, 73,14 H, 7,37  
Encontrado (%): C, 73,35 H, 7,22

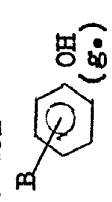
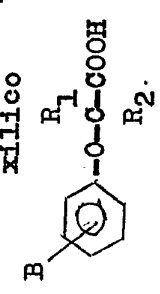
5

EJEMPLOS 2-8.-

Según un procedimiento similar al expuesto en el Ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos que se indican en la Tabla 1.

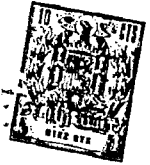
10

T A B L A 1

Ejemplo N°	Materiales de partida		Tiempo de reacción (temp.)	Productos		
	Derivado de fenol	R <sup>1</sup> -CO-R <sup>2</sup>		CHCl <sub>3</sub> (temp) (g.)	Propiedades des físic cas	Análisis elemental
		NaOH o KOH		Acido fenoxi carbo xílico	Calculado	Hallado (%)
						
2	p-(1-ciclohexenil)-fenol (0,65 g.)	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> (20 g.)	NaOH 2 g. (30g-35gC)	ácido p-(1-ciclohexenil)fenoxiisobutírico (0,5 g.)	C: 73,82 H: 7,74	73,96 7,85
3	p-(2-ciclohexenil)-fenol (5 g.)	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> /30 g.)	KOH 7,2 g. (35gC)	ácido p-(2-ciclohexenil)-fenoxiisobutírico (5 g.)	C: 73,82 H: 7,74	73,92 8,01
4	2-(o-ciclohexenil)-fenol (10 g.)	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> (65 g.)	KOH 13,7 g. (35-40gC)	ácido alfa-(p-(2-ciclohexenil)fenoxi)-butírico (5,3 g.)	C: 74,42 H: 8,08	74,71 8,00



5	2-(o-hidroxil fenil)-benzo tiazol (11,35 g.)	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> (60 g.)	KOH (15,9 g.)	15 g. (35°-45°c)	27 hrs. (reflujo)	ácido 2-(2'-benzo tiazolil)-fenoxi- isobutírico (8 g.)	Punto de fusión 106-108° C	C: 65,21 H: 4,83 N: 4,51 S: 10,22	65,17 4,82 4,47 10,00
6	2-(p-hidroxil fenil)-benzo tiazol (15 g.)	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> (80 g.)	KOH (36,2 g.)	20 g. (35°-40°c)	26 hrs. (reflujo)	ácido 4-(2'-benzo tiazolil)fenoxi- isobutírico (10,0 g.)	Punto de fusión 190-192° C(a par- tir de - benceno)	C: 65,21 H: 4,83 N: 4,51 S: 10,22	65,37 4,63 4,41 9,94
7	2-(o-hidroxil fenil)-benzo tiazol (25 g.)	CH <sub>3</sub> COCC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (150 g.)	KOH (56 g.)	30 g. (35-45°c)	24 hrs. (reflujo)	ácido alfa-(2-(2' -benzotiazolil)fe noxi)alfa-metilbu tírico (20 g.)	Indice de refrac- ción n <sub>D</sub> <sup>22</sup> 1,6398	C: 66,06 H: 5,20 N: 4,28 S: 9,79	66,18 5,03 4,23 9,88
8	2-(o-hidroxil fenil)-benzo tiazol (15 g.)	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> (60 g.)	NaOH (16,4 g.)	10,5 g. (35°-40°c)	11,5 hrs. (reflujo)	ácido 2-(2'-benzo tiazolil)fenoxiiso butírico (8 g.)	Punto de fusión 107-110° C	C: 68,67 H: 5,08 N: 4,71	68,31 5,19 4,42



382202

-4 SEP

Ejemplo 9.-

5 A una mezcla de 5 g. de p-(2-ciclohexenil)-fenol y 50 ml. de tolueno seco se añadieron 3 g. de hidruro de sodio al 50 % en aceite. Después se añadieron a la mezcla gradualmente 21,6 g. de 2-bromoisobutirato de etilo disueltos en tolueno, gota a gota y con agitación. La mezcla fué calentada a 50-60° C durante 1 hora.

10 Después, el tolueno fué extraído por destilación. El residuo fué purificado en columna de cromatografía rellena con alúmina activada, y eluido primero con n-hexano, después con mezclas de n-hexano-benceno de proporciones decrecientes de n-hexano a benceno, y finalmente con benceno, para obtener 2,3 g. de p-(2-ciclohexenil)-fenoxi-isobutirato de etilo. Índice de refracción:  $n_D^{24} = 1,5161$ .

Análisis elemental:

20

Calculado (%): C, 74,97 H, 8,39

Encontrado (%): C, 74,75 H, 8,16

25 Según un método similar al expuesto en el Ejemplo 9, se obtuvieron los productos siguientes.

Ejemplo 10.-

30

o-(2-ciclohexenil)-fenoxisobutirato de --

-4 SE



3-2202

etilo.

Indice de refracción:  $n_D^{22} = 1,5110$

Análisis elemental:

5

Calculado (%): C, 74,97 H, 8,39

Encontrado (%): C, 74,73 H, 8,21

10

Ejemplo 11.-

2-(2'-benzotiazolil)-fenoxisobutirato de etilo.

Punto de fusión: 51°-54°C.

14

Análisis elemental:

Calculado (%): C, 66,86; H, 5,57; N, 4,11; S, 9,38

Encontrado (%): C, 66,45; H, 5,66; N, 4,50; S, 9,24

20

Ejemplo 12.-

3,2 g. de ácido p-(2-ciclopentenil)-fenoxi isobutírico se disolvieron en 30 ml. de etanol de 99 % - y 20 ml. de benceno. A la mezcla se añadieron dos gotas de ácido sulfúrico. Mientras el agua subproducto era -- separada por destilación juntamente con los disolventes, la mezcla de reacción fué calentada durante 13 horas. -- Durante el calentamiento se añadieron cantidades adecua-

30



das de los disolventes. Una vez completada la reacción, se añadió más agua y los disolventes se extrajeron por destilación, y el residuo resultante fué extraído con éter. La capa de éter fué lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio anhidro, y el éster fué separado por destilación. El residuo fué purificado en columna de cromatografía rellena con alúmina activada, y se obtuvieron 2,0 g. de p-(2'-ciclopentenil)-fenoxisobutirato de etilo.

Indice de refracción:  $n_D^{24,5} = 1,5132$

Análisis elemental:

Calculado (%): C, 74,42 H, 8,08

Encontrado (%): C, 74,46 H, 7,92

Ejemplo 13.-

Según un método similar al del Ejemplo 12, se obtuvieron 0,7 g. de o-(2-ciclohexenil)-fenoxisobutirato de etilo a partir de 1,7 g. de ácido o-(2-ciclohexenil)-fenoxi-isobutírico.

Indice de refracción:  $n_D^{23,5} = 1,5108$

Análisis elemental:

Calculado (%): C, 74,97 H, 8,39

Encontrado (%): C, 74,77 H, 8,25

382202

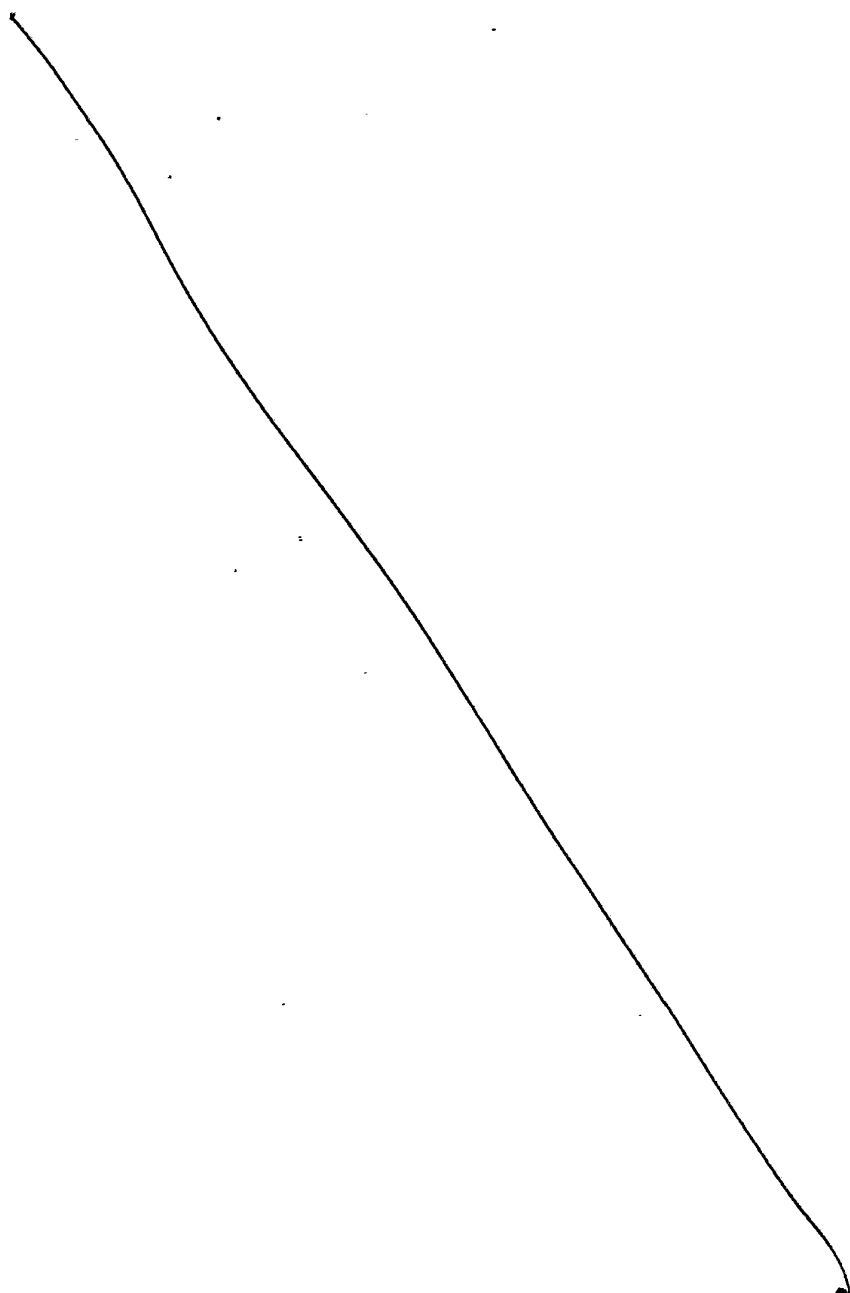
r4



Ejemplo 14-18

Según un método similar al del Ejemplo 12,  
se obtuvieron los compuestos que se muestran en la Ta-  
bla 2.

5



T A B L A 2

Ejempl No	Materiales de partida			Tiempo de reacción hrs. (temp.)	Productos				
	Ácido fenoxi- carboxílico (g.)	Alcohol (ml.)	Benceno (ml.)		SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> (gotas)	Ester de ácido fenoxi-carboxílico (g.)	Propiedades des físic cas	Análisis elemental Calculado (%)	Hallado (%)
14	ácido alfa-(p- (2-ciclo-pente- nil)fenoxi)-al- fa-metilbutíri- co (1,5 g.)	Etanol de 99% (60 ml.)	-	2 (gotas)	19 hrs. (reflujo)	alfa-(p-(2-ciclo-pen- tenil)fenoxi)-alfa- metil-butirato de - etilo (0,8 g.)	Índice de refrac- ción n <sub>D</sub> <sup>24</sup> : 1,5149	C: 73,88 H: 8,75	73,56 8,56
15	ácido alfa-(p- (2-ciclohexenil- )fenoxi)-alfa- metilbutírico (5 g.)	Etanol de 99% (100 ml.)	-	2 (gotas)	20 hrs. (reflujo)	alfa-(p-(2-ciclohe- xenil)fenoxi)-alfa- metil-butirato de - etilo (3,2 g.)	Índice de refrac- ción n <sub>D</sub> : 1,5200	C: 75,46 H: 8,67	75,36 8,60
16	ácido 2-(2'-ben- zotiazolil)fenó- xiisobutírico (10,5 g.)	Etanol de 99,5% (70 ml.)	Benceno (30 ml.)	3 (gotas)	12 hrs. (reflujo)	2-(2'-benzotiazolil )fenoxi-isobutirato de etilo (7 g.)	Punto de fusión 53-55° C	C: 66,86 H: 5,57 N: 4,11 S: 9,38	66,55 5,61 4,40 9,44



17	ácido 4-(2'-benzotiazolil)fenoxiisobutírico (10 g.)	Etanol de 99,5% (100 ml.)	Benceno (2 ml.)	1 ml.	2 hrs. (reflujo)	4-(2'-benzotiazolil)fenoxiisobutirato de etilo (8 g.)	Punto de fusión 119-120°C	C: 66,86 H: 5,57 N: 4,11 S: 9,38	67,03 5,52 4,14 9,17
18	ácido alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)alfa-metilbutárico (10,5 g.)	Etanol de 99,5% (70 ml.)	Benceno (30 ml.)(gotas)	3	6 hrs. (reflujo)	alfa-(2-(2'-benzotiazolil)fenoxi)alfa-metilbutirato de etilo (6,8 g.)	Índice de refracción 26: n <sub>D</sub> 1,6155	C: 67,61 H: 5,92 N: 3,94 S: 9,01	67,37 5,87 3,76 8,88

382202

-4



382202



Los agentes de esta invención que disminuyen la concentración de colesterol pueden ser administrados, por ejemplo, por vía oral. Usualmente, la cantidad administrada por vía oral es de 0,01 g. a 10 g. --  
5 por día y por persona adulta, y preferiblemente 0,05 --  
g. 3 g. por día y por adulto. El agente reductor de la  
concentración de colesterol pueden estar en cualquier --  
forma adecuada convencional para una administración por  
vía oral. Así, puede estar encerrado en una cápsula, --  
10 o puede estar en forma líquida, en forma de un comprimido,  
o en forma de polvo. Para preparar los agentes de  
estas varias formas, el compuesto activo puede mezclarse  
con un excipiente sólido adecuado, o impregnarse en  
el mismo.

15 La actividad de disminución del colesterol de los compuestos de la presente invención fué determinada en ratones a los que se había inyectado por --  
vía intravenosa 500 mg/kg de Triton WR 1339 (Marca de --  
fábrica de un polímero de terc-octilfenol formaldehído  
20 oxietilado, fabricado por Rohm & Haas CO., U.S.A.). --  
Los compuestos de ensayo fueron administrados por vía --  
oral en una dosis de 50 mg/kg. inmediatamente después  
de la inyección de la disolución de Triton y 24 horas --  
después de la inyección, y los ratones fueron sacrificados  
25 para analizar el colesterol contenido en el suero. El efecto de disminución del colesterol se calculó según la ecuación siguiente:

30

31-8-70

382202

18 FEB



Efecto de disminución del colesterol =  $\frac{C - T}{C - N} \times 100$

donde

C significa nivel de colesterol en suero (mg/100 ml) del grupo testigo que recibió la inyección de Triton, y no el compuesto de ensayo, y que constaba de 24 ratones.

T significa nivel de colesterol en suero (mg/100ml) de un grupo tratado con el compuesto de ensayo de los anteriormente citados, y que constaba de 12 ratones; y

N significa nivel de colesterol en suero (mg/100ml) del grupo normal que ni recibió la inyección de Tritón ni el compuesto de ensayo y que consistía en 12 ratones. En la Tabla 3, los compuestos se indican por el número de los Ejemplos

T A B L A 3

<u>Compuestos (Nº)</u>	<u>Efecto de disminución del colesterol (%)</u>
1	80
2	50
3	40
4	26
5	52
6	41
7	34
8	17
9	35
10	20
11	50
12	41

382262

18 FEB 1972

T A B L A 3 (Cont.)



	<u>Compuestos (Nº)</u>	<u>Efecto de disminución del colesterol (%)</u>
5	13	20
	14	64
	15	60
10	16	50
	17	27
	18	36
	Glofibrate <sup>‡</sup>	14

15                   <sup>‡</sup>  
 ( Nombre genérico de p-clorfenoxiisobutirato de etilo).

20                   Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 1 de agosto de 1.969, bajo el número 61.164/69, el 4 de agosto de 1.969, bajo el número - 61.871/69, el 24 de septiembre de 1.969, bajo el número 76.516/69, y el 24 de septiembre de 1.969, bajo el número 76.517/69, se acoge a los beneficios del artículo 51  
 25 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

11.2.72  
MCM



- REIVINDICACIONES -  
=====

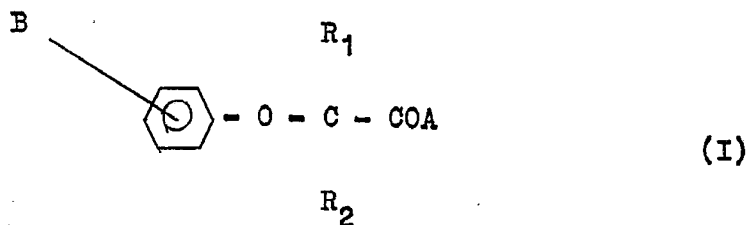
5

Los puntos de invención, propia y nueva,  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son  
los siguientes:

10

1.- Un procedimiento para preparar deri  
vados de ácidos fenoxicarboxílicos sustituidos de la ---  
fórmula

15



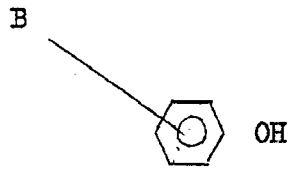
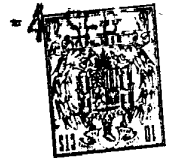
20

en que  $R_1$  y  $R_2$  representan individualmente hidrógeno o  
alcoholo inferior; A representa hidroxilo o alcoxi; y  
B representa cicloalquenilo, 2-benzotiazolilo ó 2-ben-  
zoxazolilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, ca  
racterizado porque comprende hacer reaccionar un deriva  
do fenólico de la fórmula

25

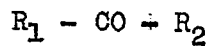
30

382202



5

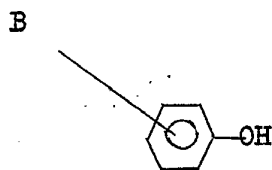
en que B es lo mismo que se ha definido anteriormente,  
con cloroformo y un compuesto carbonilo de la fórmula



10

en que  $R_1$  y  $R_2$  son lo mismo que se ha definido anterior-  
mente, en presencia de álcalis, o hacer reaccionar un -  
derivado fenólico de la fórmula

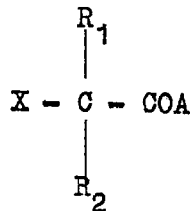
15



20

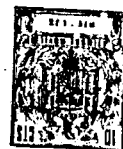
en que B es lo mismo que se ha definido anteriormente,-  
con un derivado de ácido carbóxico de la fórmula

25



30

31-8-70



709722  
en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $A$  son lo mismo que se definen anteriormente y  $X$  es halógeno o hidroxilo y, además, si es necesario, esterificar o hidrolizar el producto obtenido.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el álcali es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

10 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el derivado fenólico de la fórmula (II) con el derivado de ácido carboxílico de la fórmula (IV) en que  $X$  es hidroxilo se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido.

15 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, en el cual el catalizador ácido es ácido sulfúrico o cloruro de para-toluensulfonilo.

20 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la reacción del derivado fenólico de la fórmula (II) con el derivado de ácido carboxílico de la fórmula (IV) en que  $X$  es halógeno se lleva a cabo en presencia de un compuesto básico.

25 6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, en que el compuesto básico es un metal alcalino, hidróxido alcalino, hidruro de metal alcalino, alcoholato de metal alcalino, carbonato de metal alcalino o amina terciaria orgánica.

30 7.- Un procedimiento para preparar derivados de ácidos fenoxicarboxílicos sustituidos.

352202



Tal y como se ha descrito en la Memoria que an  
tecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas es  
critas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

4 SEP. 1970

P.A.

Alberto de E...  
Per Poffar.  
*[Handwritten signature]*

31-8-70

SOC.