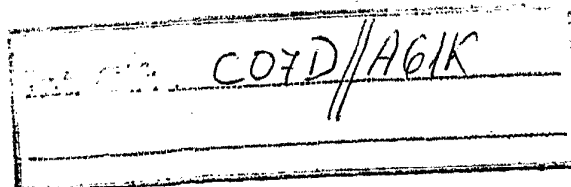


PATENTE DE INVENCION

sg - 24 15 867



Memoria Descriptiva

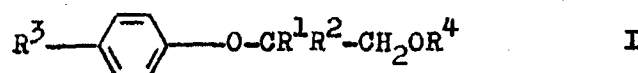
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
FENOXIALCANOL

436218

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,
entidad alemana, residente en 61 Darmstadt 2,
República Federal Alemana

La presente invención se refiere a nuevos
derivados de fenoxialcanol de fórmula general



donde R^1 significa H ó CH_3 , R^2 significa CH_3 ó C_6H_5 ,

R³ significa 4-Hal-fenoximetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1-pirrilo, piperidino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-1-R⁵-4-quinolilo, 4-cromanilo, 4-tio-cromanilo ó, en caso de que R¹ y R² no signifiquen simultaneamente CH₃, también Hal, fenilo, 4-Hal-fenilo ó 4-Hal-fenoxi, R⁴ significa H ó alcanoilo con 2 - 4 átomos de carbono, R⁵ significa H ó CH₃ y Hal significa F, Cl ó Br, así como las sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

La invención tenía por cometido hallar nuevas sustancias que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que estas sustancias, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, por ejemplo, efectos reductores del nivel de colessterina, reductores del nivel de triglicéridos, reductores del nivel de ácido úrico e inductores de las enzimas hepáticas. Estos efectos se pueden demostrar según los métodos para ello usuales, la reducción del nivel de colessterina, por ejemplo, según Levine et al. (Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium, 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28), la reducción del nivel de triglicéridos según Noble y Campbell (Clin.Chem., tomo 16, 1970, páginas 166 - 170), en cada caso en el suero de ratas. Otros animales de ensayo adecuados para estas investigaciones farmacológicas son, por ejemplo, los ratones, cobayas, conejos, perros, cerdos y monos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obten-

ción de otros medicamentos. Por ejemplo, su oxidación conduce a los correspondientes ácidos carboxílicos que, a su vez, tienen valiosas propiedades reductoras del nivel de colesterina y reductoras del nivel de triglicéridos.

5 El objeto de la invención son los compuestos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

En la fórmula I el resto R^3 significa preferentemente 4-hal-fenoximetilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydro-1- R^5 -4-quinolilo, 4-cromanilo ó 4-tiocromanilo ó, en el caso de que R^1 y R^2 no signifiquen simultaneamente CH_3 , fenilo, 4-Hal-fenilo ó 4-Hal-fenoxi. R^4 significa preferentemente H ó acetilo, especialmente H. Hal significa preferentemente F ó, especialmente, Cl.

10

Por lo tanto, objeto de la invención son especialmente aquellos compuestos de fórmula I donde como mínimo uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados. Algunos de estos grupos de compuestos preferentes se pueden expresar mediante las siguientes fórmulas parciales Ia a Ii que corresponden a la fórmula I y donde los restos no designados con más detalle tienen los significados indicados en la fórmula I, donde sin embargo,

15

en Ia R^3 significa 4-Hal-fenoximetilo ó, en caso de que R^1 y R^2 no significan al mismo tiempo CH_3 , fenilo, 4-Hal-fenilo ó 4-Hal-fenoxi;

25

en Ib R^3 significa 1,2,3,4-tetrahydroquinolino ó 1,2,3,4-tetrahydro-1- R^5 -4-quinolilo;

en Ic R^3 significa 4-cromanilo ó 4-tiocromanilo;

en Id R^3 significa 4-Hal-fenoximetilo;

30 en Id R^4 significa H ó acetilo;

- en Ie R^4 significa H;
- en If R^3 significa 4-Hal-fenoximetilo ó, en caso de que R^1 y R^2 no signifiquen al mismo tiempo CH_3 , fenilo, 4-Hal-fenilo ó 4-Hal-fenoxi y R^4 significa H;
- 5 en Ig R^3 significa 1,2,3,4-tetrahidroquinolino ó 1,2,3,4-tetrahidro-1- R^5 -4-quinolilo y R^4 significa H;
- 10 en Ih R^3 significa 4-cromanilo ó 4-tiocromanilo y R^4 significa H;
- en Ii R^3 significa 4-Hal-fenoximetilo y R^4 significa H.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de derivados de fenoxialcanol de fórmula I, así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un fenol de fórmula general II



donde R^3 tiene el significado indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



donde X significa Cl, Br, I, OH ó OH esterificado y R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados indicados, o porque en un compuesto de fórmula general IV



donde Y significa un resto transformable en el grupo $-CH_2OR^4$ y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados arriba indicados, el res

to Y se transforma en el grupo $-\text{CH}_2\text{OR}^4$, y porque, en caso da-
do, en un producto obtenido de fórmula I un grupo alcanoiloxi
se saponifica, y/o un grupo hidroxilo se esterifica, y/o un
compuesto obtenido de fórmula I, mediante tratamiento con un
5 ácido, se transforma en una de sus sales de adición de ácido
fisiológicamente compatibles.

En la fórmula III X significa preferentemente
Cl ó Br; este resto puede significar, además de OH libre e I,
sin embargo, también OH esterificado, especialmente OH esteri-
10 ficado reactivo, por ejemplo, alquilsulfoniloxi, especialmen-
te con 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, metansulfoniloxi)
arilsulfoniloxi, especialmente con 6 - 10 átomos de carbono
(por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó
2-naftalinsulfoniloxi) ó aciloxi, especialmente alcanoiloxi,
15 preferentemente con 1 - 7 átomos de carbono (por ejemplo, ace-
toxi, heptanoiloxi ó benzoiloxi). En la fórmula IV Y signifi-
ca preferentemente COOH; alcoxicarbonilo, donde el grupo al-
coxi posee preferentemente 1 - 4 átomos de carbono, especial-
mente metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo; CHO; CH_2Hal , tal co-
20 mo CH_2Cl , CH_2Br ó CH_2I ; un grupo CH_2OH esterificado o eterado,
cuya parte éster o bien éter posee por regla general hasta 10
preferentemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo, acil-
oximetilo, especialmente alcanoiloximetilo, por ejemplo, ace-
toxi-, propioniloxi- ó benzoiloximetilo, alc oximetilo, tal
25 como metoximetilo, tetrahidropiranyl-2-oximetilo, benciloxi-
metilo; aminometilo.

A continuación Ac significa un grupo alcanoilo
con 2 - 4 átomos de carbono.

La obtención de los compuestos de fórmula I se
30 efectúa por lo demás según métodos en sí conocidos, tal y co-

mo se describen en la literatura (por ejemplo, las obras
de tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart) y esto bajo las condiciones de
reacción conocidas y adecuadas para las reacciones menciona-
das.

Los productos de partida para la obtención de
los compuestos de fórmula I se pueden formar, en caso deseado,
también in situ y esto de manera que no se aislen de la mez-
cla de reacción sino empleándolos en la reacción directamen-
te a I.

Los compuestos de fórmulas II y III son por regla
general conocidos. Los fenoles II se obtienen, por ejemplo,
por disociación de sus éteres metílicos, los alcoholes o bien
ésteres III de los compuestos de fórmula general $X-CR^1R^2-Y$
por transformación del resto Y en el grupo $-CH_2OR^4$ según los
métodos indicados mas abajo.

El fenol II se puede transformar primeramente
en una sal; especialmente en una sal metálica, por ejemplo,
una sal de metal alcalino, preferentemente una sal de Li, Na
ó K. Para la formación de la sal se puede hacer reaccionar
el fenol con un reactivo formador de sal metálica, por ejem-
plo, un metal alcalino, tal como Na, un hidruro de metal al-
calino ó amida de metal alcalino, tal como LiH, NaH, $NaNH_2$ ó
 KNH_2 , un alcoholato de metal alcalino, tal como metilato,
etilato ó terc.butilato de litio, de sodio o de potasio, de
un compuesto organometálico, tal como butillitio, fenillitio
o fenilsodio, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal,
tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de litio, de sodio
de potasio o de calcio. La sal de II se prepara ventajosamente
en presencia de un disolvente, por ejemplo, de un hidrocar-

buro, tal como hexano, benceno, tolueno xileno, de un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano ó dietilenglicoldimetiléter, de una amida, tal como dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) ó hexametilfosfortriamida, de un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol ó terc.butanol, de una cetona, tal como acetona o butanona o también de una mezcla de disolventes.

El fenol II ó, preferentemente una sal del mismo, se hace reaccionar con el compuesto III preferentemente en presencia de un diluyente, por ejemplo, en presencia del disolvente que se ha empleado para la obtención de la sal, que sin embargo se puede sustituir por otro disolvente o diluir con uno de estos. La reacción se efectúa por regla general a temperaturas entre -20 y 150° , preferentemente entre 20 y 120° , con especial preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede realizar bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno. El fenolato se puede formar también in situ, en este caso se hacen reaccionar el fenol II y el compuesto III entre si en presencia del reactivo formador de sal. Un método especialmente preferente consiste en hervir durante varias horas los compuestos II y III ($X = Cl$ ó Br) juntos con una solución alcohólica (por ejemplo, etanólica) de alcoholato sódico.

También es posible hacer reaccionar un fenol II libre con un alcohol de fórmula III ($R^4 = Ac$, $X = OH$), preferentemente en presencia de un agente de condensación. Como agente de condensación son adecuados, por ejemplo, los catalizadores de deshidratación ácidos, por ejemplo, los ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, además, cloruros arilsulfonílicos, ácido arsénico, ácido bórico, sul-

fato sódico o potásico, además, diarilcarbonatos (por ejemplo, difenilcarbonato), dialquilcarbonatos (por ejemplo, carbonato dimetílico o dietílico) ó carbodiimidas (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida). Cuando un ácido sirve como agente de condensación se efectúa la reacción convenientemente en un ex-
5 ceso de este ácido sin adición de un ulterior disolvente, a temperaturas entre unos 0 y unos 100°, preferentemente entre 50 y 60°. Sin embargo, también se pueden agregar diluyentes, por ejemplo, uno de los disolventes arriba indicados. Con un
10 éster de ácido carbónico se trabaja preferentemente a temperatura más elevada, convenientemente entre unos 100 y unos 210°, pudiéndose agregar en caso deseado un catalizador de re-esterificación, tal como carbonato sódico o potásico, ó metilato sódico.

15 Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, transformando en un compuesto de fórmula IV el resto Y en el grupo $-CH_2OR^4$.

En detalle, se pueden tratar para esta finalidad los compuestos de fórmula IV, donde Y significa un grupo COOH
20 libre o funcionalmente modificado, especialmente esterificado, ó un grupo CHO libre o funcionalmente modificado, ó un grupo $CH_2OCH_2C_6H_5$, con un agente de reducción, ó un compuesto de fórmula IV, donde Y significa un grupo CH_2Hal ó un grupo CH_2OH esterificado o eterado, se puede tratar con un agente
25 solvolizante, especialmente hidrolizante, ó un compuesto de fórmula IV, donde Y significa un grupo aminometilo, se puede transformar primeramente con ácido nítrico o uno de sus derivados, en el correspondiente compuesto diazonio y convertir éste en presencia de R^4-OH en el compuesto deseado de fórmula I.
30

Los productos de partida de fórmula IV son en parte conocidos. Se obtienen según métodos en si conocidos, por ejemplo, por reacción de los fenoles II con compuestos de fórmula $X-CR^1R^2-Y$ bajo las condiciones arriba descritas para la reacción de los fenoles II con los compuestos III.

Para la reducción se emplean, preferentemente, la hidrogenación catalítica o los hidruros de metal complejos; también es posible utilizar otros agentes de reducción usuales, por ejemplo, metales junto con ácidos o bases.

Para la hidrogenación catalítica son adecuados, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel o de cobalto, para la reducción de derivados de ácido carboxílico, además, también los catalizadores mixtos, tales como óxido cobre-cromo. Como metales nobles entran en primer lugar en consideración el platino y el paladio que se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, carbón, carbonato de calcio ó carbonato de estroncio), como óxidos ó en forma finamente particulada. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales Raney. Se puede hidrogenar a presiones entre aproximadamente 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre unos -80 y $+150^{\circ}$, preferentemente entre 20 y 100° . La reacción se puede efectuar en zona ácida, neutra o básica, preferentemente en presencia de un disolvente. Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, además, por ejemplo, los ésteres, tales como acetato de etilo, ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico.

Además, se pueden emplear como agentes de reducción los hidruros de metal complejos, tales como $LiAlH_4$ ó $NaBH_4$. Aquí se pueden agregar catalizadores, tales como BF_3 , $AlCl_3$ ó $LiBr$. Especialmente, los ácidos carboxílicos y sus

ésteres se pueden reducir ventajosamente con LiAlH_4 . Como disolventes para ello son adecuados, especialmente, los éteres, tales como dietiléter, THF, di-n-butiléter ó etilenglicol-dimetiléter, para la reducción con NaBH_4 por el contrario, los
5 alcoholes, tales como metanol ó etanol. Se reduce preferentemente a temperaturas entre -80 y $+100^\circ$. Los complejos de metal formados se descomponen en la forma usual, por ejemplo, con éter húmedo, acetato de etilo o una solución acuosa de cloruro amónico. Otros hidruros adecuados para la reducción,
10 que esencialmente se pueden emplear bajo las mismas condiciones son, por ejemplo, el hidruro de calcio-boro, hidruro de magnesio-boro, hidruro de sodio-aluminio, los hidruros de litio- y sodio-alcoxialuminio, hidruros de sodiotrioxi-boro, por ejemplo, hidruro de sodio-trimetoxi-boro. Además
15 son adecuados los hidruros de dialquilo-aluminio, por ejemplo hidruro de diisobutil-aluminio como agentes de reducción.

Como método de reducción entra, además, en consideración la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, por tratamiento de metales con ácidos
20 o bases. Así, por ejemplo, se pueden emplear los sistemas zinc/ácido, zinc/lejía alcalina, hierro/ácido, estaño/ácido. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido acético. También el sodio u otro material alcalino en un alcohol inferior, tal como etanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico ó también fenol, además una aleación de aluminio-niquel en solución alcalino-acuosa, en caso dado bajo adición de metanol, así como amalgama
25 de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa son adecuados para la producción del hidrógeno nascente. En
30 este método de reducción se trabaja a temperaturas entre unos

0 y unos 150°, preferentemente entre 20 y 120°.

Los alcoholes de fórmula I ($R^4 = H$) se obtienen además, saponificando los compuestos de halógeno, o bien los ésteres de fórmula IV ($Y = CH_2Hal$ ó un grupo CH_2OH esterificado) en solución o suspensión acuosa o acuoso-alcohólica, en caso dado bajo adición de un facilitador de la disolución.

Como facilitador de la disolución son adecuados, por ejemplo, los alcoholes inferiores, glicoles o poliglicoléteres. Como medio de saponificación se emplean preferentemente alcalis tales como NaOH ó KOH, pero también las suspensiones de $Ca(OH)_2$.

Por otra parte, se logran transformar los compuestos de fórmula IV ($Y = CH_2Hal$) solvolíticamente en los ésteres de fórmula I ($R^4 = Ac$) haciéndolos reaccionar en solución acuosa, acuoso-alcohólica o alcohólica con sales de metal alcalino de ácidos grasos de fórmula $AcOH$. La solvólisis, o bien la hidrólisis se efectúa convenientemente a temperaturas entre unos 0 y 150°, preferentemente entre 60 y 120°.

Al tratar las aminas de fórmula IV ($Y = CH_2NH_2$) con ácido nitroso ó uno de sus derivados, por ejemplo, un nitrato alcalino o $NOCl$ se forman los correspondientes compuestos diazónicos. Estos se pueden disociar según métodos en sí conocidos en presencia de agua a alcoholes de fórmula I ($R^4 = H$). Ventajosamente se reúne una solución acuosa de $NaNO_2$ con una solución ácido mineral ó ácido acético de la amina a temperaturas entre 0 y 100° y la reacción se termina mediante calentamiento. Si la reacción se efectúa en presencia de ácidos grasos $AcOH$, por ejemplo, ácido acético, entonces se obtienen como productos de reacción los ésteres de fórmula I ($R^4 = Ac$).

En un éster obtenido de fórmula I ($R^4 = Ac$) se

puede, en caso dado, saponificar el grupo AcO, convenientemente bajo condiciones similares o iguales como según la solvólisis arriba descrita. Preferentemente se tratan los ésteres durante unas 1 - 48 horas con carbonato potásico en metanol, etanol ó isopropanol a temperaturas entre unos 20 y 80°.

A la inversa, en un alcohol obtenido de fórmula I ($R^4 = H$) el grupo hidroxilo se puede esterificar, si se desea, según los métodos descritos en la literatura, con un ácido acético AcOH. Como tales son adecuados el ácido graso, ácido propiónico, ácido butírico y ácido isobutírico. La esterificación se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico, así como en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno ó xileno, a temperaturas entre unos 0 y unos 140°. En la esterificación se puede retirar azeotrópicamente el agua de reacción ó ligar químicamente, por ejemplo, mediante adición de carbodiimidas.

Los alcoholes de fórmula I ($R^4 = H$) ó los alcoholatos correspondientes, especialmente los alcoholatos de metal alcalino, se pueden hacer reaccionar, además, con los haluros o los anhídridos de los ácidos grasos mencionados, por ejemplo, cloruro acético ó anhídrido acético. Aquí se puede agregar un agente aceptor de ácido, por ejemplo, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 ó piridina. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, éter, THF ó benceno; pero también se pueden emplear los haluros o anhídridos en exceso ó especialmente la piridina como disolventes. También esta clase de esterificación se realiza a temperaturas entre unos 0 y unos 140°.

Los ésteres de fórmula I ($R^4 = Ac$) se pueden ob-

tener también por reacción de los correspondientes alcoholes con cetenos ó por re-esterificación según métodos en si conocidos.

5 Los compuestos básicos de entre los compuestos de fórmula I se pueden transformar con ácidos en las correspondientes sales de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así, son adecuados los ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos
10 o sulfónicos orgánicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono- ó polibásicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimelínico, ácido fumárico, ácido maléico,
15 ácido láctico, ácido tartárico, ácido mélico, ácidos amino carboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- ó etan-sulfónico, ácido etandisulfónico, ácido
20 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalin-mono- y -disulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico ó ácidos fosfóricos, tal como en ácido ortofosfórico. Las bases libres de fórmula
25 I se pueden, si se desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico ó potásico, carbonato sódico ó potásico.

30 En caso de que los compuestos de fórmula I contengan un centro de asimetría se presentarán generalmente en forma racémica. Si los compuestos muestran dos o varios cen-

tros de asimetría entonces se obtienen en la síntesis, por lo general, como mezclas de racematos de las cuales se pueden aislar los distintos racematos, por ejemplo, por repetidas recristalizaciones en disolventes adecuados.

5 Los racematos obtenidos se pueden disociar mecánica o químicamente en sus antípodas ópticos. Preferentemente se forman de las mezclas racémicas los diastereómeros por reacción con un agente de separación ópticamente activo. Por ejemplo, una sal diastereómera de las bases de fórmula I
10 se puede formar con ácidos ópticamente activos, tal como ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácidos camfersulfónicos, ácido mandélico, ácido málico ó ácido láctico. Los diastereómeros se pueden separar en base de sus distintas solubilidades y transformar en las bases ópti
15 camente activas deseadas. Además, naturalmente, también es posible obtener los compuestos ópticamente activos según los métodos arriba descritos, empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

 Los compuestos de fórmula I y/o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden elaborar
20 a preparados farmacéuticos en mezcla con excipientes o aditivos sólidos, semi-líquidos o líquidos y, si se desea, en mezcla con ulteriores sustancias activas, y que se puedan emplear en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran
25 en consideración las sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para aplicación enteral, parenteral o topical y que no reaccionen con las sustancias activas, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, azúcar, tal como lactosa, féculas, estearato
30 de magnesio o de calcio, talco, ácido silícico, celulosa, va-

selina, colessterina. Para la aplicación enteral son adecuadas: las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos ó supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, tales como las suspensiones, emulsiones ó implantados, para la aplicación topical los unguentos, cremas o polvos. Todas las formas de preparados pueden estar en caso dado esterilizados o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización o humectación, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, 10 sazonantes y/o aromatizantes.

Las sustancias según la presente invención se administran preferentemente en una dosificación entre 10 y 1000, especialmente entre 30 y 300 mg por unidad de dosificación. Se da preferencia a la aplicación oral. 15

Ejemplo 1

a) Se disuelven 2,3 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto, se introducen 22,05 g de 4-(4-clorofenoxi)-fenol, se gotean 9,45 g de 2-cloro-propanol y la mezcla se hierve durante 12 horas. Se evapora, el residuo se mezcla con agua y la solución acuosa se extrae con éter. La solución etérica se lava, se seca y se evapora. Se obtiene el 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol como aceite incoloro; n_D^{20} 1,5638. 20

En forma análoga se obtienen de los fenoles correspondientes de fórmula II con 2-cloropropanol, 2-cloro-2-metil-propanol, 2-cloro-2-fenil-etanol, 2-cloro-2-fenil-propanol ó bien con los correspondientes bromoalcoholes: 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol, 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol, p.f. 108 - 25

- 109°;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi/7-2-fenil-etanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi/7-2-fenil-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi/7-propanol, p.f. 77 - 78°;
- 5 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi/7-2-metil-propanol, p.f. 67 - 70°;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi/7-2-fenil-etanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi/7-2-fenil-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi/7-propanol;
- 10 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi/7-2-metil-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi/7-2-fenil-etanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi/7-2-fenil-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi/7-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi/7-2-metil-propanol;
- 15 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi/7-2-fenil-etanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi/7-2-fenil-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi/7-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi/7-2-metil-propanol;
- 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi/7-2-fenil-etanol;
- 20 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi/7-2-fenil-propanol;
- 2-(4-piperidino-fenoxi)-propanol;
- 2-(4-piperidino-fenoxi)-2-metil-propanol;
- 2-(4-piperidino-fenoxi)-2-fenil-etanol;
- 2-(4-piperidino-fenoxi)-2-fenil-propanol;
- 25 2-(4-isoindolino-fenoxi)-propanol;
- 2-(4-isoindolino-fenoxi)-2-metil-propanol, p.f. 175 - 177°;
- 2-(4-isoindolino-fenoxi)-2-fenil-etanol;
- 2-(4-isoindolino-fenoxi)-2-fenil-propanol.

b) Una solución de 1 g de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-feno-

xi7-propanol, 5 cc de piridina y 5 cc de anhídrido acético se deja reposar durante 24 horas. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)fenoxi7-propilo; n_D^{20} 1,5550.

5 En forma análoga se obtienen de los alcoholes correspondientes:

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi7-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi7-2-metil-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi7-2-fenil-etilo;

10 acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi7-2-fenil-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi7-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi7-2-metil-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi7-2-fenil-etilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi7-2-fenil-propilo;

15 acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi7-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi7-2-metil-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi7-2-fenil-etilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi7-2-fenil-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi7-propilo;

20 acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi7-2-metil-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi7-2-fenil-etilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi7-2-fenil-propilo;

25 acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi7-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi7-2-metil-propilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi7-2-fenil-etilo;

acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi7-2-fenil-propilo;

30 acetato de 2-(4-piperidino-fenoxi)-propilo;

acetato de 2-(4-piperidino-fenoxi)-2-metil-propilo;
acetato de 2-(4-piperidino-fenoxi)-2-fenil-etilo;
acetato de 2-(4-piperidino-fenoxi)-2-fenil-propilo;
acetato de 2-(4-isoindolino-fenoxi)-propilo;
5 acetato de 2-(4-isoindolino-fenoxi)-2-metil-propilo;
acetato de 2-(4-isoindolino-fenoxi)-2-fenil-etilo;
acetato de 2-(4-isoindolino-fenoxi)-2-fenil-propilo.

c) Análogo a b) se obtienen con anhídrido de ácido propiónico, butírico ó bien isobutírico:

10 propionato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propilo;
butirato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propilo;
isobutirato de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propilo;

Ejemplo 2

a) Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-metil-4-p-
15 hidroxifenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y 2-bromo-2-metil-
propanol en metanol absoluto en presencia de metilato sódico
(48 horas) el 2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-
fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol, p.f. 92 - 94°.

En forma análoga se obtiene de 1-p-hidroxifenil-
20 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 4-p-hidroxifenil-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolina, 1-metil-4-p-hidroxifenil-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolina, 4-p-hidroxifenil-cromano ó bien 4-p-hidroxifenil-
tiocromano con 2-bromopropanol, 2-bromo-2-metil-propanol, 2-
bromo-2-fenil-etanol, 2-bromo-2-fenil-propanol ó bien con los
25 correspondientes cloroalcoholes:

2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-etanol;

- 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-etanol;
5 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-
etanol, n_D^{20} 1,6085; hidrocioruro, plastifica a partir de 75°;
2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-
10 propanol, n_D^{20} 1,5955; hidrocioruro, se descompone a 221°;
2- $\sqrt{4}$ -(4-cromanil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-cromenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-cromenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-etanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-cromanil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-propanol;
15 2- $\sqrt{4}$ -(4-tiocromanil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-tiocromenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-tiocromanil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-etanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-tiocromanil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-propanol; n_D^{20} 1,6172;

b) Análogo al ejemplo 1 b) se obtienen de los alco-
20 holes mencionados bajo a) por reacción con anhídrido acético
los siguientes acetatos:

- acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propil-
lo;
acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-me-
25 til-propilo;
acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-
etilo;
acetato de 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fe-
nil-propilo;

- acetato de 2- $\overline{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -propilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-propilo;
- 5 acetato de 2- $\overline{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-etilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-propilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -propilo;
- 10 acetato de 2- $\overline{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-propilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-etilo; n_D^{20} 1,5817;
- 15 acetato de 2- $\overline{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-propilo, n_D^{20} 1,5678;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-cromenil)-fenoxi $\overline{7}$ -propilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-cromanil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-propilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-cromanil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-etilo;
- 20 acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-cromenil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-propilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-tiocromenil)-fenoxi $\overline{7}$ -propilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-tiocromenil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metilpropilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-tiocromenil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-feniletilo;
- acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-tiocromenil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-propilo;

25 Ejemplo 3

a) Se disuelven 2,3 g de sodio en 170 cc de isopropanol absoluto, se introducen 12,85 g de p-clorofenol, se gottean 13,9 g de 2-bromopropanol y la mezcla se hierve durante 20 horas. Se evapora, se elabora con agua y éter y se obtiene

el 2-(4-clorofenoxi)-propanol.

En forma análoga se obtienen de p-fluorfenol, p-clorofenol, p-bromofenol, 4-hidroxidifenilo, 4'-fluor-, 4'-cloro- ó 4'-bromo-4-hidroxidifenilo, 4'-fluor-, 4'-cloro- ó 4'-bromo-4-hidroxidifeniléter, con los correspondientes cloro-, bromo- ó iodoalcoholes:

- 2-(4-fluorfenoxi)-propanol;
2-(4-fluorfenoxi)-2-fenil-etanol;
2-(4-fluorfenoxi)-2-fenil-propanol;
10 2-(4-clorofenoxi)-2-fenil-etanol;
2-(4-clorofenoxi)-2-fenil-propanol, n_D^{20} 1,5689;
2-(4-bromofenoxi)-propanol;
2-(4-bromofenoxi)-2-fenil-etanol;
2-(4-bromofenoxi)-2-fenil-propanol;
15 2-(4-bifenililoxi)-propanol;
2-(4-bifenililoxi)-2-fenil-etanol, p.f. 126-127°;
2-(4-bifenililoxi)-2-fenil-propanol, p.f. 138 - 139°;
2-(4'-fluor-4-bifenililoxi)-propanol;
2-(4'-fluor-4-bifenililoxi)-2-fenil-etanol;
20 2-(4'-fluor-4-bifenililoxi)-2-fenil-propanol;
2-(4'-cloro-4-bifenililoxi)-propanol;
2-(4'-cloro-4-bifenililoxi)-2-fenil-etanol;
2-(4'-cloro-4-bifenililoxi)-2-fenil-propanol; p.f. 131 - 132°;
2-(4'-bromo-4-bifenililoxi)-propanol;
25 2-(4'-bromo-4-bifenililoxi)-2-fenil-etanol;
2-(4'-bromo-4-bifenililoxi)-2-fenil-propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-etanol;
2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-fenil-propanol;
30 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propanol, n_D^{20} 1,5638;

- 2-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi/2-fenil-etanol;
- 2-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi/2-fenil-propanol;
- 2-4-(4-bromofenoxi)-fenoxi/3-propanol;
- 2-4-(4-bromofenoxi)-fenoxi/2-fenil-etanol;
- 5 2-4-(4-bromofenoxi)-fenoxi/2-fenil-propanol.

b) Análogo al ejemplo 1 b) se obtienen por reacción de los alcoholes descritos bajo a) con anhídrido acético los acetatos siguientes:

- acetato de 2-(4-fluorfenoxi)-propilo;
- 10 acetato de 2-(4-fluorfenoxi)-2-fenil-etilo;
- acetato de 2-(4-fluorfenoxi)-2-fenil-propilo;
- acetato de 2-(4-clorofenoxi)-propilo;
- acetato de 2-(4-clorofenoxi)-2-fenil-etilo;
- acetato de 2-(4-clorofenoxi)-2-fenil-propilo;
- 15 acetato de 2-(4-bromofenoxi)-propilo;
- acetato de 2-(4-bromofenoxi)-2-fenil-etilo;
- acetato de 2-(4-bromofenoxi)-2-fenil-propilo;
- acetato de 2-(4-bifenililoxi)-propilo;
- acetato de 2-(4-bifenililoxi)-2-fenil-etilo, p.f. 94 - 96°;
- 20 acetato de 2-(4-bifenililoxi)-2-fenil-propilo;
- acetato de 2-(4'-fluor-4-bifenililoxi)-propilo;
- acetato de 2-(4'-fluor-4-bifenililoxi)-2-fenil-etilo;
- acetato de 2-(4'-fluor-4-bifenililoxi)-2-fenil-propilo;
- acetato de 2-(4'-cloro-4-bifenililoxi)-propilo;
- 25 acetato de 2-(4'-cloro-4-bifenililoxi)-2-fenil-etilo;
- acetato de 2-(4'-cloro-4-bifenililoxi)-2-fenil-propilo;
- acetato de 2-(4'-bromo-4-bifenililoxi)-propilo;
- acetato de 2-(4'-bromo-4-bifenililoxi)-2-fenil-etilo;
- acetato de 2-(4'-bromo-4-bifenililoxi)-2-fenil-propilo;

acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -propilo;
acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-etilo;
acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-propilo;
acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -propilo. $n_D^{20} = 1,5550$;
5 acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-etilo;
acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-propilo;
acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -propilo;
acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-etilo;
acetato de 2- $\overline{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenil-propilo.

10 Ejemplo 4

21,1 g de 4-isoindolino-fenol se agregan a una
suspension de 2,4 g de NaH en 200 cc de dimetilacetamida. Se
agita durante una hora a 20°, se agregan 15,3 g de 2-bromo-
2-metilpropanol y se calienta durante 20 horas a 90°. Des-
15 pués de enfriar se elabora con agua y éter y se obtiene el
2-(4-isoindolino-fenoxi)-2-metil-propanol, p.f. 175 - 177°.

Ejemplo 5

Una mezcla de 2,42 g de 4-p-hidroxifenil-tiocro-
mano y 0,23 g de sodio en 50 cc de xileno se hierve durante
20 3 horas. Se deja enfriar a 20°, se agregan 2,15 g de 2-bromo-
2-fenilpropanol en 10 cc de xileno, la suspensión se agita
durante 6 horas bajo el calor de ebullición, se enfría y se
trata con 2 cc de etanol. El precipitado inorgánico se separa
por filtración, el filtrado se evapora, el residuo se recoge
25 en éter, la solución se lava con solución de NaHCO₃ y solu-
ción de NaCl saturada, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se
obtiene el 2- $\overline{4}$ -(4-tiocromanil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-fenilpropanol, n_D^{20}
1,6172.

Ejemplo 6

Una solución de 15,3 g de 2-bromo-2-metilpropanol en 50 cc de acetona se agrega lentamente a una mezcla agitada de 23,45 g de 4-p-clorofenoximetil-fenol, 13,8 g de K_2CO_3 y 80 cc de acetona. Se hierve durante 12 horas bajo agitación, se filtra, se evapora y se obtiene en 2-[4-(4-clorofenoximetil)-fenoxi]-2-metil-propanol, p.f. 67 - 70°.

Ejemplo 7

A una solución de 1,1 g de $LiAlH_4$ en 25 cc de THF se gotea en el plazo de 30 minutos una solución de 10 g de 2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-fenilacetato de etilo en 25 cc de THF. Se hierve durante 3 horas, se gotea una mezcla de 10 cc de agua y 40 cc de THF y a continuación 10 cc de lejía sódica concentrada, se separa, la fase orgánica se evapora y se obtiene el 2-fenil-2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-etanol; $n_D^{20} = 1,6085$. Hidrocloruro, plastifica a partir de 75°.

Ejemplo 8

Una solución de 29,25 g de ácido 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-propiónico en 200 cc de THF se mezcla a 10° con 13,8 cc de trietilamina. Se enfría a -10°, se gotea una solución de 9,8 cc de cloroformiato de etilo en 60 cc de THF y se agita durante una hora a -10°. La solución contiene 1-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-4,6-dioxaoctan-3,5-diona que no se aísla. A continuación se introducen en porciones 7,4 g de $NaBH_4$. Se agita durante 30 minutos a -10° y durante 30 minutos a 0°, la mezcla se vierte en agua y se extrae con cloroformo. Después de evaporar el extracto se hierve el residuo durante 1

hora con 200 cc de lejía potásica etanólica al 6%, se evapora, se elabora con agua y éter y se obtiene el 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\overline{7}$ -propanol.

Ejemplo 9

5 Una solución de 3,2 g de ácido 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metilpropiónico en 20 cc de THF absoluto se gotea en una mezcla de 0,57 g de LiAlH_4 en 20 cc de THF absoluto. Se hierve durante 8 horas, se agregan 2 cc de agua en 3 cc de THF así como 4 cc de lejía sódica al 25 %, se de-
10 canta y el residuo se lava con éter. Después de secar, filtrar y evaporar las fases orgánicas reunidas se obtiene el 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-propanol, p.f. 67 - 70°.

Ejemplo 10

15 Una solución de 3,04 g de 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-propanal (obtenible por reducción según Rosenmund del cloruro de ácido correspondiente) en 15 cc de etanol se gotea a una solución de 0,6 g de NaBH_4 en 15 cc de etanol, se agita durante 2 horas a 20°, se elabora en la
20 forma usual y se obtiene el 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-propanol, p.f. 67 - 70°.

Ejemplo 11

A una solución de 0,73 g de hidruro de aluminio diisobutílico en 15 cc de hexano absoluto se gotea a -70° una
25 solución de 3,53 g de 2-metil-2- $\overline{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\overline{7}$ -propionato de etilo en 20 cc de hexano. Se agita aún durante una hora a -70°, se descompone con solu-

ción acuosa de cloruro amónico, se separa la fase hexano y la fase acuosa se extrae con éter. La solución éter/hexano se seca y se evapora. Después de una cromatografía del residuo en gel de sílice con benceno/hexano (9:1) se obtiene el
5 2-metil-2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-propanol, p.f. 92 - 94°.

Ejemplo 12

2,89 g de 2-(bifenilil-4-oxi)-2-fenil-etilamina (obtenible por reacción de 4-hidroxi-bifenilo con 2-bromofenil-acetonitrilo y ulterior reducción del nitrilo obtenido)
10 se disuelven en 50 cc de ácido acético acuoso al 15 % y bajo enfriamiento se mezcla con una solución de 1 g de NaNO_2 en 5 cc de agua. Se calienta durante 1 hora a 80°, se elabora en la forma usual y después de purificar cromatográficamente en
15 gel de sílice se obtiene el 2-(4-bifenililoxi)-2-fenil-etanol, p.f. 126 - 127°.

Ejemplo 13

a) 3 g de bromuro 2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-2-metil-propílico se disuelven en 20 cc
20 de DMF, se mezcla con 3 g de acetato potásico anhidro y se agita durante 3 horas a 60°. Se elabora en la forma usual y se obtiene el acetato de 2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-2-metil-propilo.

b) 1 g del acetato obtenido según a) se hierve con
25 0,5 g de K_2CO_3 en 20 cc de metanol durante 8 horas. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-2-metil-propanol, p.f. 92-94°.

Ejemplo 14

2 g de 2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propil-benciléter (obtenible del correspondiente compuesto de bromo y de bencilato sódico) se disuelven en 25 cc de metanol y en 0,2 g de catalizador al 5 % de Pd-C se hidrogena a 20° hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se separa por filtración, se evapora y se obtiene el 2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol, p.f. 92 - 94°.

10 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen compuestos de fórmula I:

Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla compuesta de 300 kg de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi-metil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propanol, 500 kg de lactosa, 160 kg de fécula de maíz, 20 kg de polvo de celulosa y 20 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 300 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

20 Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación, en la forma usual, se dotan de un recubrimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

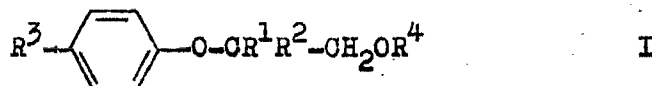
En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no anteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en la República Federal Alemana con fecha 2 de abril de 1974 nº P 24 15 867, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE FENOXIALCANOL caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxialcanol de fórmula general I



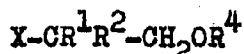
donde R¹ significa H ó CH₃, R² significa CH₃ ó C₆H₅, R³ significa 4-Hal-fenoximetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1-pirriilo, piperidino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-1-R⁵-4-quinolilo, 4-cromanilo, 4-tio-cromanilo ó, en caso de que R¹ y R² no signifiquen simultáneamente CH₃, también Hal, fenilo, 4-Hal-fenilo ó 4-Hal-fenoxi, R⁴ significa H ó alcancilo con 2 - 4 átomos de carbono, R⁵ significa H ó CH₃ y Hal representa F, Cl ó Br, así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un fenol de fórmula general II

100



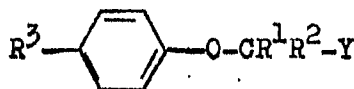
II

donde R³ tiene el significado indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



III

5 donde X significa Cl, Br, I, OH ó OH esterificado y R¹, R² y R⁴ tienen el significado arriba indicado, ó porque en un compuesto de fórmula general IV



IV

10 donde Y significa un resto transformable en el grupo -CH₂OR⁴ y R¹, R² y R³ tienen los significados arriba indicados, el resto Y se transforma en el grupo -CH₂OR⁴ y porque, en caso dado, en un producto obtenido de fórmula I un grupo alcanciloxi se seponifica, y/o un grupo hidroxilo se esterifica, y/o un compuesto de fórmula I obtenido se transforma por tratamiento
15 con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxialcanol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20 Esta memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 NOV. 1976

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG
Y GOMEZ ACEBO Y MOER

Firmador: L. Costa Fernández

pe