

=7 JUL.



Int. Cl.:	CO7C

P.- 51.107
Hoe 68/F 006 B

403408

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

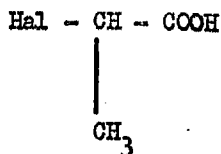
con domicilio en FRANKFURT / MAIN, REPUBLICA FEDERAL ALEMANA

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENOXI
ALCANCARBOXILICOS".
(Clase Internacional CO7c)

POOR
QUALITY

403408

-7 JUL.



III

en la que Hal representa un átomo de halógeno, o sus sales o ésteres con alcoholes de bajo peso molecular, en presencia
5 de agentes que separan halogenuro de hidrógeno, y eventualmente se saponifican en medio alcalino los ésteres de ácidos fenoxialcanoarboxílicos obtenidos.

Los fenoxifenoles para-halogenados de la fórmula II utilizados como sustancias de partida pueden
10 ser preparados a partir de 4-nitro-4'-metoxi-difeniléter correspondiente a las prescripciones indicadas en J. Am. Chem. Soc. 61, 2702-2704 (1939) o Chem. Abstr. 54, columna 10, 922 h (1960). De acuerdo con una modificación de las prescripciones aquí in-
15 dicadas, este compuesto puede ser preparado también a partir de nitrofluorobenceno y 4-hidroxi-anisol. Con este fin, se calienta la solución de los dos componentes en dimetilformamida en presencia de carbonato alcalino bajo reflujo.

El 4-nitro-4'-metoxi-difeniléter obtenido de esta manera con excelente rendimiento es desalcoholado a
20 continuación con ácido halofénico en ácido acético para formar 4-(4'-nitrofenoxi)-fenol.

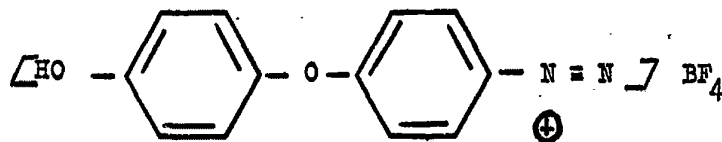
5.7.72
FC

403408

-7 III



Por reducción de este compuesto nitrado por hidrogenación catalítica se obtiene el 4-(4'-aminofenoxi)-fenol. Este compuesto puede servir como sustancia de partida para la preparación de los 4-(4'-halogenofenoxi)-fenoles a partir de las correspondientes sales de diazonio de acuerdo con Sandmeyer. De esta manera se pueden preparar los 4-(4'-halogenofenoxi)-fenoles en los cuales el átomo de halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Convenientemente, se prepara el 4-(4'-fluorofenoxi)-fenol, sin embargo, por calentamiento del compuesto de fluoborato de diazonio de la fórmula



La preparación de otros fenoles utilizados como sustancias de partida está reproducida a continuación de los ejemplos.

La reacción de los fenoxifenoles con ácidos grasos alfa-halogenopropiónicos o sus derivados de la fórmula general III se lleva a cabo de manera de por sí conocida, ventajosamente en un disolvente orgánico.



Como disolventes se utilizan ventajosamente cetonas tales como acetona o metil-cetona, amidas de ácidos carboxílicos tales como dimetilformamida, o hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno. Se trabaja en presencia de una base inorgánica para fijar el halogenuro de hidrógeno que se libera, tal como por ejemplo carbonato de potasio, o una base orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina. Después de terminada la reacción se filtra con succión de la sal del ácido halohídrico formado y, después de eliminar el disolvente orgánico, se aísla el éster formado o la sal del ácido carboxílico obtenido. El éster puede ser purificado por destilación, y las sales convenientemente por recristalización en agua o disolventes acuosos.

De manera de por sí conocida se obtienen los ácidos libres a partir de las sales. La saponificación se lleva a cabo en medio alcalino, utilizándose ventajosamente lejías acuosas en presencia de alcoholes inferiores y calentándose durante largo tiempo bajo reflujo hasta ebullición. La solución alcalina es finalmente acidificada, depositándose en forma cristalina u oleosa los ácidos libres.

En el caso en que se empleen ácidos halogenocarboxílicos libres de la fórmula III para la reacción con los fenoxifenoles, se obtienen inmediatamente los compuestos según el invento. Los ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados en calidad de

403408



medicamentos. Tienen un efecto muy intenso sobre el metabolismo de los lípidos y de la coles-
terina.

La determinación "in vivo" de la dis-
minución del nivel de la coles-
terina en el suero se llevó a
5 cabo de acuerdo con el procedimiento de Chappel y colaborado-
res, Nature, Volumen 201 (1964), páginas 497/498, por admi-
nistración oral de la sustancia a ratas. Los productos del
procedimiento fueron comparados con sustancias conocidas que
disminuyen el nivel de la coles-
terina. Así, con el conoci-
do éster etílico del ácido 4-clorofenoxi-isobutírico (véa-
10 se Nature, volumen 208, página 856) en la dosificación de
300 mg/kg de rata se encontró una disminución del nivel de
coles-
terina de aproximadamente 30 a 40 % y con el conocido
ácido 3-piridilacético (véase Arzneimittelforschung volumen
15 11 (1961) página 265) se encontró una disminución del nivel
de la coles-
terina de 39 % aproximadamente con la misma dosi-
ficación (300 mg/kg de rata).

Por el contrario, en los productos del
procedimiento se utilizó en todos los casos como máximo 1/10
20 de esta dosificación, es decir como máximo 30 mg/kg de rata.
Los resultados se desprenden de la siguiente tabla.

403408



TABLA

Preparado	Dosis p.o. mg/kg	Disminución del valor de partida de la colesteri- na en el suero, en %
Acido alfa-4-(4'-fluorofenoxi)-fenoxi propiónico	30	35 %
Acido alfa-4-(4'-clorofenoxi)- -fenoxipropiónico	30 10 3	42 % 21 % 16 %
Acido alfa-4-(4'-bromofenoxi)- -fenoxipropiónico	30 10 3	42,5 % 22 % 20
Acido alfa-4-(4'-yodofenoxi)- -fenoxipropiónico	30 10 3 1	31 % 30 % 31 % 29 %

403408



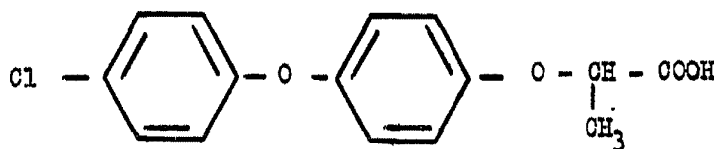
- 1 JUL

De los valores mostrados en la tabla se desprende que los productos del procedimiento son superiores en un factor varias veces mayor a los conocidos compuestos que disminuyen el nivel de la colessterina.

5 Los productos del procedimiento son aplicados predominantemente de modo oral, preferiblemente en forma de tabletas, cápsulas o grageas. Los productos del procedimiento son cargados como sustancias activas directamente en cápsulas o son transformados, con los excipientes usuales, tales como lactosa, almidón, tragacanto o estearato de magnesio, en tabletas,
10 grageas o cápsulas.

Ejemplo 1: Acido alfa-4-(4'-clorofenoxi)-feroxipropiónico.

15



a) Una solución de 80 g de 4-(4'-clorofenoxi)-fenol y 85 g de éster etílico de ácido alfa-bromopropiónico en 1000 ml de metiletilcetona son mezclados con 51 g de car-

5.7.72
FC

403408

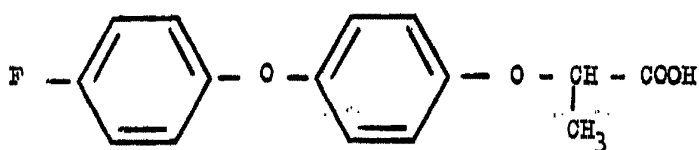


bonato de potasio y son calentados bajo agitación durante 8 horas sobre baño de vapor de agua, hasta ebullición. Después de filtrar con succión de sales inorgánicas, el filtrado es evaporado hasta sequedad. El éster formado es recogido con cloruro de metileno y, después de varias extracciones por agitación con agua, es aislado por separación por evaporación del disolvente orgánico.

b) 10 g del éster así obtenido son calentados con 100 ml de metanol y 10 ml de NaOH al 45 % sobre baño de vapor de agua, durante 1 hora a reflujo hasta ebullición. Después de acidificar con ácido clorhídrico concentrado se separa por cristalización el ácido alfa-4-(4'-clorofenoxi)-fenoxipropiónico. Después de recrystalizar en metanol se obtienen 8 g de punto de fusión 127°C.

De manera análoga se obtienen:

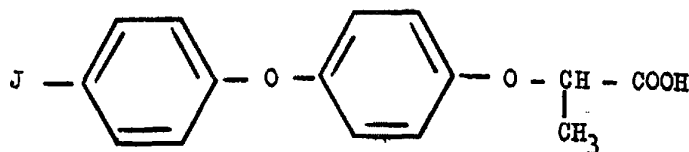
Acido alfa-4-(4'-fluorofenoxi)-fenoxipropiónico p. de f. 129°



403408 JUL



Acido alfa-4-(4'-yodofenoxi)-fenoxypropionico p. de f. 1689

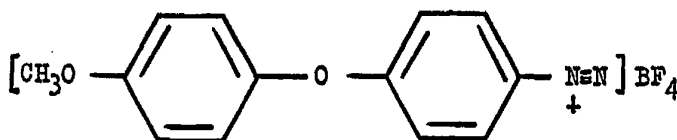


Preparación de las sustancias de partida:

5

a) Fluoroborato de 4-(4'-metoxifenoxi)-

-fenildiazonio.



Bajo agitación y enfriamiento con hielo se incorporan en 800 ml de ácido clorhídrico 2 N 108 g de 4-(4'-metoxifenoxi)-anilina. A la suspensión resultante se puede añadir gota a gota una solución de 50 g de nitrito de sodio de tal

5.7.72
FC

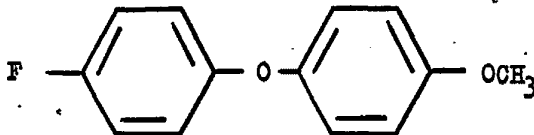
403408

-7 JUL



modo que no se sobrepasa la temperatura de + 10° C. Después de terminada la reacción, se sigue agitando durante una hora más y se añaden gota a gota entonces 400 ml de un ácido fluorhídrico al 40%. Se concentra la solución por evaporación a 40-50°C en el evaporador rotativo en vacío y se diluye con agua. Los cristales resultantes son filtrados con succión y secados. Rendimiento: 160 g.

b) 4-(4'-metoxifenoxi)-fluorobenceno.



10

En un matraz, previamente calentado a 180°C, se introducen lentamente bajo agitación los 160 g del compuesto antes citado. Con desprendimiento de nitrógeno y fluoruro de boro se forma el 4-(4'-metoxifenoxi)-fluorobenceno. Después de completada la reacción, se recoge el producto de reacción enfriado con cloruro de metileno, se extrae por agitación con solución saturada de hidrogeno-carbonato de sodio y se trata con agua todavía algunas veces. Después de separar por destilación el disolvente orgánico, se destila el residuo en vacío. Se obtienen 63 g

15

5.7.72
FC

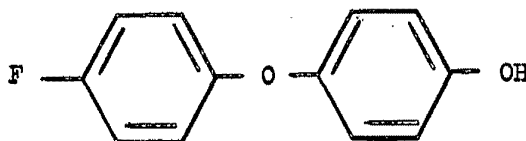
403408

-7 JUL



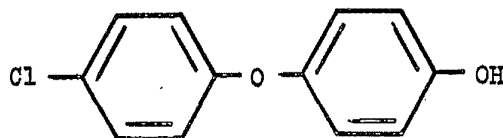
de P. de eb.₅ = 143°

c) 4-(4'-fluorofenoxi)-fenol.



A una solución de 150 ml de ácido
5 bromhídrico al 60 % y 300 ml de ácido acético glacial se
añaden los 63 g del compuesto antes obtenido. A continuación
se calienta la mezcla durante 2 horas a reflujo. Después de
concentrar en el evaporador de circulación se precipita con
agua el fenol resultante. Cristalizando en ciclohexano, se
10 obtienen 53 g de compuesto antes citado de punto de fusión
98°.

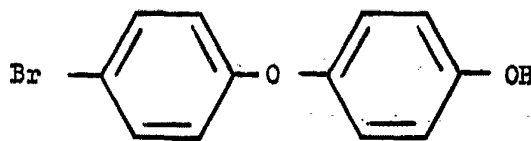
d) 4-(4'-clorofenoxi)-fenol.





Bajo enfriamiento y agitación se incorporan en 500 ml de ácido clorhídrico 2 N, 70 g de 4-(4'-hidroxifenoxi)-anilina. Después de esto se añaden gota a gota, a una temperatura que no pasa de +10° C, 180 ml de solución 2 N de nitrito de sodio. La solución de sal de diazonio así obtenida se añade a una solución hirviente de 100 g de cloruro de cobre monovalente, 300 ml de ácido clorhídrico concentrado y 300 ml de benceno. Después de terminar la reacción se separa la fase orgánica y se extrae por agitación varias veces con agua. Después de evaporar el benceno, se recristaliza el residuo en ciclohexano. Se obtienen 30 g de punto de fusión 82°.

e) 4-(4'-bromofenoxi)-fenol.



Una solución de 202 g de 4,4'-dibromodifenil-éster en 1500 ml de metanol, 1500 ml de agua con 175 g de NaOH y 6 g de polvo de cobre se calienta en el autoclave durante 8 horas a 210° C. Después de filtrar se separa por evaporación en vacío el metanol. Los productos de partida que no han

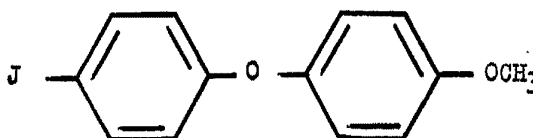
403408



nuamente agitada de 300 ml de yodo 1 N, solución de yoduro
de potasio y 600 ml de cloroformo. Después de 2 horas, se re-
duce el yodo en exceso con solución de hidrogenosulfito de so-
dio. Después de separar la fase orgánica se extrae por agita-
5 ción 2 veces más con agua. Después de evaporar el cloroformo,
se obtienen 52 g de residuo que es recristalizado en ciclohe-
xano. Se obtienen 40 g del compuesto antes citado de punto
de fusión 117°.

g) 4-(4'-yodofenoxi)-anisol.

10



Bajo enfriamiento y agitación, en una
solución de 200 ml de ácido acético glacial, 160 ml de ácido
clorhídrico 2 N y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, se
incorporan 43 g de 4-(4'-metoxifenoxi)-anilina. A esta solu-
15 ción se añade gota a gota a 0 hasta 3° C una solución de 16
g de nitrito de sodio en 50 ml de agua. Después de seguir
agitando durante una hora se añade esta solución de sal de
diazonio lentamente a una mezcla bien agitada (mezclador vi-

5.7.72
FC

403408



-7 III

bratorio) de 400 ml de yodo 1 N, solución de yoduro de potasio con 500 ml de cloroformo. Después de 2 horas se reduce el yodo en exceso con solución saturada de hidrogenosulfito de sodio. Después de separar la fase orgánica se extrae nuevamente por 5 agitación con agua varias veces. El residuo que queda después de la evaporación del cloroformo es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 40 g del compuesto antes citado de punto de fusión 121°.

REIVINDICACIONES

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

1. -- Procedimiento para la preparación de 15 ácidos fenoxialcancarboxílicos de la fórmula general I

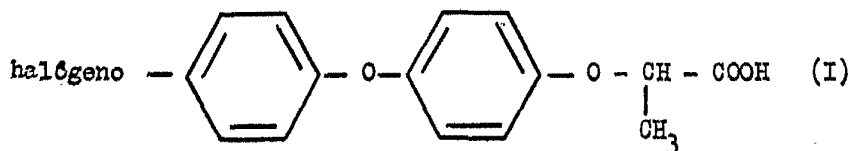
5.7.72
FC

-- 16 --

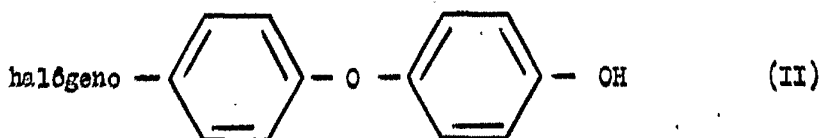
mCe

403408

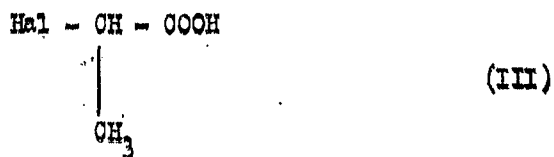
= 7 JUL.



5 en la que halógeno significa un átomo de fluor, cloro, bromo o yodo, caracterizado porque se hace reaccionar fenoles de la fórmula general II



con ácidos alfa-halógeno-propiónicos de la fórmula general



5.7.72
PG

MLC

403408 -7



5 en la que Hal representa un átomo de halógeno, o sus sales o ésteres con alcoholes de bajo peso molecular en presencia de agentes que separan halogenuro de hidrógeno y se saponifica, eventualmente, en medio alcalino, ésteres de ácido fenoxialcancarboxílicos obtenidos.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENOXIALCANCARBOXILICOS.

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

10 Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

=7 JUL. 1972

P.A.

Alberto G. LIZZURU
Por Poder.

mE