



404953

P.º - 51.180
HOE 71/F 178

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 & BRONING

entidad alemana

Int. Cl. CO7C

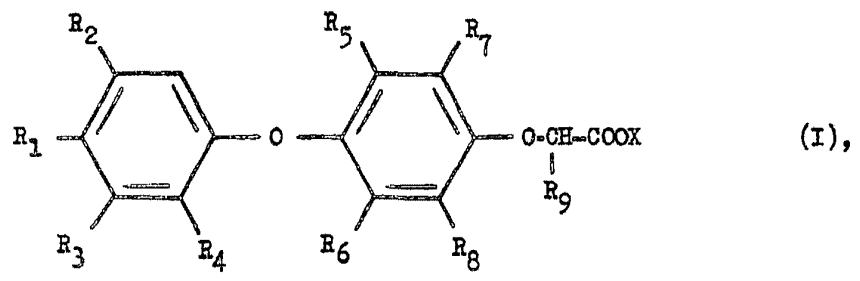
establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS
4-FENOXI-FENOXIALCANCARBOXILICOS"
(Clase Internacional CO7c)



De acuerdo con la memoria de patente británica 1.224.723 se conocen ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos, que actúan sobre el metabolismo de los lípidos y de la colesteroína.

Objeto del invento son nuevos derivados de ácidos 4-fenoxifenoxialcancarboxílicos de la fórmula I



10 en la que

R_1 significa hidrógeno, metiltio, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, o conjuntamente con R_3 significa un puente $-CH=CH-CH=CH-$ o $-$ caso de que al menos uno de los sustituyentes R_2 hasta R_8 no signifique hidrógeno, o caso de que R_9 tenga al menos 2 átomos de carbono - significa cloro;

R_2 y R_3 significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro o alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono;

20 R_4 significa hidrógeno, cloro, alcoholo con 1 a 4 átomos

404953



de carbono, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, o R_3
y R_4 significan conjuntamente un puente - CH=CH-CH=CH-;

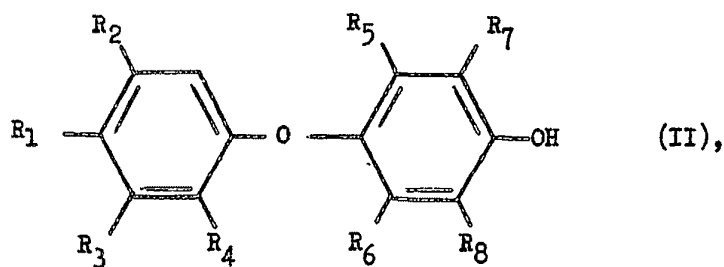
R_5 , R_6 y R_7 significan en cada caso, in-
dependientemente entre sí, hidrógeno o alcoholo con 1 a 4 áto-
5 mos de carbono;

R_8 significa hidrógeno, alcoholo con 1
a 4 átomos de carbono o alilo;

R_9 significa alcoholo con 1 a 10 átomos
de carbono, o fenilo; y

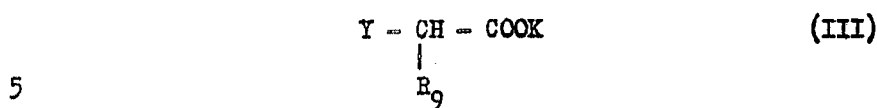
10 X significa hidrógeno, el catión de una
base orgánica o inorgánica fisiológicamente compatible o un
radical hidrocarbonado con 1 a 10 átomos de carbono.

Objeto del invento es además un proce-
dimiento para la preparación de derivados de ácidos 4-fenoxi-
15 -fenoxialcanocarboxílicos de la fórmula I, que está caracteri-
zado porque se hace reaccionar un 4-fenoxifenol de la fórmula
II





en la que R_1 hasta R_9 tienen los significados citados con relación a la fórmula I, con un derivado de ácido alfa-halógeno-graso de la fórmula III



en la que R_9 significa alcoholo con 1 a 10 átomos de carbono o fenilo y X significa hidrógeno, el catión de una base orgánica o inorgánica fisiológicamente compatible o un radical hidrocabenado con 1 a 10 átomos de carbono e Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, en presencia de

10 agentes que separan halogenuro de hidrógeno;

y eventualmente se saponifican en medio alcalino los ésteres de ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos obtenidos;

15 o se esterifican los ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos obtenidos;

o se transesterifica un éster de ácido 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílico de la fórmula I, en que R_1 hasta R_9 poseen los significados indicados con relación a la fórmula I y X significa un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de

20 carbono, por medio de un alcohol con 4 a 10 átomos de carbono.

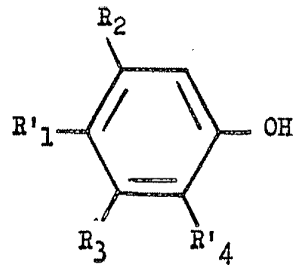
404953



Los 4-fenoxi-fenoles de la fórmula II, utilizados como sustancias de partida, se pueden obtener según al menos uno de los siguientes métodos:

a) Por reacción de un fenol de la fórmula general

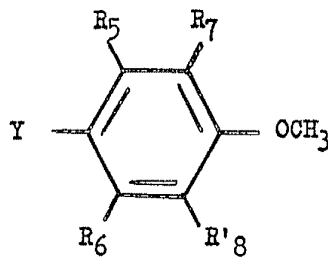
5 IV



(IV),

con un 4-halógeno-anisol sustituido de la fórmula V

10



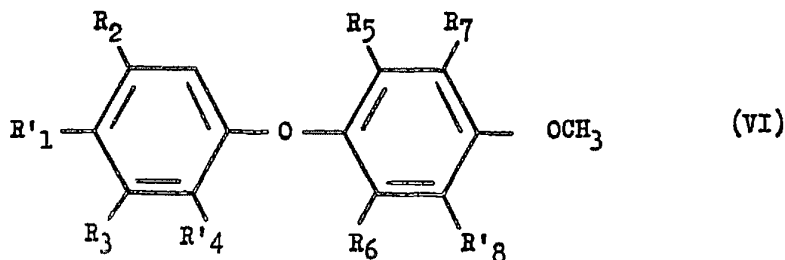
(V),

en presencia de un álcali y cobre, para formar un compuesto de la fórmula VI

9.6.72
FC

404953

17 JUL

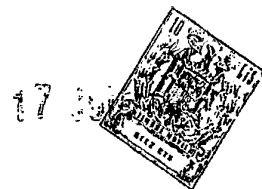


en que las fórmulas IV, V y VI R'_1 significa hidrógeno, ci-
 5 clohexilo, fenilo, metilciclohexilo o etilciclohexilo, o -caso
 de que al menos uno de los sustituyentes R_2 hasta R_8 no signi-
 fique hidrógeno, o caso de que R_2 tenga al menos 2 átomos de
 carbono - significa cloro;

R_2 y R_3 significan en cada caso, indepen-
 10 dientemente entre sí, hidrógeno, cloro o alcoholo con 1 a 4 áto-
 mos de carbono, R'_4 significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 4
 átomos de carbono, ciclopentilo, ciclohexilo, o en que R'_4
 juntamente con R_3 significa un puente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, R'_8 sig-
 nifica hidrógeno o alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono y R_2 ,
 15 R_3 , R_5 , R_6 y R_7 tienen los significados citados con relación
 a la fórmula I e Y significa un átomo de halógeno.

En esta reacción, a temperaturas entre
 180 y 190°C se forma en primer lugar, con separación de agua,
 el fenolato de metal alcalino, que luego reacciona con el com-

404953



puesto de la fórmula V con separación del halogenuro de metal alcalino insoluble en la masa fundida. Después de un tiempo de reacción de 3 a 4 horas se extrae la mezcla de reacción enfriada con cloruro de metileno, que no recoge las sales inorgánicas formadas.

5 Para la eliminación de porciones que no han reaccionado del fenol de la fórmula IV la solución en cloruro de metileno se extrae por agitación varias veces con lejía de sosa 2 N. Después de separarse por destilación el disolvente, el residuo es destilado en vacío. Los compuestos de la fórmula VI, obtenidos de este modo

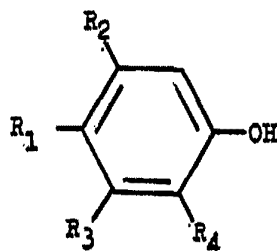
10 con un rendimiento de 50-60%, son sometidos a desalcoholación con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial para formar los correspondientes 4-fenoxi-fenoles.

Para la preparación de las sustancias de partida, en las cuales los sustituyentes R₁ hasta R₇ tienen los

15 significados indicados con relación a la fórmula I y R₈ significa bien sea hidrógeno bien sea alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, puede utilizarse el modo de procedimiento b).

b) Un fenol de la fórmula VII

20



(VII)

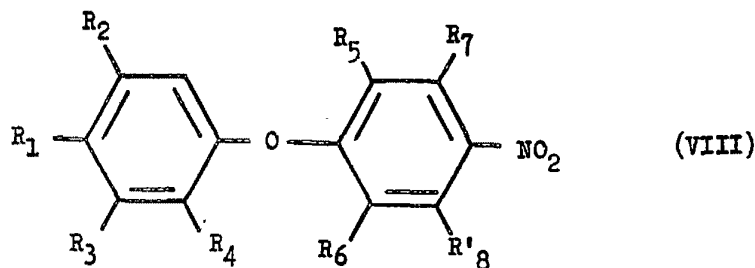
9.6.72
FC

404953

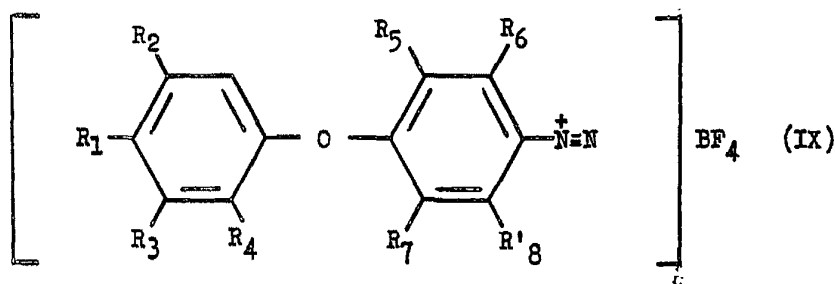


es hecho reaccionar en dimetilformamida con 4-nitroclorobenceno en presencia de carbonato de metal alcalino y cobre para formar el correspondiente fenoxinitrobenzeno sustituido de la fórmula VIII

5



Tras reducción con hidrógeno activado catalíticamente, la correspondiente anilina es sometida a diazotación con ácido nitroso y es hecha reaccionar con ácido fluobórico para formar la sal difícilmente soluble de la fórmula IX

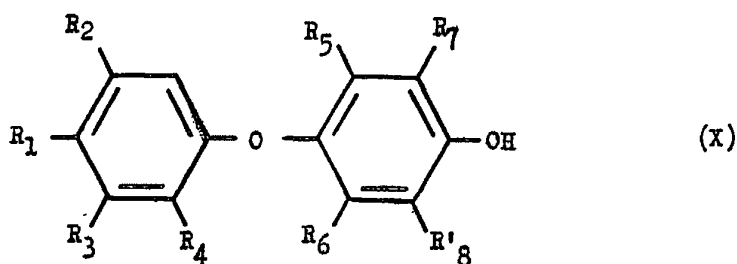


9.6.72
FC



Esta sal es hecha reaccionar en anhídrido de ácido acético hirviendo para formar el correspondiente acetoxifenol, y después de separar el grupo acetilo con un álcali es transformado en el fenol libre de la fórmula X.

5



Las sustancias de partida, que en calidad de sustituyente R_8 llevan el grupo alilo, son preparadas de acuerdo con el modo de procedimiento c).

c) Un fenoxifenol de la fórmula X, en donde R'_8 representa hidrógeno es hecho reaccionar en primer lugar con bromuro de alilo en presencia de carbonato de potasio para formar el correspondiente aliléster. Después de transposición según Claisen a: 190-200°C, se obtiene un alilfenol sustituido en posición orto, que por reducción puede transformarse en n-propilfenol.

La reacción de un fenoxifenol de la fórmula II, obtenido de este modo, con un éster de ácido alfa-halógeno-graso de la fórmula III se realiza ventajosamente en un disolvente

404953



Si se hace reaccionar un fenoxifenol de la fórmula II con un ácido alfa-halógeno-graso de la fórmula III o con una de las sales de éste, se trabaja convenientemente en solución acuosa, fuertemente alcalina, utilizándose por ejemplo lejía de potasa, lejía de sosa o hidróxido de calcio. Convenientemente se añade en este caso el ácido alfa-halógeno-graso a la solución alcalina del fenoxifenol. De este modo precipitan las correspondientes sales del ácido 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílico juntamente con la correspondiente sal de ácido halohídrico. Después de añadirse un ácido mineral diluido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico se separa - preferiblemente al calentar a 50 - 90°C - el ácido 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílico libre la mayor parte de las veces en forma oleosa, mientras que la sal de ácido halohídrico pasa a disolución. Al enfriar se separa por cristalización el ácido 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílico y puede ser purificado mediante recristalización en agua o en disolventes acuosos, por ejemplo en ácido acético diluido.

Los ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos libres de la fórmula I pueden ser esterificados de manera usual en caso deseado. Convenientemente, se trabaja en presencia de cantidades catalíticas de un ácido, tal como ácido sulfúrico, ácido toluensulfónico o ácido clorhídrico. Para la esterificación entran en consideración por ejemplo los siguientes alcoholes; alcoholes alifáticos de cadena recta o ramificada con has-

404953



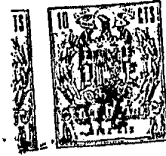
ta 10 átomos de carbono, especialmente los alcoholes metílico,
etilico, propílico o isopropílico, alcoholes cicloalifáticos ta-
les como ciclohexanol o ciclopentanol, alcoholes aralifáticos,
tales como alcohol bencílico o alcohol feniletílico, pudiendo
5 estar el anillo fenílico sustituido también con radicales alco-
xi, o alcoholes terpénicos tales como borneol, fenchól o terpi-
neol.

Para la esterificación se pueden hacer
reaccionar también los cloruros de ácido fácilmente accesibles
10 de los ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos con los alcoho-
les citados, siendo preparados los cloruros de ácido por ejem-
plo mediante reacción de los ácidos con cloruro de tionilo.

Además, se pueden obtener ésteres de
alcoholes superiores de ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxíli-
15 cos mediante transesterificación de ésteres alcohólicos in-
feriores. En este caso se trabaja ventajosamente con un exceso
del deseado alcohol de elevado punto de ebullición y se separa
por destilación de modo continuo el alcohol inferior que se
libera.

20 Los derivados de ácidos 4-fenoxi-feno-
xialcancarboxílicos de acuerdo con el invento pueden ser uti-
lizados como medicamentos tanto en forma de los ácidos libres
como también en forma de sus ésteres o sus sales con bases fi-
siológicamente compatibles. En este caso entran en considera-
25 ción en calidad de sales, especialmente, las de sodio, potasio,

404953



amonio, o de la etanolamina, etiléndiamina, dietilamina, dime-
tilamina, piperidina o morfolina. En calidad de componentes
de éster se prefieren alcoholes de cadena recta o ramificada
con 1 a 4 átomos de carbono, alcohol ciclopentílico, ciclohe-
5 xílico o bencílico.

Los derivados de ácidos 4-fenoxi-fe-
noxicancarboxílicos tienen un efecto muy intenso sobre el
metabolismo de los lípidos y de la colesteroína.

La disminución de elevados índices
10 de lípidos en el suero sanguíneo es de gran importancia para
la profilaxia y la terapia de enfermedades de tipo arterioes-
clerótico. Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pue-
den ser utilizados en preparados farmacéuticos, en mezcla con
excipientes y sustancias auxiliares usuales, para la disminu-
15 ción de los índices de lípidos en el suero; para ello se pre-
fiere un modo de administración por vía oral.

El efecto de los compuestos de acuer-
do con el invento se ensayó del siguiente modo. De grupos ca-
da uno de 10 ratas se tomó sangre antes del tratamiento y se
20 determinó en el suero el contenido total de colesteroína
de acuerdo con el método de Richterich y Lauber; además
de ello se determinaron los triglicéridos de acuerdo con
el método enzimático de Kreutz y Eggstein. A continuación,
los animales recibieron mediante una sonda de garganta, una
25 vez por día, los compuestos de acuerdo con el invento, indi-

404953



cados en la tabla siguiente, en las dosis que se indican.
Después de 8 administraciones y 24 horas después de la última administración se tomó de nuevo sangre de los animales y se determinaron en el suero la coles-
5 terina así como también los triglicéridos. En la siguiente tabla, las variaciones porcentuales de los índices de coles-
terina y de los índices de tri-
glicéridos se refieren en un caso al valor medio del grupo
colectivo antes del tratamiento. Este valor se encuentra de-
lante de la barra inclinada. En el otro caso los valores de
10 después del tratamiento están referidos a los valores obteni-
dos en el mismo tiempo con los animales testigo no tratados;
estos datos se encuentran detrás de la barra inclinada. El
grupo colectivo testigo también abarcaba 10 ratas. El corres-
pondiente valor de referencia sin tratamiento alguno fue hecho
15 igual a 100%.

Se muestra que los compuestos de acuerdo con el invento producen una considerable disminución tanto de los índices de coles-
terina como también de los índices
de triglicéridos en el suero sanguíneo.

404953

17



Tabla

8 administraciones orales de

Compuesto

Ejemplo de 30 mg/kg/día 10 mg/kg/día

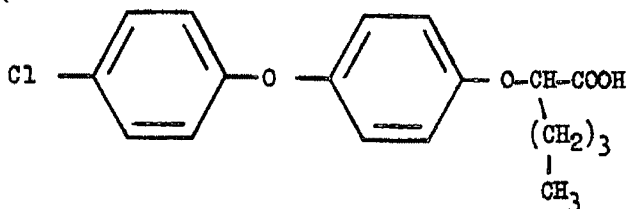
preparación	% de disminución de colesteroína	% de disminución de triglicéridos	% de dismi nución de co lesterina	% de dis minución de tri- glicéri dos
Nº 2	-42/-29	-43/-32		
Nº 3	-45/-36	-43/-35	-24/-29	-14/
Nº 5	-24/-8	-25/-17	-18/	-21/
Nº 8	-25/	-25/	-35/	-10/
Nº 10	-15/	-44/	-16/-7	-33/
Nº 13		-50/-55	-28/-18	-37/-38
Nº 16	-18/-25	-33/-15	-7/-25	-43/-27
Nº 17	-29/-13	-30/-20	-21/-15	-41/-23
Nº 24	-6/-15	-20/-15	-19/-8	-26/-26
Nº 33	-12/-17	-51/-14	-13/-9	-43/-8

404953



Ejemplos de preparación.

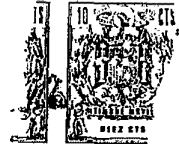
1) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-caproico



a) Una solución de 64 g de 4-(4-cloro-fenoxi)-fenol y 80 g de éster etílico de ácido alfa-bromocapròico en 100 ml de butanona es calentada a ebullición bajo agitación durante 10 horas con 100 g de carbonato de potasio. Después de la separación por filtración de sales inorgánicas, el filtrado es concentrado por evaporación hasta sequedad, el éster formado es recogido en cloruro de metileno y, después de extraer varias veces por agitación con agua, es aislado por evaporación del disolvente orgánico. Es purificado mediante destilación en vacio. Se obtienen 52 g de éster etílico de ácido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-caproico, que bajo 3 mm de Hg hierve a 223-225°C.

b) 52 g del éster obtenido son calentados a ebullición bajo re-

404953



flujo durante 2 horas sobre baño de vapor con 300 ml de metanol y 30 ml de lejía de sosa al 45%. El disolvente en exceso es eliminado en vacío y la sal sódica remanente del ácido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-caproico es disuelta en agua. Después de acidificación con ácido clorhídrico concentrado se separa primero el ácido en forma oleosa y después de esto cristaliza. Puede ser 5
recristalizado en ácido acético al 80%. Se obtienen 35 g de ácido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-caproico de punto de fusión 94°C (corregido).

10 De manera análoga se preparan los siguientes compuestos, haciéndose reaccionar cantidades equivalentes de fenol y de éster de ácido alfa-halógeno-graso, (Todos los puntos de fusión están corregidos).

- 2) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxicaprílico p. de f. =
15 70°C.
- 3) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-cáprico, p. de f. =
66°C.
- 4) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-laúrico, p. de f. =
64°C.
- 20 5) Acido 4-(4-cloro-2-ciclohexilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,
sal de bencilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
145°C.
- 6) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-2-propilfenoxi-propiónico, sal
de dicitclohexilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
25 156°C.

404953

17



- 7) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-2-ailfenoxi-propiónico, sal
de dicitohexilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
173°C.
- 8) Acido 4-(4-cloro-2-ciclopentil-fenoxi)-alfa-fenoxi-propióni-
5 co, sal de bencilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
138°C.
- 9) Acido 4-(4-(4-metilciclohexil)-fenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,
sal de dicitohexilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
112°C.
- 10) 10) Acido 4-(2-(4-metilciclohexil)-fenoxi)-alfa-fenoxi-propióni-
co, sal de ciclohexilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
148°C.
- 11) Acido 4-(2-ter.butil-5-metil-fenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,
p. de f. = 78°C.
- 15) 12) Acido 4-(4-ter.butil-2-metil-fenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,
p. de f. = 118°C.
- 13) Acido 4-(2-ciclohexil-5-metilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,
sal de bencilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
146°C.
- 20) 14) Acido 4-(2-ciclohexilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico, sal de
bencilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
144°C.
- 15) Acido 4-(4-ciclohexil-fenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico, p. de
f. = 126°C.
- 25) 16) Acido 4-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,

404953

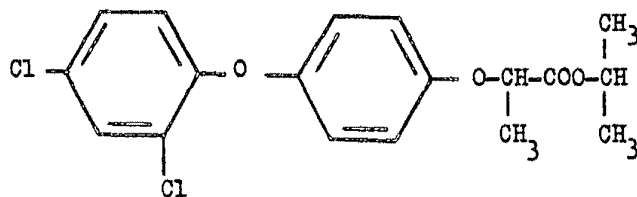


- p. de f. = 92°C.
- 17) Acido 4-(2,4-diclorofenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,
p. de f. = 112°C.
- 18) Acido 4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-alfa-2,6-dimetilfenoxi-
5 propiónico p. de f. = 48°C.
- 19) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-2,6-dimetilfenoxi-propiónico,
p. de f. = 120°C.
- 20) Acido 4-(4-metilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico p. de f. =
91°C.
- 10 21) Acido 4-(3-metilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico p. de f. =
79°C.
- 22) Acido 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico,
p. de f. = 129°C.
- 23) Acido 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-alfa-2,6-dimetilfenoxi-pro-
15 piónico, sal de bencilamina (el ácido es oleoso) p. de f. =
136°C.
- 24) Acido 4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-alfa-3,5-dimetilfenoxi-
-propiónico p. de f. = 160°C.
- 25) Acido 4-(4-fenilfenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico p. de f. =
20 138°C.
- 26) Acido 4-(3,4-diclorofenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico
p. de f. = 119°C.
- 27) Acido 4-(2-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico p. de f. =
106°C.

404953



- 28) Acido 4-(1-naftiloxi)-alfa-fenoxi-propiónico p. de f. =
146°C.
- 29) Acido 4-(2-naftiloxi)-alfa-fenoxi-propiónico, p. de f. =
138°C.
- 5 30) Acido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-fenoxi-fenilacético p. de f. =
136°C.
- 31) Acido 4-(4-fenil-fenoxi)-alfa-fenoxi-fenilacético p. de f. =
156°C.
- 32) Acido 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-alfa-fenoxi-fenilacético
10 p. de f. = 114°C.
- 33) Acido 4-(2,4-diclorofenoxi)-alfa-fenoxi-fenilacético
p. de f. = 122°C.
- 34) Acido 4-(3,5-dicloro-fenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico
p. de f. = 131°C.
- 15 35) Ester isopropílico de ácido 4-(2', 4'-diclorofenoxi)-alfa-
-fenoxi-propiónico.
-



404953

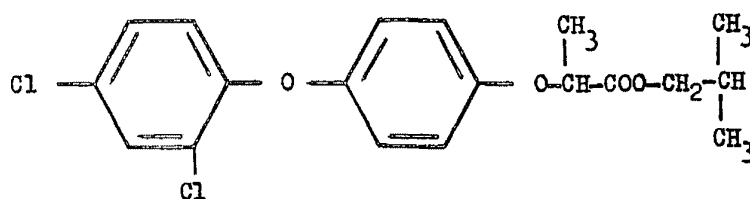


55 g de ácido 4-(2', 4'-diclorofenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico son suspendidos en 500 ml de isopropanol. Bajo agitación se introduce cloruro de hidrógeno. De este modo, la temperatura sube a aproximadamente 50°C. Introduciendo más cantidad de cloruro de hidrógeno se pone en ebullición bajo reflujo durante 5 horas y a continuación se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche. Después de separar por destilación el alcohol en exceso, la solución es vertida sobre agua y a continuación es extraída con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno es lavado con solución diluida de bicarbonato y luego dos veces con agua, y es secado sobre sulfato de sodio. Después de filtración, la solución es concentrada y a continuación es destilada en elevado vacío. Se obtienen 34 g de éster isopropílico de ácido 4-(2', 4'-diclorofenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico, que bajo 0,04 mm de Hg hierve a 182-185°C.

36).

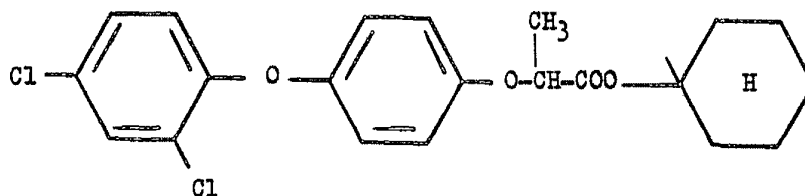
Análogamente al Ejemplo 35 se obtiene el éster isobutílico de ácido 4-(2', 4'-diclorofenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico

404953



P. de eb. 0,12 mm : 180 - 185°C.

- 5 37) Ester ciclohexílico de ácido alfa-4-(2', 4'-diclorofenoxi)-
-fenoxi-propiónico.
-



- 10 50 g de éster etílico de ácido alfa-4-(2',
4'-diclorofenoxi)-fenoxi-propiónico, 1 g de ácido para-toluensul-
fónico y 250 ml de ciclohexanol son calentados moderadamente a
ebullición. De este modo se separa por destilación el alcohol
etílico formado. Después de 3 horas se recoge con 400 ml de
15 cloruro de metileno, se extrae por agitación una vez con solu-

9.6.72
FC



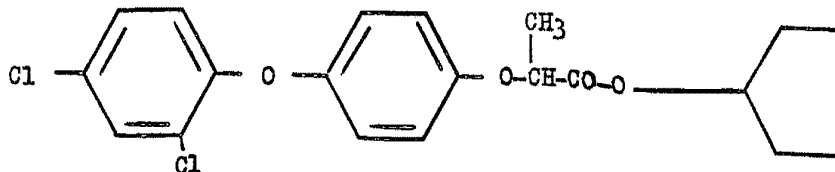
ción de amoníaco 2 N y varias veces con agua. Después de eva-
 porar la fase orgánica, el residuo es destilado en vacío. Se
 obtienen 50 g de éster ciclohexílico de ácido alfa-4-(2', 4'-
 dicloro-fenoxi)-fenoxi-propiónico que hierve bajo 1 mm de Hg
 5 a 236-240°C.

Análogamente al Ejemplo 37 se obtiene el
 38) Ester 4-metilciclohexílico de ácido alfa-4-(2', 4'-dicloro-
fenoxi)-fenoxi-propiónico



P. de eb. = 245 - 250°C.
 1 mm
 y el

39) Ester ciclopentílico de ácido alfa-4-(2', 4'-diclorofeno-
 15 xi)-fenoxi-propiónico



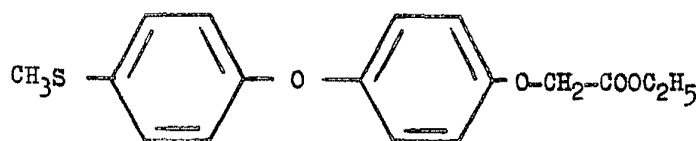
404953



P. de eb. = 220-230°C.

1 mm

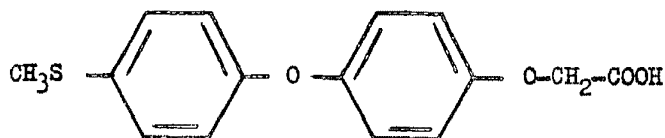
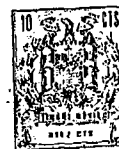
40) Ester etílico de ácido 4-(4-metilmercapto-fenoxi)-fenoxi-
acético



5 a) Bajo agitación, se disuelven 30 g de
4-(4-metilmercaptofenoxi)-fenol en 350 ml de metiletilcetona.
Después de añadirse 18 g de carbonato de potasio y 16 g de
éster etílico de ácido cloroacético se calienta durante 8
horas a ebullición. A continuación se filtra con succión
10 de componentes inorgánicos. Después de evaporación del di-
solvente orgánico, se disuelve el residuo en 300 ml de cloru-
ro de metileno y se extrae por agitación varias veces con
agua. La fase orgánica es evaporada y el residuo es destila-
do en vacío. Se obtienen 25 g de éster etílico de ácido 4-(4-
15 -metilmercapto-fenoxi)-fenoxi-acético que bajo 3-4 mm de Hg
hierve a 215-230°C.

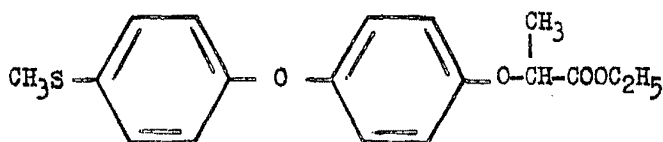
Acido 4-(4-metilmercapto-fenoxi)-fenoxi-acético

404953



b) Los 25 g del éster arriba citado son disueltos en 250 ml de metanol y después de añadirse 25 ml de lejía de soda al 45% son calentados a ebullición bajo reflujo. De este modo se separa una sal sódica difícilmente soluble. Después de 3 horas, la reacción está terminada. A continuación se acidifica con ácido clorhídrico 2 N. El ácido precipitado se filtra con succión y se recristaliza en acetato de etilo y ciclohexano. Tiene un punto de fusión de 125°C. Rendimiento: 12 g.

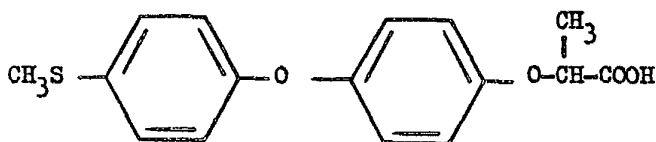
10 41) Ester etílico de ácido alfa-4-(4-metilmercapto-fenoxi)-fenoxi-propiónico



404953



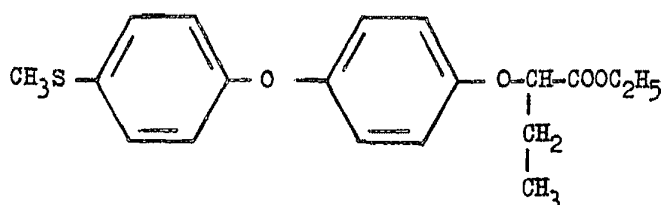
- a) Del mismo modo que se describe en 40 a) se hacen reaccionar 35 g de 4-(4-metilmercapto-fenoxi)-fenol, 21 g de carbonato de potasio, 30 g de éster etílico de ácido alfa-bromopropiónico en 500 ml de butanol. Después del tratamiento se obtienen :
- 5 30 g del compuesto arriba citado, p. de eb. = 220-230°C.
 3-4 mm
Acido alfa-4-(4-metilmercaptofenoxi)-fenoxi-propiónico



- b) Del mismo modo que se describe en 40 b), se saponifican los 30 g del éster precedentemente obtenido. Después del tratamiento se obtiene el ácido arriba citado, que fue recristalizado en benceno/ciclohexano. Tiene un punto de fusión de 142°C, rendimiento: 23 g.

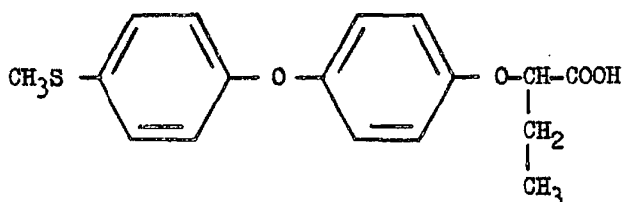
- 42) Ester etílico de ácido alfa-4-(4-metilmercaptofenoxi)-feno-
 15 xi-butírico

404953



- a) Del mismo modo que se describe en 40a), se hacen reaccionar 39 g de 4-(4-metilmercaptofenoxi)-fenol, 24 g de carbonato de potasio, 33 g de éster etílico de ácido alfa-bromobutírico y 500 ml de butanol. Después del tratamiento se obtienen 38 g del éster arriba citado. P. de eb. 220-235°C. 3-4 mm

10 b) Acido alfa-4-(4-metilmercaptofenoxi)-fenoxi-butírico



- Del mismo modo que se describe en 40 b), se saponifican los 39 g del éster precedentemente obtenido. Después del tratamiento, el ácido resulta primero en forma oleosa. Puede ser recristalizado en ciclohexano. Tiene un punto de fusión de 80°C, rendimiento: 14,5 g.

404953



Preparación de las sustancias de partida de acuerdo con el modo de procedimiento a)

1) 4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilanol.

Una mezcla de 94 g de 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 129 g
5 de 4-bromo-2,6-dimetil-anisol, 40 g de hidróxido de potasio y 5
g de polvo de cobre es calentada lentamente a 180-190°C. De este
modo se forma en primer lugar el correspondiente fenolato de po-
tasio, siendo separada por destilación el agua formada con un po-
co de 4-bromo-2,6-dimetilanol. A aproximadamente 200-220°C se
10 inicia la ulterior reacción para formar fenoxianisol. Después
de aproximadamente 4-5 horas está terminada la reacción. La ma-
sa enfriada es extraída hasta agotamiento con un disolvente no
miscible con agua tal como cloruro de metileno. El producto fil-
trado de sales inorgánicas formadas es extraído a continuación
15 por agitación varias veces con lejía de sosa 2 N y agua. Des-
pués de evaporación del cloruro de metileno se obtiene un pro-
ducto bruto, que todavía está impurificado por 4-bromo-2,6-di-
metilanol. Después de la destilación se obtienen 86 g de 4-(4-
-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilanol, que bajo 3 mm de
20 Hg hierve a 186°C.

4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenol

A una solución de 125 ml de ácido bromhídrico al
48% y 300 ml de ácido acético glacial se añaden 40 g de 4-(4-
-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilanol. Seguidamente se
25 calienta la mezcla durante 2 horas en el refrigerador de reflu-

404953



jo. Después de concentrar bajo presión reducida se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloruro de metileno. Después de extraer varias veces por agitación con agua el extracto orgánico, se concentra dicho extracto y se destila el residuo bajo presión fuertemente reducida. Se obtienen 39 g de 4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenol, que bajo 2-3 mm de Hg hierve a 186-190°C.

- 2) 4-(4-clorofenoxi)-anisol p. de eb. = 163 -
4
167°C.
- 10 4-(4-clorofenoxi)-fenol p. de eb. = 174 - 176°C.
- 3) 4-(4-metilfenoxi)-anisol p. de eb. ³ = 157°C
- 4-(4-metilfenoxi)-fenol p. de eb. ³⁻⁴ = 175-180°C
- 4) 4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilanisol ³⁻⁴
p. de eb. = 186°C.
- 15 4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenol ³⁻⁴
p. de eb. = 186-189°C
- 5) 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2,6-dimetilanisol ²⁻³
p. de eb. = 178-180°C
- 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2,6-dimetilfenol ³⁻⁴
- 20 p. de eb = 192-195°C
- 6) 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-anisol ³⁻⁴
p. de eb. = 167-170°C
- 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-fenol ²⁻³
p. de eb. = 185-187°C
²⁻³

9.6.72
FC

404953

17 11



- 7) 4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-3,5-dimetilanisol
p. de eb. $_{2-3}$ = 180-185°C
4-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-3,5-dimetilfenol
p. de eb. $_{2-3}$ = 186-190°C
- 5 8) 4-(4-fenilfenoxi)-anisol p. de f. = 71°C
4-(4-fenilfenoxi)-fenol p. de f. = 100°C
- 9) 4-(3,4-diclorofenoxi)-anisol p. de eb. $_{2-3}$ = 177°C
4-(3,4-diclorofenoxi)-fenol p. de eb. $_{2-3}$ = 187-190°C
- 10) 4-(1-naftoxi)-anisol p. de eb. $_{2-3}$ = 196-200°C
10 4-(1-naftoxi)-fenol p. de eb. $_{2-3}$ = 210-212°C
- 11) 4-(2-naftoxi)-anisol p. de eb. $_{2-3}$ = 200-205°C
4-(2-naftoxi)-fenol p. de eb. $_{4-5}$ = 217-222°C
- 12) 4-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-anisol p. de eb. $_{2-3}$ = 162°C
4-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-fenol p. de eb. $_{2-3}$ = 170-171°C
- 15 13) 4-(4-ciclohexilfenoxi)-anisol p. de eb. $_3$ = 204-208°C
4-(4-ciclohexilfenoxi)-fenol p. de eb. $_3$ = 215-217°C
- 14) 4-(2-ciclohexilfenoxi)-anisol p. de eb. $_3$ = 187-190°C
4-(2-ciclohexilfenoxi)-fenol p. de eb. $_3$ = 200-205°C
- 15) 4-(2-ciclohexil-5-metilfenoxi)-anisol
20 p. de eb. $_3$ = 185-190°C
4-(2-ciclohexil-5-metilfenoxi)-fenil p. de eb. $_3$ = 210-215°C
- 16) 4-(2-(4-metilciclohexil)-fenoxi)-anisol
p. de eb. $_3$ = 192-195°C
4-(2-(4-metilciclohexil)-fenoxi)-fenol
25 p. de eb. $_{2-3}$ = 205-210°C

404953



- 17) 4-(3,5-diclorofenoxi)-anisol p. de eb. $3-4 = 170-190^{\circ}\text{C}$
4-(3,5-diclorofenoxi)-fenol p. de eb. $3 = 192-195^{\circ}\text{C}$

Preparación de las sustancias de partida de acuerdo con el modo de procedimiento b) :

5 1) 4-(2,4-diclorofenoxi)-fenol

Se disuelven, bajo agitación, en 100 ml de dimetilformamida, 163 g de 2,4-diclorofenol y 180 g de 4-clorobenceno. Después de añadirse 140 g de carbonato de potasio y 14 g de polvo de cobre, la mezcla de reacción es calentada a ebullición durante 4 horas en el refrigerador de reflujo. Después del enfriamiento se separa por filtración la solución de reacción de sales inorgánicas. La dimetilformamida en exceso es separada por destilación bajo presión reducida. El residuo es mezclado con metanol. De este modo se separan por cristalización 235 g de 4-(2,4-diclorofenoxi)-nitrobenzoceno de punto de fusión 74°C , (corregido).

Los 235 g del compuesto arriba citado se disuelven en 2,5 litros de una mezcla de iguales volúmenes de tetrahydrofurano y de metanol. Después de añadirse níquel Raney se agita la solución bajo hidrógeno. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno la solución se separa por filtración del catalizador. Al concentrar se separan 210 g de 4-(2,4-diclorofenoxi)-anilina de punto de fusión 60°C (corregido).

25 Bajo calentamiento y agitación se disuelven

404953



100 g de 4-(2,4-diclorofenoxi)-anilina en 300 ml de ácido acético
glacial. Se enfría a 55°C y se añaden gota a gota 350 ml de
ácido clorhídrico 2 N. De este modo se separa el clorhidrato de
la anilina en forma finamente dividida. Añadiendo gota a gota
5 300 ml de solución 2 N de nitrito de sodio se diazota luego. Des-
pués de esto se añaden, bajo agitación adicional, de una sola vez,
100 ml de ácido fluobórico al 38%. Se separa el fluoborato de
diazonio, que es separado por filtración y lavado con agua. Se
obtienen 31,5 g de fluoborato de 4-(2,4-diclorofenoxi)-fenoldia-
10 zonio de punto de fusión 200°C (corregido; con descomposición).

Bajo agitación y calentamiento se incor-
poran lentamente, a aproximadamente 100-110°C, 135,5 g de fluo-
borato de 4-(2,4-diclorofenoxi)-fenoldiazonio en 100 ml de anhí-
drido de ácido acético. Bajo vigoroso desprendimiento de nitró-
15 geno se forma el acetoxifenol. Después de aproximadamente 3 ho-
ras está terminada la reacción. El anhídrido acético en exceso
se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo es
disuelto en 400 ml de metanol y después de añadirse 100 ml de
lejía de sosa al 45% se calienta durante 2 horas en el refri-
20 gerador de reflujo. Después de evaporación del metanol, se aci-
difica el residuo con ácido clorhídrico concentrado y se extrae
con cloruro de metileno. El extracto es lavado varias veces con
agua y es concentrado hasta sequedad bajo presión reducida. Des-
pués de destilación bajo presión fuertemente reducida se obtienen
25 66 g de 4-(2,4-diclorofenoxi)-fenol de punto de fusión 82°C

404953



(corregido); p. de eb. $_4 = 200-204^{\circ}\text{C}$.

De acuerdo con un procedimiento análogo se obtienen los siguientes fenoles:

- 2) 4-(2-clorofenoxi)-fenol p. de eb. $_{2-3} = 172-175^{\circ}\text{C}$
- 5 3) 4-(4-cloro-2-ciclopentilfenoxi)-fenol p. de eb. $_{4-5} = 216-225^{\circ}\text{C}$
- 4) 4-(4-cloro-2-ciclohexilfenoxi)-fenol p. de eb. $_3 = 222-223^{\circ}\text{C}$
- 5) 4-(4-metiltiofenoxi)-fenol p. de eb. $_{4-5} = 210-220^{\circ}\text{C}$

Preparación de las sustancias de partida de acuerdo con el modo de procedimiento c):

10 4-(4-clorofenoxi)-2-alilfenol

42 g de 4-(4-clorofenoxi)-fenol y 48 g de bromuro de alilo son calentados a ebullición en el refrigerador de reflujo bajo agitación durante 4 horas, con adición de 50 g de carbonato de potasio en 500 ml de butanol. Después de esto la solución de reacción se separa por filtración de sales inorgánicas, se evapora el disolvente y se destila el residuo bajo presión fuertemente reducida. Se obtienen 50 g de 4-(4-clorofenoxi)-fenilaliléter de p. de eb. $_{2-3} = 173-175^{\circ}\text{C}$.

50 g del aliléter precedentemente citado son calentados bajo agitación a $220-230^{\circ}\text{C}$. De este modo se efectúa la transposición según Claisen. La destilación bajo presión fuertemente reducida proporciona 29 g de 4-(4-clorofenoxi)-2-alilfenol de p. de eb. $_2 = 182-185^{\circ}\text{C}$.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 23 de Julio de 1.971,

9.6.72
FC

404953



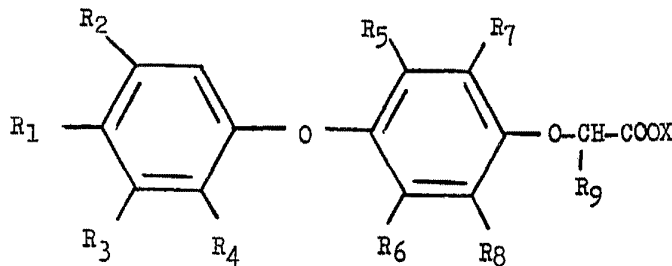
bajo el número P 21 36 828.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos 4-fenoxi-fenoxialcanocarboxílicos de la fórmula I

10



Rey

28.4.73
FC

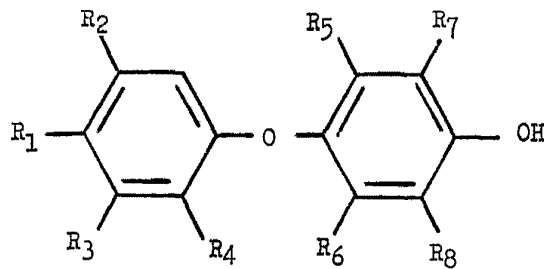
404953



en la que R₁ significa hidrógeno, metiltio, ciclopentilo, ciclohe-
 xilo, fenilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, o conjuntamente
 con R₃ un puente -CH = CH-CH-CH- o - caso de que al menos uno de
 los sustituyentes R₂ a R₃ no signifique hidrógeno o caso de que
 5 R₃ tenga al menos 2 átomos de carbono - significa cloro; R₂ y R₃
 significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno,
 cloro o alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; R₄ significa hidró-
 geno, cloro, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, ciclopentilo,
 ciclohexilo, metilciclohexilo, o en que R₃ y R₄ significan conjun-
 10 tamente un puente -CH=CH-CH=CH-; R₅, R₆ y R₇ significan en cada
 caso, independientemente entre sí, hidrógeno o alcoholo con 1 a
 4 átomos de carbono; R₈ significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 4
 átomos de carbono o alilo; R₉ significa alcoholo con 1 a 10 átomos
 de carbono, o fenilo; y X significa hidrógeno, el catión de una
 15 base orgánica o inorgánica fisiológicamente compatible o un radi-
 cal hidrocarbonado con 1 a 10 átomos de carbono, caracterizado
 porque se hace reaccionar un 4-fenoxifenol de la fórmula II

De

20



28.4.73
FC

404953



en la que R_1 hasta R_8 tienen los significados citados con relación a la fórmula I, con un derivado de ácido alfa-halógeno-graso de la fórmula III



en la que R_9 significa alcoholo con 1 a 10 átomos de carbono o fenilo y X significa hidrógeno, el catión de una base orgánica o inorgánica fisiológicamente compatible, o un radical hidrocarbonado con 1 a 10 átomos de carbono, e Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, en presencia de agentes que separan halogenuro de hidrógeno, y eventualmente se saponifican en medio alcalino los ésteres de ácidos 4-fenoxi-
10 -fenoxialcanxarboxílicos obtenidos, o se esterifican los ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos obtenidos, o se transesterifica un éster de ácido 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílico de la
15 fórmula I, en que R_1 hasta R_9 poseen los significados indicados con relación a la fórmula I y X significa un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, con un alcohol con 4 a 10 átomos de carbono.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara ácido 4-(2,4-diclorofenoxi)-alfa-fenoxi-propiónico.

404953



3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se prepara ácido 4-(4-fenilfenoxi)-alfa-
-fenoxi-propiónico.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se prepara ácido 4-(4-clorofenoxi)-alfa-
-fenoxi-fenilacético.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se prepara ácido 4-(4-fenilfenoxi)-alfa-
-fenoxi-fenilacético.

10 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se prepara ácido 4-(2,4-diclorofenoxi)-
-alfa-fenoxi-fenilacético.

7ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE ACIDOS 4-FENOXI-FENOXIALCAN CARBOXILICOS.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, y para los fines que se han especificado.

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

- 8 MAYO 1973

Madrid,

P.A.

20

20
7

Alberto de Elzaburu
Por Poder

28.4.73
FC