

433329

Clas. 07C//A61A

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE

PATENTE DE INVENCION

EN

ESPAÑA

por veinte años

a favor de SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en ZOFINGEN (Suiza)

de nacionalidad Suiza

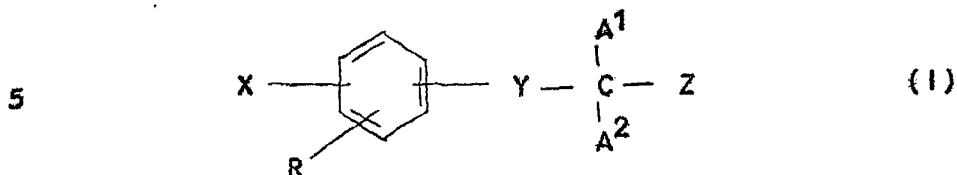
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HIPO
COLESTERINEMICOS"

de la que es inventor, Dr. Kurt Thiele, Dr. Quazi Ahmed, Dr.
André Demolis, Dr. Georg Mixich, Dr. Rudolf Adrian y
Dr. Ulrich Jahn.

Se reivindica prioridad de las Patentes suizas nº 18144/73
(27.12.1973), nº 18145/73 (27.12.1973), nº 4355/74 (28.
3.1974), nº 13302/74 (3.10.1974), nº 15229/74 (18.11.
1974) y nº 15330/74 (18.11.1974).

BAD ORIGINAL

La invención se refiere a nuevos compuestos hipocoles
terinémicos de la siguiente fórmula general



en la que:

10 R es hidrógeno, halógeno (principalmente cloro o bromo y preferentemente cloro), el grupo hidroxilo o un grupo alquilo o alcoxi de bajo grado molecular (preferentemente los grupos metilo o metoxi),

15 X es hidrógeno o un grupo bencilo, benciloxi o bencilmercapto (sustituido eventualmente en el anillo por uno de los grupos que se mencionan para R),

Y es un átomo de oxígeno o de azufre,

20 Z es un grupo carboxi eventualmente transformado en su caracter funcional (especialmente un grupo alcóxicarbonilo, un grupo aminoalcóxicarbonilo terciario, o un grupo carbomáilo) o un resto hidrocarburo olefínico no saturado, como los representados por ejemplo por los grupos vinil y

25 A¹ y A² pueden ser iguales o diferentes, y significar átomos de hidrógeno o grupos alquilo de bajo grado molecular, preferentemente hasta con 4 átomos C,

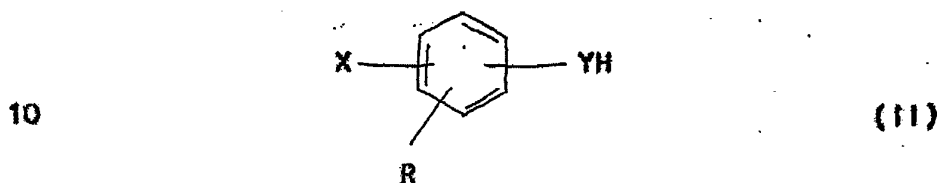
30 e igualmente sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos

fisiológicamente tolerables, sus bases y/o (en el caso de diferentes sustituyentes A¹ y A²) sus isómeros ópticos.

La invención contempla además un procedimiento para la obtención de compuestos de acuerdo con la fórmula I,

5 la cual se caracteriza, porque

(a) se hace reaccionar un fenol o un tiofenol de la fórmula general



o un fenolato o tiofenolato de metal alcalino o alcalino férreo apropiado, con un compuesto de la fórmula



en la que "Hal" significa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o

20 (b) se hace reaccionar un fenol o tiofenol de la fórmula II en presencia de un derivado al menos trihalogenado del metano (como, por ejemplo, el cloroformo, acetocloroformo, cloroaldrato o tetracloruro de carbono) y en presencia de una base enérgica (como, por ejemplo, el hidróxido de sodio o de potasio) con una acetona de la fórmula

25 A¹ - CO - A².

y en casos determinados, se transesterifica con alcohol o se amida con amoníaco o una amina, un grupo carboxi -

30 de un grupo reactivo, por ejemplo previa transformación

en un cloruro ácido mediante cloruro de tionilo) eventual-
mente existente en el producto obtenido (o liberado median-
te la hidrólisis alcalina de un grupo alcóxicarbonilo de
bajo grado molecular), o bien transformando en el produc-
5 to deseado, un grupo alcóxicarbonilo de bajo grado mole-
cular (es decir, un grupo -COO- alquilo) eventualmente -
presente en el producto obtenido, mediante transesterifi-
cación (intercambio de ésteres) con un éster apropiado o
a través de la aminólisis con amoníaco o una amina.

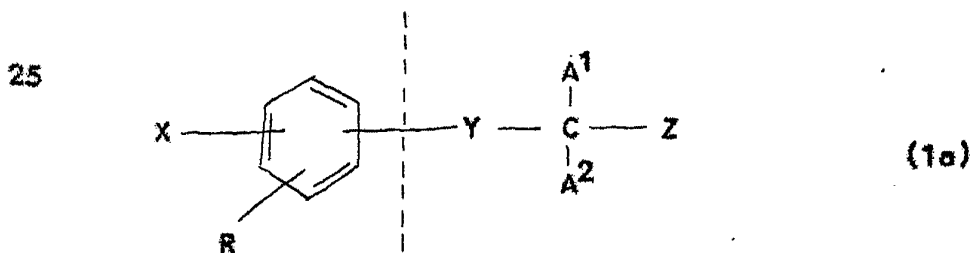
10 La puesta en práctica del procedimiento, puede enton-
ces realizarse por ejemplo de manera, que se condense el
4-(4' -clorobencil)-fenol, a la manera convencional, con
el éster etílico del 2-bromo-2metil-ácido butírico, trans-
formando el producto de la condensación mediante desdoble-
15 miento hidrolítico del grupo etílico en el 2-[4-(4'-cloro-
bencil)-fenoxi]-2-metil-ácido butírico, y transformando
éste mediante cloruro de tionilo en el cloruro ácido. Es-
te puede después esterificarse mediante la reacción con un
alcohol de la fórmula E-OH, en el que E significa aquél
20 grupo que se pretende introducir en la molécula. Este gru-
po E puede también ser, por ejemplo un resto halogenoalqui-
lo (por ejemplo un grupo cloroetil); en estos casos, se
obtiene la posibilidad, mediante una reacción de conden-
sación subsiguiente, de introducir posteriormente, por e-
25 jemplo con una amina secundaria, un grupo básico.

Los compuestos de la fórmula I, se han acreditado, co-
mo sustancias reductoras del nivel de colesterol, con u-
na propiedades inesperadamente positivas. El que el éster
del ácido ariloxicarboxílico es utilizable para el trata-
30 miento de los contenidos excesivos en sangre de coleste-

rinas y triglicéridos, se ha dado a conocer concretamente en la memoria de Patente británica nº 860.303. Por ello, se reivindica protección para los compuesto de la fórmula I, en tanto no se expresan de manera manifiesta en esta memoria de Patente británica.

Una de las sustancias que se describen en la memoria de Patente británica nº 860.303, concretamente el éster metílico del 2-(4'-clorofenoxi)-ácido isobutírico (con la denominación abreviada, recomendada por la OMS de "Clofibrato") ha conquistado con posterioridad considerable importancia en la medicina humana. Ha llegado a demostrarse, que los nuevos compuestos de la fórmula I superan al Clofibrato en una medida hasta cierto punto totalmente sorprendente.

En las tablas que siguen, se muestran resultados obtenidos en experiencias con animales de laboratorio, a los que se administró una selección representativa de sustancias, estableciéndose la oportuna comparación con el Clofibrato. En la columna (1) de estas tablas, se expresa el número de Identificación de la sustancia experimental correspondiente. En las columnas (2) y (3) se expresa la estructura de las sustancias experimentales de la fórmula general



designándose entonces en la columna (2) con un símbolo, aquella parte de la molécula, que en la fórmula (1a) se

30

encuentro en la parte izquierda de la línea vertical interrumpida. Los símbolos utilizados al respecto, tiene la siguiente significación:

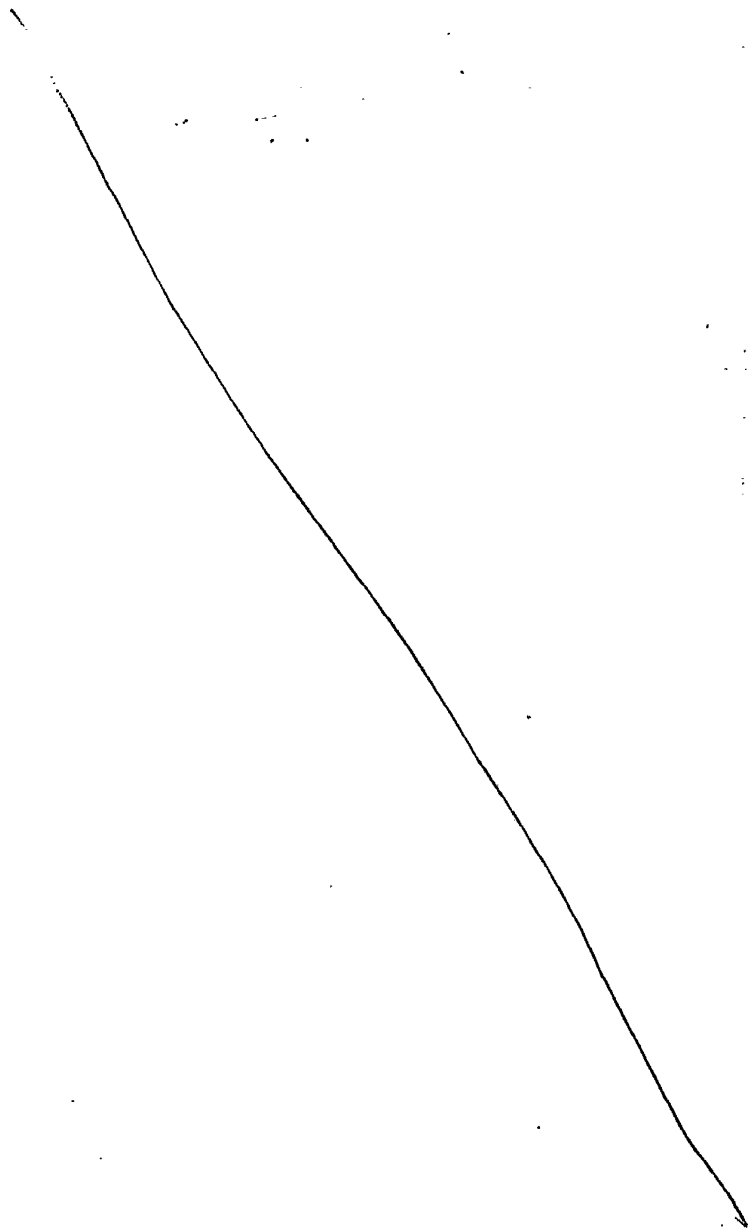
- a = p-clorofenil
- 5 b = p-bencil-fenil
- c = p-(p'-clorobencil)-fenil
- d = o-(p'-clorobencil)-fenil
- e = o-bencil-p-cloro-fenil

En la columna (3) se reproduce la estructura parcial, que en la fórmula (1a) se encuentra en el lado derecho de la línea vertical interrumpida. Las abreviaturas de "Me" y "Et" tienen el significado de metilo y etilo.


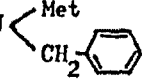

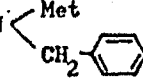
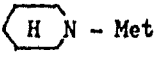

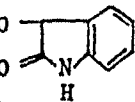

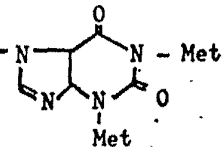
Las cifras de las columnas (4) y (5) se refieren, respectivamente, a la cantidad de sustancia experimental administrada por vía oral en mg/kg de peso corporal del animal de laboratorio. En la columna (4) figura la toxicidad aguda LD 50 para el ratón. La columna (5) exhibe la dosis diaria que hace descender el nivel de colesterol en suero, en las ratas, en un 25% (ED 25). En la columna (6) se expresa el índice terapéutico, es decir, el cociente LD 50/ED 25, calculado a partir de los valores numéricos de las columnas precedentes.

Para la determinación de los valores de la columna (5) se trataron con las sustancias experimentales suspendidas en goma arábigo, una vez al día y durante 10, grupos de clasificación de 8 a 10 ratas macho normalmente alimentadas. La determinación del contenido total de colesterol se llevó a cabo según RICHTERICH (Klinische Chemie, S. Karger Basel/Nueva York 1965, página 232). Partiendo de las alteraciones porcentuales de los valores promedio de los gru-

pos en grupos de preparados dosificados de manera escalonada, respecto, de los grupos de control tratados exclusivamente con goma arábigo, se trazó en papel de coordenadas semilogarítmicas, una curva de efectos en relación a la dosis, en la que se procedió a la lectura de la ED 50.



(1) No.	(2)	(3)	(4) DL50	(5) ED25	(6) Index
10574	a	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COO} \begin{array}{ c } \hline \text{H} \\ \hline \end{array}$	> 3000	90	> 33
5674	a	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \text{Met} \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \end{array} \cdot \text{HCl}$	> 4000	140	> 29
1774	a	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \text{Et} \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \cdot \text{HCl}$	> 3000	155	> 19
18474	a	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COOCH}_2 \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{N} \\ \text{OC}_4\text{H}_9 \end{array}$	» 3000	170	> 18
10774	a	$\text{SCH}(\text{Met})\text{COO} \begin{array}{ c } \hline \text{H} \\ \hline \end{array}$	> 3000	« 100	> 30
10674	a	$\text{SCH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Et})_2$	» 3000	100	> 30
9374	a	$\text{SCH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \text{Met} \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	» 3000	60	> 50
8074	a	$\text{SCH}(\text{Met})\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \text{Met} \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \end{array}$	4000	125	32
32574	b	$\text{OC}(\text{Met})(\text{Et})\text{COOEt}$		< 2	
6274	c	OCH_2COOH	2700	50	54
1374	c	OCH_2COOEt	3000	25	120
18374	c	$\text{OCH}_2\text{COO} \begin{array}{ c } \hline \text{H} \\ \hline \end{array}$	» 3000	54	> 65
22974	c	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COOH}$	1700	29	59
2774	c	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COOEt}$	2500	33	76
17474	c	$\text{OCH}(\text{Et})\text{COOEt}$	» 3000	54	> 56
23074	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COOH}$	2400	47	51

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
8674	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COOEt}$	$\gg 3000$	25	> 120
25974	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COO}$ 	$\gg 3000$	41	> 73
24774	c	$\text{OC}(\text{Met})(\text{Et})\text{COOEt}$	10000	6	1667
25674	c	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	> 3000	50	> 60
7274	c	$\text{OCH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}$  $\cdot \text{HCl}$	$\gg 3000$	65	> 45
25874	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	$\gg 3000$	31	> 97
24874	c	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COO}$  - Met	2700	28	96
26074	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COOCH}_2$  $\cdot \text{HCl}$	> 3000	14	> 214
28374	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COO}$ 	$\gg 3300$	> 86	> 35
21774	c	$\text{OCH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{OCO}$ 	$\gg 3000$	44	> 68
23174	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2$ 	$\gg 3000$	20	> 150
15174	c	$\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{Met})_3$	$\gg 3000$	25	> 120
23574	c	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COOCH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{Met})_3$	> 3000	17	> 176
24076	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{COOCH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{Met})_3$	$\gg 3000$	15	> 200
28274	c	$\text{OC}(\text{Met})(\text{Et})\text{COOCH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{Met})_3$	$\gg 3000$	21	> 143

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
27874	c	$\text{OCH}_2\text{CONH}_2$	» 3000	« 25	» 120
27774	c	$\text{OC}(\text{Met})_2\text{CONH}_2$	» 3000	19	> 158
21974	c	$\text{OCH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$	» 5000	23	> 217
29074	c	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{Met}) = \text{CH}_2$	» 3000	» 100	30
32474	c	$\text{OH}(\text{Met})\text{CH} = \text{CH}_2$	> 10000	> 100	100
2874	d	$\text{OCH}(\text{Met})\text{COOEt}$	» 3000	> 100	> 30
22074	e	OCH_2COOEt	» 3000	58	> 52
<u>Clofibrat :</u>			2350	170	14

Junto con los enérgicos efectos hipocolesterinémicos que pueden apreciarse en la tabla, los compuestos de la fórmula I, hacen descender sensiblemente también el contenido de triglicéridos en la sangre, superando también
5 en este sentido varias veces los efectos del clofibrato. Así por ejemplo, el clofibrato redujo una hipertriglicemia provocada en los ratos mediante el añadido de fructosa al agua potable, en una dosificación de 85 mg/kg por vía oral, un 25%, mientras que para alcanzar los mismos
10 efectos, se necesitaron las dosificaciones en mg/kg vía oral expresadas entre paréntesis para los siguientes compuestos de la fórmula I: nº 8674 (15), nº 24774 (4,5), - nº 26074 (13), 24074 (5,6) y nº 21974 (15).

Para aplicaciones farmacéuticas, como los compuestos
15 de la fórmula I, pueden utilizarse indistintamente como tales o bajo la forma de sus sales. Cuando presentan un grupo carboxi libre, concurren a la formación de sales, bases fisiológicamente inocuas, como el sodio, el potasio, el calcio, el aluminio, el amoníaco o aminas como la etanolamina, dimetalimino, morfina, etc.. Cuando los com-
20 puestos presentan un grupo básico, pueden emplearse para la formación de sales, ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido tartárico, el ácido málico, y análogos. La transformación de los compuestos de
25 sus sales en fármacos, pueden llevarse a cabo a la manera convencional y con empleo de sustancias auxiliares convencionales. Como formas medicamentosas, se utilizan principalmente las cápsulas, los comprimidos o gageas, con un contenido de sustancia activa de aproximadamente 5 a 300
30 mg, e igualmente las emulsiones, soluciones etc., prepara

dos o efectos terapéuticos con unas dosificaciones comprendidas entre 0,02 - 1,5 g. por día.

Ejemplo 1

5 4'-cloro-4-etoxycarbonilmetoxi-difenilmetano (Sqd 20673")

Se mezclan 9,0 g (0,18 mol) de hidruro sódico en forma de una emulsión al 55-60 % en aceite mineral, con 40 ml. de dimetilformamida (DMF). La mezcla se incorpora lentamente a una solución de 39,3 g (0,18 mol) de 4-cloro-4-
10 -hidroxi-difenilmetano en 90 ml. de DMF. La mezcla obtenida, se agita durante 15 minutos a 70°C, tras de lo cuál se añade una solución de 30,0 g (0,18 Mol) de bromoacetato de etilo en 90 ml. de DMF, agitándose durante 7 horas a 130°C. Se elimina finalmente el disolvente con un evaporador giratorio Büchi. Se trata el residuo con agua y a continuación se extrae a fondo con diclorometano. El extracto se evapora tras de la desecación con sulfato magnésico, con presión disminuida. El residuo arroja tras de la cromatografía con 20g. de Al₂O₃, dilución con 200 ml. de bencol y destilación, 23,0 g. de producto puro. Punto de fusión
15 156 - 160°C (0,03 mm)

$C_{17}H_{17}ClO_3$ (304,8) calculado C 66,98 H 5,62 Cl 11,64
hallado C 66,51 H 5,80 Cl 11,85

Ejemplo 2

25 N-metil-N-bencil-éster aminoetilico-hidrocloruro del ácido p-clorofenoxisobutírico ("Sqd 13273")

Se mantiene durante 20 horas a temperatura de reflujo una mezcla de 29,8 g. de N-metil-N-bencil-aminoetanol, 42,0 g. de cloruro del ácido p-clorofenoxi-isobutírico, 13,7 g. de carbono potásico y 400 ml. de xilol. Después de desgle-
30

5 sar las fracciones insolubles y evaporación del filtrado, se obtienen como residuo 77 g. de un aceite marrón. Para el aislamiento del producto, se disuelve dicha sustancia como hidrocioruro en 10 partes de éter, se depura median
te tratamiento con carbones activados, y se mezcla con u
na solución saturada de ácido clorhídrico en éster acéti
co. El aceite precipitado, se conduce a la cristalización
mediante extensión prolongada, con lo cuál se obtienen -
52,7 g. de producto bruto con un punto de fusión de 96 a
10 104°C. De aquí pueden obtenerse mediante recristalización
a partir del isopropanol con nueva depuración a base de
carbones activados, 35,7 g. de hidrocioruro puro, con un
punto de fusión de 113 a 115 grados C.

15 $C_{20}H_{24}ClNO_3 \cdot HCl$ (398) calculado C 60,30 H 6,28 N 3,52
hallado C 60,23 H 6,28 N 3,21

Ejemplo 3

Hidrocioruro del éster N-bencil-N-metilaminoetilico del ácido p-(p'-clorobencil)-fenoxiacético

Una solución de 21,0 g (0,07 Mol) de cloruro p-(p'clo
20 robencil)-fenoxi-acético en 140 ml. de xilol anhidro, -
se instala a gotas sin dejar de agitar, a una solución de
11,55 g. (0,07 Mol) de N-bencil-N-metil-2-aminoetanol, en
70 ml. de piridina anhidra. La mezcla de reacción se ca-
lienta durante 24 horas a temperatura de reflujo, tras de
25 lo cuál se evapora el disolvente en un evaporador girato
rio Büchi con presión disminuída, se traslada el residuo
a una solución acuosa al 10% de $KHCO_3$ y se extrae con di-
clorometano. La fase orgánica se lava con agua y se seca
mediante sulfato magnésico anhidro. Mediante evaporación
30 se obtienen de ella 27,0 g de resina marrón. Esto se di-

suelve en bencol y se filtra a través de 35,0 g de Al_2O_3 . Reuniendo las tres primeras fracciones de 50 ml. cada una, y evaporando, se obtienen 25,0 g de una resina marrón claro. Después de disolver en éter y añadir ácido clorhídrico etéreo, se precipita hidrocioruro sódico después de la extensión. La recristalización a partir de acetona/éter, proporciona 13,0 g. de producto en forma de cristales blancos brillantes, con un punto de fusión de 120 a 122°C.

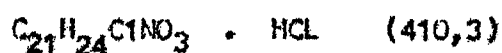
10 $C_{25}H_{26}ClNO_3 + HCl$ (460,3)
calculado: C 65,22 H 5,91 N 3,04 Cl 15,40
hallado: C 65,41 H 5,96 N 3,20 Cl 15,68

Ejemplo 4

Éster hidrocioruro (4-hidroxi-N-metilpiperidina) del

15 ácido p-(p'-clorobencil)-fenoxiacético

Una solución de 6,0 g (0,02 Mol) de cloruro p-(p'-clorobencil)-fenoxiacético, en 40 ml. de xilol anhidro se añaden, como en el ejemplo 1, a una solución de 2,30 g. (0,02 Mol) de 4-hidroxi-N-metil piperidina en 20 ml. de piperidina anhidro, tras de lo cual se mantiene la mezcla con agitación durante 24 horas a la temperatura de reflujo. El mismo procedimiento del ejemplo 1 con filtración de la solución en bencol, a través de 10 g. de Al_2O_3 proporciona 8,5 g. de resina marrón, que tras de la disolución en éter y añadido de HCl/éter, puede conducirse a la solidificación, mediante extensión. El hidrocioruro bruto (5,8 g) se disuelve en acetona y se hace hervir durante 3 minutos con carbones activados. Mediante recristalización a partir de acetona/éter, se obtienen 3,5 g. de hidrocioruro con un punto de fusión de 170-171°C.



Calculado: C 61,47 H 6,14 N 3,41 Cl 17,28

Hallado: C 61,36 H 6,14 N 3,43 Cl 17,54

Ejemplo 5

5 3-[p-(p'-clorobencil)-fenoxiacetoximetil]-piperidina

Se añade una solución de 6,0 g (0,02 Mol) de cloruro p-(p'-clorobencil)-fenoxiacetílico, en 50 ml. de bencol anhidro a una solución de 2,18 g (0,02 Mol) de 3-hidroximetilpiperidina en 20 ml. de piridina anhidra. La mezcla se
10 agita durante 45 minutos a la temperatura ambiente, y se calienta a continuación durante 6,5 horas a temperatura de reflujo. La misma manipulación de los ejemplos precedentes, proporciona un residuo, a partir del cual, mediante cristalización con éter/éter de petróleo, se obtienen
15 4,0 g de producto en forma de cristales blancos brillantes con un punto de fusión de 77-78°C.



calculado: C 68,57 H 4,90 N 3,81 Cl 9,66

hallado: C 68,31 H 4,52 N 3,41 Cl 10,24

20 Ejemplo 6

2,6-bis-[p-(p'-clorobencil)-fenoxiacetoximetil]-piridina

Se añade una solución de 6,0 g (0,02 Mol) de cloruro p-(p'-clorobencil)-fenoxiacetílico, en 50 ml. de toluol anhidro, a una solución de 1,39 g (0,01 Mol) 2,6-bis-hidroximetil-piridina, en 15 ml. de piridina anhidra. Después de 20 horas de ebullición con reflujo y manipulación
25 en analogía con los ejemplos precedentes, se obtiene un residuo, que después de la cristalización con diclorometano/éter/éter de petróleo, arroja 4,0 g. de producto bajo
30 la forma de cristales blancos brillantes, con un punto de

fusión de 78°C.

	$C_{37}H_{31}Cl_2NO_6$		(656,5)		
Calculados:	C 67,68	H 4,76	N 2,13	Cl 10,80	
Hallados:	C 67,67	H 4,84	N 1,77	Cl 11,14	

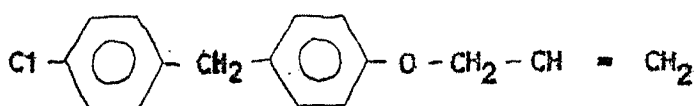
5 Ejemplo 7

7-(p-(p'-clorobencil)-fenoxi-acetoxietil)-teofilina

Se añade una solución de 6,0 g (0,02 Mol) de cloruro p-(p'-Clorobencil)-fenoxiacetflico en 50 ml. de xilol anhidro, a una solución de 4,48 g. (0,02 Mol) de 7-(β-hidroxi-etil)-teofilina, en 25 ml. de piridina anhidra. La mezcla se calienta durante 20 horas sin dejar de agitar, a la temperatura de reflujo, y se manipula el residuo como en los ejemplos precedentes. La cristalización en diclorometano/metanol, proporciona 6,5 g. de producto en forma de agujas blancas brillantes con un punto de fusión de 134-135°C.

	$C_{24}H_{23}ClN_4O_5$		(482,9)		
Calculados:	C 59,69	H 4,80	N 11,60	Cl 7,34	
Hallados:	C 59,35	H 4,97	N 11,51	Cl 7,84	

20 Ejemplo 8



4'-cloro-4-aliloxi-difenilmetano

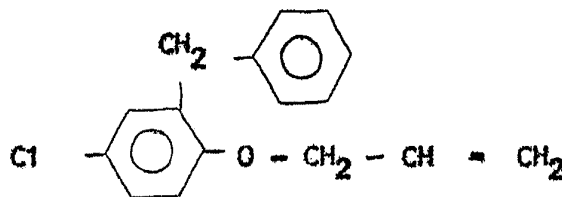
25 Se calienta durante 24 horas a temperatura de reflujo una mezcla de 8,74 g (0,04 Mol) de 4'-cloro-4-hidroxi-difenilmetano, 4,84 g (0,04 Mol) de bromuro de alilo, 2,76 g. (0,04 Mol) de carbonato potásico y 100 ml. de acetona, tres de los cuál se derrama en agua y se extrae con éter. 30 La solución etérea se lava con 200 ml. de hidróxido sódico

ca 0,5 normal y a continuación con agua, desecándose mediante sulfato magnésico anhidro. Mediante evaporación en un evaporador giratorio Büchi y destilación, se consiguen 7,3 g. de aceite con un punto de fusión de 135-145° C/0,05 Torr, que se solidifica. Este se disuelve en n-Hexano, y se filtra sobre 30,0 g. de Al₂O₃ básico; la cristalización en éter de petróleo, proporciona entonces 6,0 g. de producto en forma de agujas blancas, con un punto de fusión de 50 a 51° C.

10	C ₁₆ H ₁₅ ClO	(258,7)			
	Calculados:	C 74,26	H 5,84	Cl 13,71	
	Hallados:	C 74,04	H 5,68	Cl 13,81	

Ejemplo 9

15



20

2-allyloxy-5-cloro-difenilmetano

Se caliente durante 24 horas a temperatura de reflujo, una mezcla de 8,74 g. (0,04 Mol) de 2-bencil-4-clorofenol, 4,84 g. (0,04 Mol) de bromuro de alilo, 2,76 g. (0,02 Mol) de carbonato potásico y 100 ml. de acetona.

25

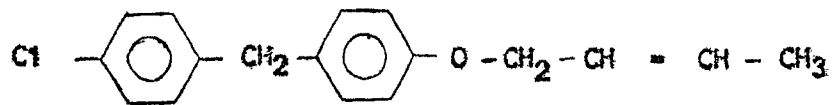
Después de proceder en analogía con lo explicado en el ejemplo 1 y destilación, se obtienen 5,9 g de producto en forma de líquido incoloro con un punto de ebullición de 128-129° C/0,01 Torr.

30	C ₁₆ H ₁₅ ClO	(258,7)			
	Calculados:	C 74,26	H 5,84	Cl 13,71	

Hallados: C 74,35 H 5,88 Cl 14,07

Ejemplo 10

5



4'-cloro-4-crofiloxi-difenilmetano

Se calienta durante 24 horas a temperatura de reflujo una mezcla de 8,74 g (0,04 Mol) de 4'-cloro-4-hidroxi-difenilmetano, 5,4 g. (0,04 Mol) de bromuro de crofilo, -
 10 2,76 g. (0,02 Mol) de carbonato potásico y 120 ml. de metil-isobutilcetona. Después de proceder en analogía con el ejemplo 1, se obtienen 6,0 g de producto, bajo la forma de un líquido incoloro (punto de ebullición 155-162° C/0,01 Torr), que se solidifica al posar. Mediante recristalización a partir de n-pentano, se obtienen cristales
 15 blancos con un punto de fusión de 47-49°C.

$C_{17}H_{17}ClO$ (272,7)

Calculados: C 74,85 H 6,28 Cl 13,20

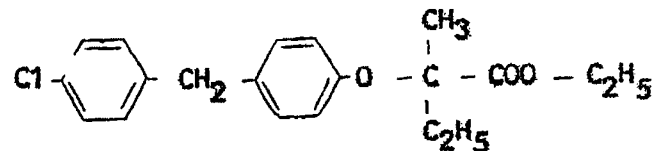
Hallados: C 75,01 H 6,82 Cl 13,18

20

Ejemplo 11

Ester etílico del ácido 2-metil-2-(4'-clorobencil)-fenoxi-butírico ("Sqd 24774")

25



Se calienta durante 30 minutos a temperatura de reflujo 87,0 g. (0,4 Mol) de 4-cloro-4'-hidroxi-difenilmetano,
 30 juntamente con 27,0 g. (0,2 Mol) de carbonato potásico en

hidro en 350 ml. de xilol anhidro, tras de lo cual se aña
de una solución de 83,5 g. (0,4 Mol) de éster éflico del
ácido 2-bromo-2-etil-2-metilacético, en 50 ml. de xilol -
anhidro. La mezcla se mantiene durante 24 horas agitando
5 enérgicamente, a temperatura de reflujo. Después de filtrar
el bromuro potásico precipitado y evaporación del disol-
vente en un evaporador giratorio Büchi, se mezcla el resí-
duo con éter y se extrae con hidróxido sódico 1 n. Los -
extractos de éter, se lavan con agua, se desecan mediante
10 MgSO₄ y se evaporan. El aceite marrón obtenido de tal ma-
nera (82,0 g) se disuelve en n-hexano, y se filtra a tra-
vés de una columna de 200 g. de Al₂O₃ básico. Después de
evaporar el disolvente y destilar, con presión disminuida,
se obtienen 34,7 g. de producto puro; punto de ebullición
15 200-204° C/0,02-0,1 Torr.



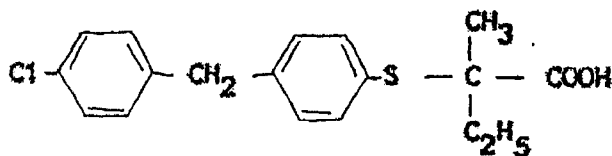
Calculados: C 69,25 H 6,68 Cl 13,84 O 10,22

Hallados: C 69,16 H 6,66 Cl 13,84 O 10,27

El producto análogo sin sustituyente de cloro, arroja un
20 punto de ebullición de 154-162° C/0,03 Torr ("Sgd 32574").

Ejemplo 12

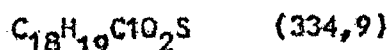
2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-fenilmercapto]-ácido bu-
25 tírico ("Sgd 37874")



Se suspenden 3,1 g. de hidruro sódico (suspensión al
60% en aceite) en 60 ml. de dimetilformamida (DMF). Se -
30 Instila después a gota, lentamente y sin dejar de agitar,

una solución de 11,8 g. de 4-(4'-clorobencil)-tiofenol en 12 ml. de DMF, calentándose al mismo tiempo la mezcla. Después de una agitación continuada durante una hora, se añg
5 de a gotas una solución de 15,7 g. de éster etílico del á
cido 2-bromo-2-metil-butírico en 16 ml. de DMF, y se con-
tinúa agitando durante otras dos horas a 70° C. Finalment
te se destila el disolvente con presión disminuida. El res
sido se trata con NaOH 1 n, y se extrae el éster insoluble con éter. La evaporación de la solución etérea arroja
10 un rendimiento bruto de 17,7 g. (97,5 %). El éster etílico
co del ácido 2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-fenilmercapto]-
butírico, obtenido de tal manera como producto intermedio,
se hace hervir sin depurar, para favorecer la saponifica-
ción durante 1 hora con reflujo, con 25 ml. de solución -
15 metanólica de KOH (25%).

Seguidamente se destila el disolvente, se disuelve el
residuo en agua, y se trata con carbones activados. Des-
pués de la filtración, se acidifica con ácido clorhídrico
diluido y se extrae con éter. El residuo evaporado, arro-
20 ja 13,7 g. de producto bruto (80%), del cuál, tras recrís-
talización con bencina, se obtiene el ácido puro con un -
punto de fusión de 88 - 89°C.



Calculado: C 64,56 H 5,72 O 9,55 Cl 10,59 S 9,58

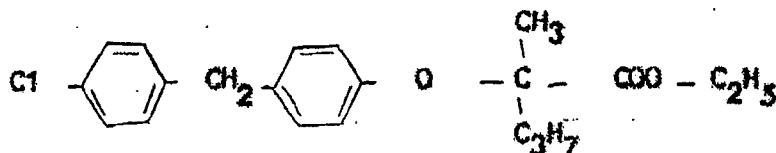
25 Hallado: C 64,69 H 5,44 O 9,44 Cl 10,61 S 9,50

El 4-(4'-clorobencil)-tiofenol utilizado como sustancia
de partida, puede obtenerse en analogía con la norma con-
tenida en el J. Org. Chem. 31, 3980 (1966).

Ejemplo 13

30 Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-

fenoxi]-valerínico (*Sqd 33474*)



5

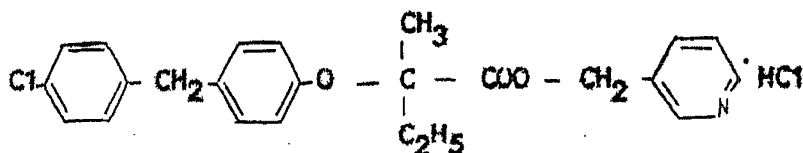
Se llevan a temperatura de reflujo durante 30 minutos, 8,7 g. (0,04 Mol) de 4-cloro-4'-hidroxi-difenilmetano y 2,70 g (0,02 Mol) de K₂CO₃ en 40 ml. de mesitileno (1,3,5-trimetilbenzol) anhidro, tras de lo cual se añade una solución de 8,9 g. (0,04 Mol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-propil-2-propilacético en 10 ml. de mesitileno anhidro, manteniéndose durante otras 24 horas con agitación a la temperatura de reflujo. Manipulando en manera semejante a la del ejemplo precedente, se obtienen 4,0 g. de producto en forma de aceite con un punto de ebullición de 177-179° C/0,01 Torr.

	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₃	(360,8)	
Calculado:	C 69,89	H 6,98	Cl 9,83
Hallado:	C 70,00	H 7,23	Cl 9,37

20

Ejemplo 14

Ester hidrocioruro de 2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-ácido butírico-(3-oxi-metil-piridina) (*Sqd 33374*)



25

Se disuelven 78 g. (0,232 Mol) de 2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-butirilcloruro en 300 ml. de bencol anhidro y 200 ml. de piridina anhidra, añadiendo después una solución de 27 g. (0,247 Mol) de 3-hidroxi-metilpiridina

30

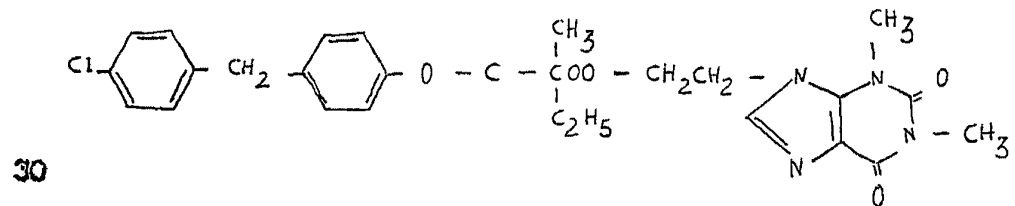
en 20 ml. de bencol anhidro. La mezcla se calienta durante 5 horas con agitación, a temperatura de reflujo, y finalmente se evapora en un evaporador giratorio Büchi. El residuo marrón, se mezcla con éter, se extrae la solución con agua, se deseca mediante $MgSO_4$, y vuelve a evaporarse con presión disminuida. El residuo se disuelve en ciclohexano, y se filtra a través de una columna de 250 g. de Al_2O_3 básico. El aceite marrón claro obtenido, por destilación del ciclohexano, se disuelve en éter y se trata en éter con una solución de ácido clorhídrico. La precipitación cristalina arroja después de la recristalización con diclorometano/éter, 40,0 g. de hidrocioruro en forma de cristales blancos brillantes con un punto de fusión de 111-114°C.

15 $C_{24}H_{24}ClNO_3 \cdot HCl$ (446,3)
Calculado: C 64,58 H 5,65 N 3,14 O 10,75 Cl 15,80
Hallado: C 64,95 H 5,65 N 2,98 O 10,46 Cl 16,00

El 2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-butirato utilizado como sustancia de partida, puede obtenerse, a cuyo efecto, se saponifica con potasa alcohólica sódica el éster etílico obtenido como producto del ejemplo 1, transformando el ácido libre obtenido, con cloruro de tionilo en el cloruro ácido.

Ejemplo 15

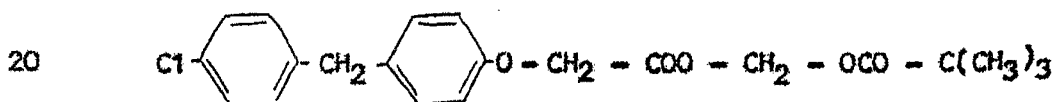
25 Ester 2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-ácido butírico -[7-(2-oxi-etil)-teofilina]-éster ("Sqd 33274")



Se disuelven 29 g. (0,086 Mol) de cloruro 2-metil-
[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-bútilrílico en 200 ml. de xilol
anhidro y 50 ml. de piridina anhidra, y se añade una
5 solución de 19,35 g. (0,080 Mol) de 7-(2-hidroxietil)-
teofilina en 50 ml. de xilol anhidro y 50 ml. de piridi-
na anhidra. La mezcla se calienta durante 4 horas sin de-
jar de agitar a la temperatura de reflujo, y finalmente
se evapora en un evaporador giratorio Büchi. El residuo
se extrae con diclorometano y la fase orgánica se lava -
10 con agua, se deseca mediante $MgSO_4$, y se evapora con pre-
sión disminuida. El residuo sólido obtenido de tal mane-
ra, proporciona después de la recristalización a partir
de metanol, 28,5 g. de producto, con un punto de fusión
de 105-106°C.

15 $C_{27}H_{29}ClN_4O_5$ (525,0)
Calculados: C 61,77 H 5,57 N 10,67 O 15,24 Cl 6,75
Hallados: C 61,83 H 5,59 N 10,57 O 15,15 Cl 6,94

Ejemplo 16



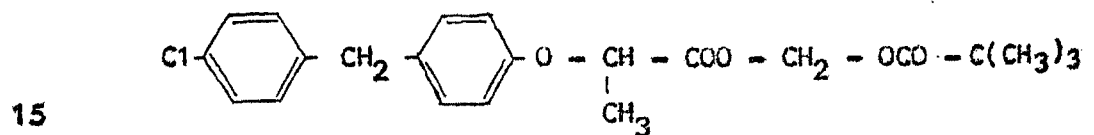
Ester 4-(4'-clorobencil)-ácido fenociacético-(pivaloloximetílico)

A una solución de 8,3 g. (0,0 Mol) de 4-(4'-cloroben-
25 cil)-ácido fenociacético en 50 ml. de dimetilformamida,
se añaden 6,0 g. (0,06 Mol) de trietilamina, tras de lo
cuál se agita la mezcla durante 30 minutos a temperatura
ambiente, y tras del añadido de 9,0 g. (0,06 Mol) de clo-
rometilpivalato, se calienta en baño de aceite durante 6
30 horas a 85-90°C. El residuo obtenido en evaporador gir

torio Büchi, mediante evaporación con presión disminuída, se lava con agua y se extrae con éter. La solución etérea vuelve a lavarse con agua, se deseca mediante sulfato magnésico anhidro y se evapora en evaporador giratorio Büchi, 5 tras de los cuál se obtiene una celta, que se solidifica pronto. Mediante recristalización a partir de éter/n-hexano, se obtienen 9,5 g. de producto en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 54-55º C.

	$C_{21}H_{23}ClO_5$	(390,8)		
10	Calculado:	C 64,53	H 5,93	Cl 9,07
	Hallado:	C 64,57	H 5,88	Cl 9,67

Ejemplo 17



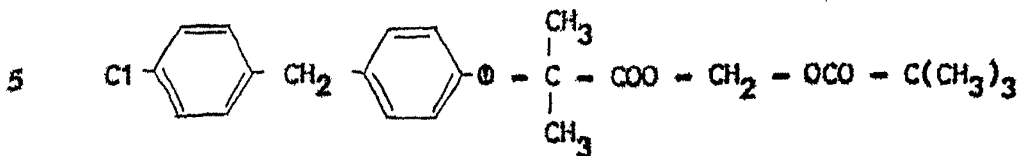
Ester α -[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-ácido propiónico-
(pivalofloximetílico)

A una solución de 43,5 g. (0,15 Mol) de ácido α -[p-(p'-clorobencil)-fenoxi]-propiónico en 250 ml. de dimetilformamida se le añaden 30,0 g. (0,3 Mol) de trietilamina, y tras de agitar durante medio hora a temperatura ambiente, se añaden 45,0 g. (0,3 Mol) de clorometilpivalato. La mezcla de reacción, se calienta en baño de aceite durante 6 horas a 90º C y a continuación se opera conforme al procedimiento descrito en el ejemplo 1, tras de los cuál se obtienen 50,0 g. de agujas blancas, que mediante recristalización a partir de n-hexano, arrojan a su vez agujas blancas con un punto de fusión de 65º C.

30	$C_{22}H_{25}ClO_5$	(404,8)
----	---------------------	---------

Calculado:	C 65,26	H 6,22	Cl 8,76
Hallado:	C 65,27	H 6,23	Cl 8,29

Ejemplo 18



Ester pivaloximetílico del ácido α -[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-isobutírico

10 A una solución de 27,4 g. (0,09 Mol) de ácido p-(p'clorobencil)-fenoxi-isobutírico en 150 ml. de dimetilformamida, se le añaden 18,0 g. (0,18 Mol) de trietilamina, y - después de agitar durante media hora a temperatura ambiente, 27,0 g. (0,18 Mol), de clorometilpivalato. Después de
15 calentar durante 6 horas a 90°C y proceder como en los ejemplos precedentes, se obtiene un líquido, que después de la destilación proporciona 26,0 g. de producto líquido amarillo claro, con un punto de ebullición de 204-209°C/0,02 Torr.

20 $C_{23}H_{27}ClO_5$ (418,9)

Calculado:	C 65,94	H 6,50	Cl 8,46
Hallado:	C 66,34	H 6,56	Cl 8,42

El éster pivaloximetílico del ácido α -[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]- α -metil-butírico obtenido por procedimientos
25 análogos empleando el ácido α -[p-(p'-clorobencil)-fenoxi]- α -metil-butírico, presenta un punto de ebullición de 213-214°C/0,01 Torr.

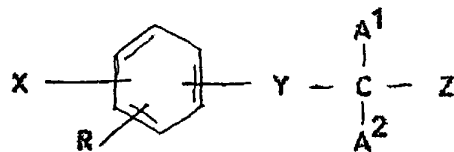
NOTA:

30 Se reivindican como propios y nuevos, para que sean objeto de una Patente de Invención en España, por veinte

años, reivindicándose prioridad de las Patentes suizas nº 18144/73 de fecha 27 de Diciembre de 1973, nº 18145/73 de fecha 27 de Diciembre de 1973, nº 4355/74 de fecha 28 de Marzo de 1974, nº 13302/74 de fecha 3 de Octubre de 1974, nº 15329/74 de fecha de 18 de Noviembre de 1974 y nº 15330/74 de fecha 18 de Noviembre de 1974, los puntos siguientes:

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos hipocolesterinémicos según la fórmula general

10



en la que:

15

R es hidrógeno, halógeno, principalmente cloro o bromo y preferentemente cloro), el grupo hidroxil o un grupo alquilo o alcoxi de bajo grado molecular (preferentemente el grupo metilo o metoxi),

20

X es hidrógeno o un grupo bencilo, benciloxi o bencilmercapto, sustituido eventualmente en el anillo con uno de los grupos mencionados para R),

Y es un átomo de oxígeno o de azufre,

25

Z es un grupo carboxi eventualmente modificado en su carácter funcional (Principalmente un grupo alcóxicarboxílico, un grupo aminóalcóxicarboxílico terciario o un grupo carbamilo) o un resto de hidrocarburo olefínico no saturado, de significación análoga a la de los grupos vinilo y

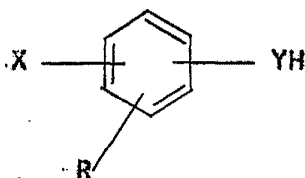
30

A¹ y A² pueden ser iguales o diferentes, y significar átomos de hidrógeno o grupos alquilo de bajo grado molecular, preferentemente hasta con 4 átomos de C,

5 así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables o bases y/o sus isómeros ópticos (en el caso de distintos sustituyentes A¹ y A²) caracterizado, por hacerse reaccionar

(a) un fenol o tiofenol de la fórmula general

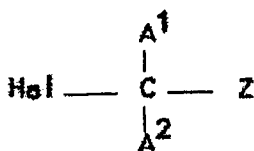
10



(11)

o un fenolato o tiofenolato de metal alcalino o alcalino térreo equivalente, con un compuesto de la fórmula

15



en la que "Hal" significa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o

20

(b) o un fenol o tiofenol de la fórmula II en presencia de un derivado de metano o lo menos trihalogenado (como, por ejemplo, el cloroformo, acetoncloroformo, cloralhidrato o tetracloruro de carbono) y en presencia de una base enérgica (como, por ejemplo, el hidróxido potásico o sódico) con una cetona de la fórmula A¹ - CO - A², esterificando con un alcohol apropiado y amidificando con amoníaco o una amina, en el caso presente, un grupo carboxil (bien directamente como tal o previa introducción de un grupo reactivo, por ejemplo tras de la transformación en

30

un cloruro ácido con cloruro de tionilo) existente en el producto obtenido (o liberado mediante la hidrólisis alcalina de un grupo alcóxicarboxílico de bajo grado molecular),

5 o en el caso expresado, un grupo alcóxicarboxílico de bajo grado molecular (es decir, un grupo -COO-álquilo) existente en el producto obtenido, transesterificándolo - (intercambio de ésteres) con un éster apropiado o mediante aminólisis con amoníaco o una amina, hasta obtener el
10 producto deseado.

2.- Procedimiento para la obtención de compuestos hipocolesterinémicos según la fórmula (1), en la que X es un resto bencilo o un resto clorobencilo, y A¹ y A² son grupos alquilo de bajo grado molecular, que en conjunto presentan, al menos, 3 átomos de C, y en los que Z es un -
15 grupo carboxílicos (eventualmente esterificado con un resto alquilo de bajo grado molecular).

3.- Procedimiento para la obtención de compuestos hipocolesterinémicos según la fórmula (1) concretamente el
20 éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(4'-clorobencil)-fenoxi]-butírico.

4.- Procedimiento para la obtención de compuestos hipocolesterinémicos según la fórmula (1), en los que Z es el grupo COOQ y Q significa un resto orgánico que contiene al menos un heterociclo con contenido de N.
25

5.- Procedimiento para la obtención de compuestos hipocolesterinémicos según la fórmula (1), en los que Z es un grupo CONH₂.

6.- Procedimiento para la obtención de compuestos hipocolesterinémicos según la fórmula (1), en los que Z es
30

un resto hidrocarburo olefínico no saturado que contiene de 2 a 5 átomos de C.

7.- Procedimiento para la obtención de compuestos hipocolesterinémicos según la fórmula (I), en los que Z es el resto pivoloiloximetocarboxílico.

8.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HIPOCOLESTERINEMICOS.

Todo conforme se describe en la Memoria que antecede se ilustra como ejemplo de ejecución en los planos unidos a ella y se reivindica en su NOTA.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara y planos que la acompañan.

Madrid, 26 de Diciembre de 1.974

SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT

P.A.

25/11