

PATENTE DE INVENCIÓN

sg-25 02 786.

Clasificación: C07C/A61K
--------------------------

444570

## Memoria Descriptiva

sobre:

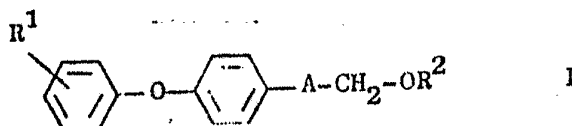
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE  
DIFENILETER.

-----

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG, entidad alemana, residente en 61  
Darmstadt, República Federal Alemana.

-----

La invención se refiere a derivados de difenil-  
éter de fórmula general I



donde  $R^1$  significa F, Cl o Br,  $R^2$  significa H o alcanoilo con  
1 a 6 átomos de carbono y A significa  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$  ó  
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ .

5 La invención tenía por cometido hallar nuevos com-  
puestos, que se pudiesen emplear para la obtención de medica-  
mentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a dispo-  
sición de los compuestos de fórmula I.

10 Se ha descubierto que estos compuestos, con buena  
compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas.  
En especial, se presentan efectos antiflogísticos, tal y como  
se puede demostrar, por ejemplo, en las ratas en el ensayo  
adjuvans-artritis según el método de Newbould (Brit. J. Phar-  
macol., tomo 21 (1963), páginas 127 - 136). Además, se presen-  
tan, por ejemplo, efectos reductores del nivel de colessterina,  
15 y reductores del nivel de triglicéridos, demostrable en el  
suero de las ratas según el método de Levine et al, (Automa-  
tion in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Me-  
diad, New York, páginas 25 - 28) o bien según el método de  
Noble y Campbell (Clin. Chem., tomo 16 (1970), páginas 166 -  
20 170). Además, se pueden observar efectos analgéticos, antipi-  
réticos, fibrinolíticos, inhibidores de la agregación de trom-  
bocitos e inductores de enzimas según los métodos usuales pa-  
ra esto.

25 Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, co-  
mo medicamentos en la medicina humana y veterinaria y también  
como compuestos intermedios para la obtención de otros com-  
puestos. Por ejemplo, se pueden transformar por oxidación en  
los correspondientes derivados de ácido 3-(p-fenoxifenil)-bu-  
tírico o derivados de 3-(p-fenoxifenil)-2-buténico, que, a su  
30 vez, son valiosos agentes protectores de las plantas.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I.

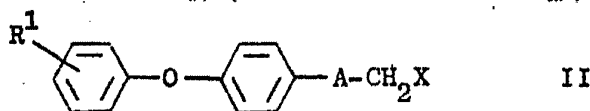
En la fórmula I significa el resto  $R^1$  preferentemente F o Cl, especialmente Cl. El resto  $R^2$  es preferentemente H o acetilo. El grupo alcanóilo significa el resto de un ácido graso con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente acetilo, además, por ejemplo, formilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, metiletacetilo, trimetilacetilo, capronilo, isocapronilo o terc.butilacetilo. El resto A significa especialmente  $-C(CH_3)=CH-$ .

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

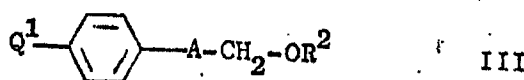
- 20 en Ia  $R^1$  significa F o Cl;
- en Ib  $R^1$  significa Cl;
- en Ic  $R^2$  significa H;
- en Id  $R^2$  significa H o acetilo;
- en Ie A significa  $-C(CH_3)=CH-$ ;
- 25 en If  $R^1$  significa F o Cl y  
 $R^2$  significa H o acetilo;
- en Ig  $R^1$  significa F o Cl y  
 $R^2$  significa H;
- en Ih  $R^1$  significa F o Cl,  
30  $R^2$  significa H y  
A significa  $-C(CH_3)=CH-$ .

En todos los casos tienen preferencia aquellos compuestos donde el resto  $R^1$  se encuentra en la posición p.

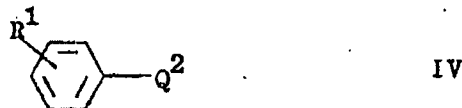
Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I, que se caracteriza porque un compuesto que, por lo demás, corresponde a la fórmula I, pero donde, sin embargo, adicionalmente o en lugar de átomos de hidrógeno contiene, como mínimo, un grupo reducible o sustituible por hidrógeno, se trata con un agente reductor, o porque un compuesto de fórmula general II



10 donde X significa Cl, Br, I,  $NH_2$  o un grupo OH funcionalmente modificado distinto a  $OR^2$  y  $R^1$  y A tienen los significados arriba indicados, se tratan con un agente solvolizante, o porque un compuesto de fórmula general III

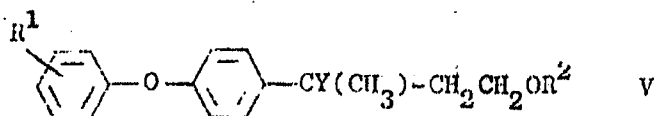


o una sal de un compuesto de éstos se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV



o una sal de un compuesto de éstos, donde uno de los grupos  $Q^1$  o bien  $Q^2$  significa OH, y el otro de estos grupos significa Y, Y significa Cl, Br, I,  $NH_2$ , OH o un grupo OH funcional-

mente modificado y  $R^1$ ,  $R^2$  y A tienen el significado arriba indicado, o porque un compuesto de fórmula general V



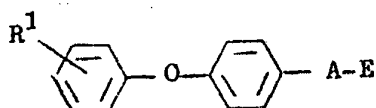
5 donde  $R^1$ ,  $R^2$  e Y tienen los significados arriba indicados, se tratan con un medio disociador de HY, o porque un compuesto que, por lo demás, corresponde a la fórmula I, pero que, sin embargo, en lugar del resto  $R^1$  contiene un átomo de hidrógeno, se trata con un agente de halogenación o porque en un compuesto, por lo demás, correspondiente a la fórmula I, pero que, 10 sin embargo, en lugar del resto  $R^1$  lleva un grupo amino, este grupo amino se diazota y, a continuación, se transforma en el resto  $R^1$ , y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I el resto  $R^2$  se transforma por tratamiento con un agente solvolizante o acilante en otro resto  $R^2$  y/o un enlace doble presente en el resto A se retira mediante tratamiento con agentes reductores. 15

20 La obtención indicada de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard 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 mencionadas.

25 Los productos de partida para la obtención del compuesto I se pueden, si se desea, formar también in situ, no aislándolos de la mezcla de reacción, sino haciéndolos reaccionar seguidamente a los compuestos de fórmula I. Por lo demás, los compuestos de partida para la obtención de los com-

puestos de fórmula I son, por regla general, asimismo nuevos; se pueden obtener, sin embargo, fácilmente según métodos conocidos.

Preferentemente, se obtienen los compuestos I reduciendo los compuestos correspondientes, que, sin embargo, adicionalmente o en lugar de átomos de hidrógeno contienen, como mínimo, un grupo reducible o sustituible por hidrógeno. Productos de partida preferentes para la reducción son los compuestos de fórmula general VI



donde E significa un grupo COOH libre o funcionalmente modificado, o un grupo CHO y R<sup>1</sup> y A tienen los significados arriba indicados.

En detalle, productos de partida preferentes para la reducción son: ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico y ácido 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buténico, así como los correspondientes derivados de o- y m-cloro, o-, m- y p-flúor, o-, m- y p-bromo y los restos de alquilo inferior, especialmente los ésteres de metilo y de etilo de estos compuestos: 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butanal y 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-butenal así como los correspondientes derivados de o- y m-cloro, o-, m- y p-flúor, o-, m- y p-bromo y los enolacilatos, especialmente los enolacetatos de estos compuestos; 1-benciloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butano y 1-benciloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno así como los correspondientes derivados de o- y m-cloro, o-, m- y p-flúor, o-, m- y p-bromo. En segundo lugar, entran en consideración para una reducción

5 otros derivados funcionales de los ácidos mencionados, por ejemplo, los haluros de ácido, los nitrilos, las amidas, las azidas o los anhídridos, otros éteres hidrogenolíticamente disociables de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, el difenilmetil- o trifenilmetiléter, además los compuestos, que en los anillos bencénicos llevan, como mínimo, un sustituyente reductivamente eliminable (por ejemplo,  $\text{NH}_2$ ). Los ésteres de alquilo mencionados se obtienen, por ejemplo, por reacción de los correspondientes derivados de acetofenona de fórmula 10  $\text{p}-(\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$  con cinc y bromoacetatos de alquilo a ésteres hidroxil de fórmula  $\text{p}-(\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{CH}_2\text{COOalquilo}$  y ulterior deshidratación y/o reducción; se pueden transformar fácilmente (por ejemplo, por saponificación, amidación, reducción) en los otros derivados funcionales mencionados. 15

Para la obtención de los compuestos de fórmula I por reducción se emplea preferentemente hidrógeno catalíticamente activado o hidruros de metal complejos. Asimismo, es posible emplear también otros agentes de reducción usuales, 20 por ejemplo, metales junto con ácidos o bases.

Para las hidrogenaciones catalíticas son adecuados, como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel o de cobalto, además, también los catalizadores mixtos tales como óxido de 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 o carbonato de estroncio), como óxidos o en forma finamente particulada. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como 25 metales de Raney. Se puede hidrogenar a presiones entre aproxima- 30

madamente 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre unos -80 y +150°, preferentemente entre 20 y 100°. La hidrogenación se efectúa en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, de un ácido carboxílico tal como ácido acético, de un éster, tal como acetato de etilo, de un éter, tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano. También se pueden emplear mezclas de disolventes, por ejemplo, también mezclas conteniendo agua.

Además, como agentes de reducción se pueden emplear hidruros de metal complejos tales como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  o dihidruros de sodio-aluminio-bis-(2-alcoxiatoxi), así como diborano, en caso dado bajo adición de catalizadores tales como  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  o  $\text{LiBr}$ . Como disolventes son adecuados para esto, en especial, los éteres tales como dietiléter, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano o diglimes, además, hidrocarburos tales como benceno. Para una reducción con  $\text{NaBH}_4$  son adecuados, como disolventes, en primer lugar, los alcoholes tales como metanol o etanol. Se reduce preferentemente a temperaturas entre unos -80 y +150°, en especial entre unos 20 y 120°. Los ésteres insaturados de fórmula  $\text{p}-(\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COOalquilo}$  se pueden reducir con  $\text{LiAlH}_4$  (por ejemplo, en THF) a unos 0 - 10° y/o tiempos de reacción breves (hasta unos 30 minutos) a los correspondientes alcoholes insaturados de fórmula I ( $\text{A} = -\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ); bajo calor (por ejemplo, bajo el calor de ebullición) y/o con tiempos de reacción más largos se pueden obtener, por el contrario, alcoholes principalmente saturados de fórmula I ( $\text{A} = -\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ).

Como método de reducción, por ejemplo, para los aldehidos y ésteres mencionados, es adecuada la reacción con hidrógeno nascente. Este producir, por ejemplo, mediante trata-

miento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, los sistemas cinc/ácido, cinc/lejía alcalina, hierro/ácido, estaño/ácido. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido acético. También es adecuado el sodio u otro metal alcalino en un alcohol tal como etanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico o también fenol, asimismo una aleación de aluminio-ríquel en solución alcalina-acuosa, en caso dado bajo adición de metanol, así como amalgama de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa para la obtención del hidrógeno nascente. En este método se encuentran las temperaturas de reacción entre unos 0 y unos 150, preferentemente entre unos 20 y 120°.

Los grupos amino que se encuentran en los anillos aromáticos se pueden retirar reductivamente, primero, por diazotación y reduciendo, a continuación, in situ las sales diazónicas obtenidas, por ejemplo, por ebullición con etanol, ácido fórmico,  $H_3PO_2$  o soluciones de estanita.

Las sustancias de fórmula I se obtienen, además, por solvólisis de los compuestos de fórmula II. En éstos, X puede significar Cl, Br, I,  $NH_2$  o un grupo OH funcionalmente modificado. El grupo OH puede estar, por ejemplo, funcionalmente modificado en forma de sus alcoholatos, por ejemplo, en forma de sus alcoholatos de magnesio, tal y como se forman como productos de reacción en las reacciones según Grignard, como ésteres, por ejemplo, como ésteres de ácido carboxílico, donde el resto ácido carboxílico posee preferentemente hasta 7 átomos de carbono (por ejemplo, benzoílo), como éster de ácido alquil- o arilsulfónico (donde el resto alquilo contiene preferentemente 1 a 6, el resto arilo preferentemente 6 a

10 átomos de carbono), o como éteres, por ejemplo, como alquiléter (donde el grupo alquilo contiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono), ariléter (donde el grupo arilo contiene preferentemente 6 a 10 átomos de carbono) o aralquiléter (donde el grupo aralquilo tiene preferentemente 7 a 11 átomos de carbono). Además, entran en consideración los ésteres del ácido bórico, que se forman intermediariamente en la hidroborización oxidativa. En detalle, X significa preferentemente Cl, Br, NH<sub>2</sub>, un grupo aciloxi tal como benzoiloxi, un grupo éster de ácido bórico o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi.

Los compuestos de fórmula II, donde X significa un grupo magnesio-alcoholato, se obtienen, por ejemplo, por reacción de compuestos de Grignard de fórmula

$$p-(R^1-C_6H_4O)-C_6H_4-CH(CH_3)-CH_2MgHal \quad (Hal = Cl, Br \text{ ó } I)$$

con formaldehído o compuestos de Grignard de fórmula

$$p-(R^1-C_6H_4O)-C_6H_4-CH(CH_3)-MgHal$$

con óxido etilénico. Estos, convenientemente, no se aíslan, sino que después de su formación se hidrolizan in situ con ácidos diluidos, por ejemplo, con ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o con solución acuosa de cloruro amónico, con lo que se forman los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula II, donde X significa Cl, Br, I o un grupo OH acilado se saponifican convenientemente en solución o suspensión acuosa o acuoso-alcohólica, si se desea, bajo adición de un facilitador de la disolución, por ejemplo, de un alcohol, glicol o glicoléter. Como agente saponificador se emplean preferentemente alcalis tales como NaOH o KOH, alcalis térreos, tales como Ca(OH)<sub>2</sub> o Ba(OH)<sub>2</sub>, o también suspensiones de Pb(OH)<sub>2</sub> o AgOH. Como disolventes sir-

ven preferentemente los alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y sus mezclas con agua. La saponificación se efectúa convenientemente a temperaturas entre unos 20 y 100, preferentemente entre 60 y 100°.

5 Los átomos de halógeno en los compuestos de fórmula II (X = Cl, Br o I) se pueden transformar además por tratamiento con sales ácido grasas, por ejemplo, acetato potásico o acetatos de metal pesado, en disolventes inertes tales como dimetilformamida (DMF) a temperaturas entre unos 20 y unos  
10 100° en los correspondientes grupos aciloxi.

Los grupos OH eterados se disocian convenientemente por reacción con hidrácidos halogenados tales como HBr o HI, trabajándose ventajosamente en ácido acético o ácido acético acuoso a temperaturas entre 60° y temperatura de ebullición,  
15 especialmente a temperatura de ebullición. Los compuestos de halógeno que se forman se hidrolizan, por regla general, a continuación con alcali alcohólico como anteriormente indicado.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además,  
20 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III o una sal de un compuesto de éstos con un compuesto de fórmula IV o una sal de un compuesto de éstos. Los productos de partida de fórmula III se obtienen, por ejemplo, por reacción de p-q<sup>1</sup>-acetofenonas con bromoacetato de etilo y cinc y ulterior deshidratación y/o reducción. Los compuestos de partida de fórmula IV  
25 son, por regla general, conocidos.

Se puede hacer reaccionar, bien un fenol de fórmula III (Q<sup>1</sup> = OH) con un compuesto de fórmula IV (Q<sup>2</sup> = Y) o un  
30 compuesto de fórmula III (Q<sup>1</sup> = Y) con un fenol de fórmula IV (Q<sup>2</sup> = OH). Los fenoles se encuentran en esta reacción preferen

temente en forma de los correspondientes fenolatos, especialmente de los correspondientes fenolatos sódicos o potásicos. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como DMF o hexametilfosforotriamida (HMPT) en presencia de catalizadores tales como polvos de cobre, a temperaturas entre unos 50 y unos 200, preferentemente entre 80 y 130°.

Los compuestos de fórmula I  $\text{A} = \text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH-}$  se obtienen, además, por disociación de HY (por ejemplo, deshidratación, deshidrohalogenación) a partir de los compuestos de fórmula V. Una deshidratación de los compuestos de fórmula V (Y = OH) se logra convenientemente por la acción de un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo tal como benceno o tolueno, a temperaturas entre unos 0 y 200°, preferentemente entre 80 y 110°, además también calentando durante varias horas en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como HMPT, preferentemente a temperaturas entre 150 y 200°.

Una deshidrohalogenación de los compuestos de fórmula V (Y = Cl, Br o I) se logra, por ejemplo, por la acción de bases inorgánicas u orgánicas, especialmente aminas terciarias tales como trietilamina, convenientemente en presencia de un disolvente inerte, a temperaturas entre unos 0 y 100°.

Además, los derivados de difeniléter de fórmula I se obtienen por halogenación de los compuestos correspondientes que, en lugar del resto R<sup>1</sup>, contienen un átomo de hidrógeno, por ejemplo, por reacción directa con cloro elemental o bromo en un disolvente inerte tal como éter, tetraclorometano o ácido acético, pudiendo estar presentes catalizadores,

por ejemplo, virutas de hierro, iodo o  $AlCl_3$ , preferentemente a temperaturas entre  $-30$  y  $100^{\circ}$ .

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, diazotando un compuesto correspondiente, que, sin embargo, en lugar del resto  $R^1$  contiene un grupo amino, y transformando el compuesto diazónico obtenido, a continuación, en el compuesto de fórmula I deseado.

Los productos de partida para este método de obtención se obtienen, por ejemplo, por reducción de los ésteres de ácido butírico correspondientes, que, sin embargo, en lugar del resto  $R^1$  contienen un grupo nitro; si se desea, se logra reducir, tanto el grupo nitro al grupo amino, como también el grupo éster al grupo hidroximetilo en una sola etapa.

Se diazota, por ejemplo, en solución acuosa ácido clorhídrico o ácido bromhídrico mediante adición de un nitrato inorgánico, preferentemente  $NaNO_2$ , a temperaturas entre unos  $-20$  y  $+10^{\circ}$ . El grupo diazónico se intercambia por cloro o bromo, preferentemente en solución acuosa caliente en presencia de  $Cu_2Cl_2$  o bien  $Cu_2Br_2$ . Para la introducción de un átomo de flúor se diazota, por ejemplo, en ácido fluorhídrico anhídrido y a continuación se calienta, o bien se hace reaccionar la sal diazónica con  $BF_3$  al tetraflúorborato diazónico de difícil solubilidad, que se aísla y térmicamente, por ejemplo, por calentamiento en un disolvente inerte, se transforma en el compuesto de flúor deseado.

Si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula I, el resto  $R^2$  se puede transformar mediante tratamiento con agentes solvolizantes o acilantes en otro resto  $R^2$ .

Un éster obtenido de fórmula I ( $R^2$  = alcanóilo con 1 a 6 átomos de carbono) se puede, si se desea, transformar

por solvólisis, preferentemente hidrólisis, en el correspondiente alcohol de fórmula I ( $R^2 = H$ ). La solvólisis se logra según los métodos arriba descritos; preferentemente se saponifica el éster con una base tal como NaOH o KOH.

5           A la inversa, también es posible acilar un alcohol obtenido de fórmula I ( $R^2 = H$ ), según los métodos descritos en la literatura, al correspondiente éster de ácido alcánico de fórmula I ( $R^2 =$  alcanoílo con 1 a 6 átomos de carbono). Como agentes de acilación entran especialmente en consideración  
10 los ácidos grasos con 1 - 6 átomos de carbono, así como preferentemente sus derivados reactivos, ante todo, sus haluros (por ejemplo, cloruro acético o bromuro acético) y sus anhídridos (por ejemplo, anhídrido acético). La acilación se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador ácido  
15 o básico. Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, los ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, además, los ácidos sulfónicos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico. Como catalizadores básicos entran en consideración, por ejemplo, los alcalis tales como  
20 NaOH o KOH, los carbonatos de metal alcalino, tales como  $Na_2CO_3$  o  $K_2CO_3$ , o las bases orgánicas tales como piridina. Si se desea, se puede emplear un disolvente inerte adicional. Sin embargo, también es posible emplear, como disolvente, un exceso de la base, por ejemplo, piridina. En un modo de trabajo  
25 preferente se hacen reaccionar alcoholes de fórmula I ( $R^2 = H$ ) con el correspondiente cloruro de ácido o anhídrido de ácido en piridina a temperatura ambiente.

30           También es posible esterificar con cetenos, preferentemente en disolventes inertes tales como éter, benceno o tolueno y bajo adición de uno de los catalizadores ácidos men

cionados. En general, la acilación se efectúa preferentemente a temperaturas entre 0 y 140, especialmente entre 20 y 100°.

5 Finalmente, se pueden, si se desea, reducir los difeniléteres insaturados obtenidos, de fórmula I ( $A = -C(CH_3)=CH-$ ) a los correspondientes compuestos saturados de fórmula I ( $A = -CH(CH_3)-CH_2-$ ), preferentemente por hidrogenación catalítica bajo las condiciones arriba indicadas, por ejemplo, en un catalizador de Pd.

10 Los compuestos de fórmula I  $\left[ \overline{A} = -CH(CH_3)-CH_2- \right]$  tienen un centro de asimetría. Por lo tanto, se pueden obtener en su síntesis como racematos o, en caso de emplearse productos de partida ópticamente activos, también en forma ópticamente activa. Un racemato obtenido se puede, si se desea, separar en los antípodas ópticos mecánica o químicamente, según métodos conocidos. Preferentemente se forman los diastereómeros del racemato por reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, con los cuales se forman ésteres diastereómeros. Pero también se pueden formar ésteres ácidos del racemato I, por ejemplo, los ésteres de ácido ftálico ácidos, que a continuación se transforman con bases ópticamente activas en las sales diastereómeras, de las cuales se pueden obtener los ésteres ácidos ópticamente activos y, por su saponificación, los antípodas ópticos de los  
15  
20  
25 compuestos de fórmula I.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración  
30 los productos orgánicos o inorgánicos, que sean adecuados pa-

ra la aplicación enteral, parenteral o topical y que no reaccione con los compuestos de fórmula I, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Estos preparados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes tales como agentes de conservación, estabilización, lubricación y/o humectación, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón/ colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. En caso deseado, pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas.

Las sustancias de fórmula I se administran, por regla general, en analogía a los antiflogísticos conocidos tales como indometacina, preferentemente en dosificaciones entre unos 10 y 1000 mg, especialmente entre 30 y 300 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I indicado en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: se agrega agua, se extrae con cloroformo, cloruro metilénico o éter, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfa-

to sódico, se filtra, se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización.

Ejemplo 1

5 Una solución de 31,7 g de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-  
2-butenato de etilo [obtenible por reacción de p-(p-clorofe-  
noxi)-acetofenona con bromoacetato de etilo y Zn y ulterior  
deshidratación del 3-hidroxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butira-  
to de etilo obtenido] en 300 cc de THF se gotea, bajo agita-  
ción, a una solución de 6,8 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 400 cc de THF. Se  
10 hierve durante 90 minutos, se enfría, se gotea primeramente  
una mezcla de 20 cc de THF y 5 cc de agua y, después, 5 cc de  
lejía sódica al 32 %, se elabora con cloroformo y agua y se  
obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-1-ol, aceite  
 $n_D^{20}$  1,5756.

15 Ejemplos 2 a 9

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reducción de  
los correspondientes ésteres de ácido 3-fenoxifenil-2-buténi-  
co con  $\text{LiAlH}_4$ , bajo calor de ebullición:

2. 3-(4-o-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol.
- 20 3. 3-(4-m-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol.
4. 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5485.
5. 3-(4-o-clorofenoxifenil)-butan-1-ol.
6. 3-(4-m-clorofenoxifenil)-butan-1-ol.
7. 3-(4-o-bromofenoxifenil)-butan-1-ol.
- 25 8. 3-(4-m-bromofenoxifenil)-butan-1-ol.
9. 3-(4-p-bromofenoxifenil)-butan-1-ol.

Ejemplo 10

A 5 - 10° se gotea bajo agitación una solución de 3 g de 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-2-butenato de etilo en 30 cc de THF a una solución de 0,38 g de LiAlH<sub>4</sub> en 30 cc de THF.

5 Después de agitar durante 10 minutos a 5° se elabora con THF acuoso y lejía sódica concentrada y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f. 52 - 54°.

Ejemplos 11 - 18

10 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de los correspondientes ésteres de ácido 3-fenoxifenil-2-buténico por reducción con LiAlH<sub>4</sub> a 5 - 10°:

11. 3-(4-o-flúorfenoxifenil)-2-buten-1-ol.
12. 3-(4-m-flúorfenoxifenil)-2-buten-1-ol.
13. 3-(4-o-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol.
14. 3-(4-m-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol.
- 15 15. 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f. 77 - 78°.
16. 3-(4-o-bromofenoxifenil)-2-buten-1-ol.
17. 3-(4-m-bromofenoxifenil)-2-buten-1-ol.
18. 3-(4-p-bromofenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f. 86 - 87°.

Ejemplo 19

20 Análogo al ejemplo 1 se reduce ácido 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butírico (obtenible por saponificación del correspondiente éster etílico) con LiAlH<sub>4</sub>, hirviéndose, sin embargo, durante 8 horas. Se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-1-ol; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5756.

Ejemplo 20

A una mezcla de 30,3 g de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-butenato de metilo y 90 cc de benceno se gotean, bajo agitación, 33,4 cc de una solución al 70 % de  $\text{NaAl}(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$  en benceno y se agita a continuación a  $80^\circ$  durante la noche. La mezcla se vierte sobre 130 cc de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 20 % y se agita durante una hora. Se separa, la fase bencénica se lava con agua, se separa, se evapora y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f.  $77 - 78^\circ$  (en ciclohexano).

10 Ejemplo 21

2,76 g de 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-1,3-butandiol se disuelven en 30 cc de ácido acético y se hidrogena a  $20^\circ$  y 1 atmósfera en 0,5 g de Pd-C al 10 % hasta parar. Después de filtrar y evaporar se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5485.

Ejemplo 22

Una solución de 2,75 g de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butanal (obtenible por hidrogenación del correspondiente cloruro de ácido) en 12 cc de etanol se gotea a una solución de 0,6 g de  $\text{NaBH}_4$  en 15 cc de etanol. Se agita durante 2 horas a  $20^\circ$ , se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5756.

Ejemplo 23

2 g de 1-benciloxi-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano [obtenible de 1-bromo-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano y Na-bencilato] se disuelven en 50 cc de metanol, se hidrogena en 0,5 g de catalizador de Pd-C al 5 % a  $20^\circ$  y presión normal

hasta terminar la recepción de hidrógeno y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5485.

Ejemplo 24

31,2 g de 4-(1-bromoetil)-4'-cloro-difeniléter  
5 (obtenible por bromación de 4-etil-4'-cloro-difeniléter con N-bromosuccinimida) y 2,43 g de magnesio en 350 cc de éter se prepara una solución de Grignard, se mezcla con una solución de 4,4 g de óxido etilénico en 20 cc de éter y se calienta en el autoclave durante 3 horas a 100°. Después de enfriar  
10 se descompone el producto formado de fórmula  $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-O-(p-C}_6\text{H}_4\text{)-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{OMgBr}$  con agua, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5756.

Ejemplo 25

15 2,42 g de 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-1-butano [obtenible de 2-(4-p-flúorfenoxifenil)-propanal y trifenilfosfinmetileno] se disuelven en 5 cc de diglima, se mezcla con 3 cc de una solución 1-m de  $\text{NaBH}_3$  en diglima y bajo  $\text{N}_2$  se gotea una solución de 0,56 g de eterato de  $\text{BF}_3$  en 1,2 cc de diglima.  
20 A continuación se agregan 0,7 cc de agua, después se gotean 1,4 cc de  $\text{NaOH}$  3-n así como 1,4 cc de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%, a 80 - 100°. Se enfría, se mezcla con agua de hielo, se elabora en la forma usual (con lo que se hidroliza el éster de ácido bórico intermediariamente formado) y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5485.  
25

Ejemplo 26

3,38 g de 1-bromo-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-butano [obtenible por bromación de 2-(4-p-clorofenoxifenil)-2-bute-

no<sup>7</sup> se disuelven en una mezcla de 15 cc de acetona y 15 cc de agua, se agrega una gota de ácido sulfúrico, se calienta durante 4 horas a 45°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f. 77-78°.

5 Ejemplo 27

2,78 g de 1-cloro-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano [obtenible por reacción de 4-(3-cloropropionil)-4'-flúor-difeniléter con CH<sub>3</sub>MgI así como ulterior hidrólisis y reducción<sup>7</sup> se hierve con una solución de 2 g de Ba(OH)<sub>2</sub> en 40 cc de butanol durante 3 horas, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5485.

10 Ejemplo 28

2,78 g de 1-cloro-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano se disuelven en 20 cc de DMF, se mezcla con 3 g de acetato potásico anhidro y se agita durante 3 horas a 60°. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-acetoxi-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano.

15 Ejemplo 29

Análogo al ejemplo 28 se hacen reaccionar 1-bromo-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno con acetato potásico al 1-acetoxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5682.

20 Ejemplo 30

Una solución de 2,74 g de 1-amino-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno [obtenible de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-butenamida con LiAlH<sub>4</sub>] en 50 cc de ácido acético acuoso al 25 15 % se mezcla con una solución de 1 g de NaNO<sub>2</sub> en 5 cc de

agua. Se calienta durante una hora a 80°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f. 77 - 78°.

Ejemplo 31

5                   2,90 g de 1-metoxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butano  
[obtenible por reacción de 1-metoxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-  
3-propanona con CH<sub>3</sub>MgI así como ulterior hidrólisis y reduc-  
ción] se hierve con una mezcla de 5 cc de HBr acuoso al 48 %  
y 5 cc de ácido acético durante 2 horas, se agregan 10 cc de  
10 KOH metanólico al 10 %, se vuelve a hervir durante 2 horas,  
se elabora con agua y cloroformo y se obtiene el 3-(4-p-cloro-  
fenoxifenil)-butan-1-ol, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5682.

Ejemplo 32

15                   Una mezcla de 2,22 g de p-iodofluórbenceno y 1,38 g  
de sal sódica del 3-p-hidroxifenil-butan-1-ol (obtenible por  
reducción de 3-p-hidroxifenilbutirato de etilo) se calienta  
en presencia de 1 g de polvo de Cu en 10 cc de HMPT durante  
8 horas a 90° y, después, se elabora en la forma usual. Se  
obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5485.

20                   Ejemplo 33

Una solución de 2,74 g de 3-p-iodofenil-2-buten-1-  
ol (obtenible por reducción de 3-p-iodofenil-2-butenato de  
etilo) y 1,5 g de p-clorofenolato sódico en 20 cc de DMF se  
calienta durante 8 horas a 130°. Después de la elaboración  
25 usual se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-ol,  
p.f. 77-78°.

Ejemplo 34

2,93 g de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-1,3-butan-1-ol  
[obtenible por reducción de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-3-hidroxi-butirato de etilo con  $\text{LiAlH}_4$ ] en 30 cc de HMPT se calienta  
5 durante 8 horas a  $180^\circ$ , se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-butan-1-ol, p.f.  $77-78^\circ$ .

Ejemplo 35

3,56 g de 3-bromo-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-1-ol [obtenible por bromación de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-1-ol] y 1,02 g de trietilamina se disuelven en 60 cc de tolueno, se agita durante 10 horas a  $60^\circ$ , se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-butan-1-ol, p.f.  $77 - 78^\circ$ .

15 Ejemplo 36

2,4 g de 3-p-fenoxifenil-butan-1-ol se disuelven en 20 cc de ácido acético, se mezcla, gota a gota, bajo agitación, a  $20^\circ$  con una solución de 0,8 g de cloro en 20 cc de ácido acético, se agita aún durante una hora y se evapora.  
20 Después de la elaboración usual con agua y cloroformo se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5756.

Ejemplo 37

Una solución de 0,7 g de  $\text{NaNO}_2$  en 2 cc de agua se gotea a  $0^\circ$  a una solución de 2,57 g de 3-(4-p-aminofenoxifenil)-butan-1-ol [obtenible por hidrogenación de 3-(4-p-nitrofenoxifenil)-butirato de etilo en  $\text{CuCr}_2\text{O}_4$ ] en 25 cc de ácido clorhídrico al 15 %. A continuación se gotean 1,2 cc de una solución al 40 % de  $\text{HBF}_4$ . El tetraflúorborato diazónico se

separa por succión, se lava con agua, se seca y se introduce, en porciones, en 20 cc de xileno hirviendo. Terminada la descomposición se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5485.

5 Ejemplo 38

2,55 g de 3-(4-p-aminofenoxifenil)-2-buten-1-ol  
[obtenible de 3-(4-p-nitrofenoxifenil)-2-butenato de etilo y  $\text{LiAlH}_4$ ] se disuelven en 30 cc de ácido clorhídrico al 10 %, a 0 - 5° se mezcla con 0,7 g de  $\text{NaNO}_2$  en 2 cc de agua, la solución obtenida se gotea lentamente a una solución caliente de  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  (obtenida por reducción de 2,1 g de sulfato cúprico con  $\text{SO}_2$  en 13 cc de agua en presencia de 2,6 g de  $\text{NaCl}$ ), se calienta durante otros 30 minutos a 90 - 95°, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f. 77 - 78°.

Ejemplo 39

Una solución de 3,02 g de 1-acetoxi-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano y 2 g de  $\text{NaOH}$  en 30 cc de etanol al 30 % se hierve durante 3 horas. Se mezcla con agua, se extrae con cloroformo, el extracto se evapora y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol,  $n_D^{20}$  1,5485.

Ejemplo 40

3,17 g de 1-acetoxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol se hierve con 2 g de  $\text{KOH}$  en 50 cc de metanol durante 2 horas, se agrega agua y cloroformo, se elabora y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol, p.f. 77 - 78°.

Ejemplo 41

Una mezcla de 2,77 g de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-  
2-luten-1-ol, 5 cc de anhídrido acético y 8 cc de piridina  
se deja reposar durante 15 horas a 20<sup>o</sup>, se vierte en agua de  
5 hielo, se elabora con cloroformo y agua y se obtiene el 1-ace  
toxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno,  $n_D^{20}$  1,5682.

Ejemplos 42 - 58

Análogo al ejemplo 41 se obtiene por acetilación  
de los alcoholes correspondientes:

- 10 42. 1-acetoxi-3-(4-o-flúorfenoxifenil)-butano.  
43. 1-acetoxi-3-(4-m-flúorfenoxifenil)-butano.  
44. 1-acetoxi-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano.  
45. 1-acetoxi-3-(4-o-clorofenoxifenil)-butano.  
46. 1-acetoxi-3-(4-m-clorofenoxifenil)-butano.  
15 47. 1-acetoxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butano.  
48. 1-acetoxi-3-(4-o-bromofenoxifenil)-butano.  
49. 1-acetoxi-3-(4-m-bromofenoxifenil)-butano.  
50. 1-acetoxi-3-(4-p-bromofenoxifenil)-butano.  
51. 1-acetoxi-3-(4-o-flúorfenoxifenil)-2-buteno.  
20 52. 1-acetoxi-3-(4-m-flúorfenoxifenil)-2-buteno.  
53. 1-acetoxi-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-2-buteno.  
54. 1-acetoxi-3-(4-o-clorofenoxifenil)-2-buteno.  
55. 1-acetoxi-3-(4-m-clorofenoxifenil)-2-buteno.  
56. 1-acetoxi-3-(4-o-bromofenoxifenil)-2-buteno.  
25 57. 1-acetoxi-3-(4-m-bromofenoxifenil)-2-buteno.  
58. 1-acetoxi-3-(4-p-bromofenoxifenil)-2-buteno, p.f. 48<sup>o</sup>.

Ejemplos 59 a 67

Análogo al ejemplo 41 se obtienen con los correspon

dientes anhídridos los correspondientes propionatos, butiratos, isobutiratos, valeratos, isovaleratos, trimetilacetatos, capronatos, isocapronatos y terc.butilacetatos, por ejemplo

59. 1-propioniloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
- 5 60. 1-butiriloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
61. 1-isobutiriloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
62. 1-valeriloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
63. 1-isovaleriloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
64. 1-trimetilacetoxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
- 10 65. 1-caproniloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
66. 1-isocaproniloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.
67. 1-terc.butilacetoxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.

Ejemplo 68

15 2,77 g de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol se calientan con 15 cc de ácido fórmico durante 2 horas a 80°, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-formiloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buteno.

Ejemplos 69 a 85

20 Análogo al ejemplo 68 se obtienen de los correspondientes alcoholes:

69. 1-formiloxi-3-(4-o-flúorfenoxifenil)-butano.
70. 1-formiloxi-3-(4-m-flúorfenoxifenil)-butano.
71. 1-formiloxi-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butano.
72. 1-formiloxi-3-(4-o-clorofenoxifenil)-butano.
- 25 73. 1-formiloxi-3-(4-m-clorofenoxifenil)-butano.
74. 1-formiloxi-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butano.
75. 1-formiloxi-3-(4-o-bromofenoxifenil)-butano.
76. 1-formiloxi-3-(4-m-bromofenoxifenil)-butano.

77. 1-formiloxi-3-(4-p-bromofenoxifenil)-butano.  
78. 1-formiloxi-3-(4-o-flúorfenoxifenil)-2-buteno.  
79. 1-formiloxi-3-(4-m-flúorfenoxifenil)-2-buteno.  
80. 1-formiloxi-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-2-buteno.  
5 81. 1-formiloxi-3-(4-o-clorofenoxifenil)-2-buteno.  
82. 1-formiloxi-3-(4-m-clorofenoxifenil)-2-buteno.  
83. 1-formiloxi-3-(4-o-bromofenoxifenil)-2-buteno.  
84. 1-formiloxi-3-(4-m-bromofenoxifenil)-2-buteno.  
85. 1-formiloxi-3-(4-p-bromofenoxifenil)-2-buteno.

10 Ejemplo 86

2,58 g de 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-2-buten-1-ol se disuelven en 50 cc de etanol y se hidrogena en 1 g de Pd-C al 5 % a 20° y presión normal hasta parar. Después de filtrar y evaporar se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-1-ol, aceite,  $n_D^{20}$  1,5485.

15 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen los compuestos de fórmula I.

Ejemplo A: Tabletas

20 Una mezcla, compuesta de 1 kg de 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buten-1-ol, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de trigo, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 100 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

25 Análogo al ejemplo A se prensan tabletas, que a continuación se dotan, en la forma usual, de un revestimiento compuesto de azúcar de caña, fécula de trigo, talco y traganta.

Ejemplo C: Cápsulas

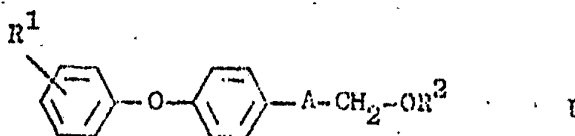
5 kg de 3-(4-p-clorófenoxifenil)-2-buten-1-ol se llenan, en la forma usual, en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 250 mg de sustancia activa.

5 En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y cápsulas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

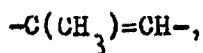
NOTA .-

10 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 alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en  
15 Alemania, bajo el número P 25 02 786.5, de fecha de 24 de enero de 1.975, 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, sobre:  
20 PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DIFENIL-ETER; caracterizándose por lo siguiente:

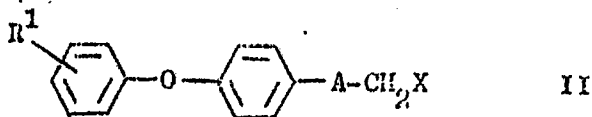
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de difeniléter de fórmula general I.



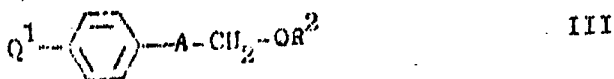
25 donde R<sup>1</sup> significa F, Cl o Br, R<sup>2</sup> significa H o alcanoílo con 1 - 6 átomos de carbono y A significa -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- ó



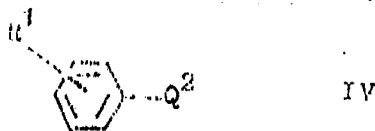
5 caracterizado porque un compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula I, pero que, adicionalmente o en lugar de átomos de hidrógeno contiene, como mínimo, un grupo reducible o sustituible por hidrógeno, se trata con un agente reductor, o porque un compuesto de fórmula general II



10 donde X significa Cl, Br, I,  $\text{NH}_2$  o un grupo OH funcionalmente modificado distinto a  $\text{OR}^2$  y  $\text{R}^1$  y A tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente solvolizante, o porque un compuesto de fórmula general III

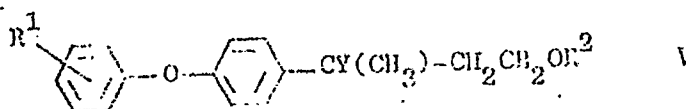


o una sal de un compuesto de éstos se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV



15 o una sal de un compuesto de éstos, donde uno de los grupos  $\text{Q}^1$  o bien  $\text{Q}^2$  significa OH, y el otro de estos grupos significa Y, Y significa Cl, Br, I,  $\text{NH}_2$ , OH o un grupo OH funcionalmente modificado y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y A tienen el significado arriba indicado, o porque un compuesto de fórmula general V

20



5 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e Y tienen los significados arriba indicados, se  
tratan con un medio disociador de HY, o porque un compuesto  
que, por lo demás, corresponde a la fórmula I, pero que, sin  
embargo, en lugar del resto R<sup>1</sup> contiene un átomo de hidrógeno,  
se trata con un agente de halogenación o porque en un compues  
to, por lo demás, correspondiente a la fórmula I, pero que,  
sin embargo, en lugar del resto R<sup>1</sup> lleva un grupo amino, este  
10 grupo amino se diazota y, a continuación, se transforma en  
el resto R<sup>1</sup>, y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido  
de fórmula I el resto R<sup>2</sup> se transforma por tratamiento con  
un agente solvolizante o acilante en otro resto R<sup>2</sup> y/o un en  
lace doble presente en el resto A se retira mediante trata  
miento con agentes reductores.

15 2.- Procedimiento para la obtención de derivados  
de difeniléter, tal y como queda sustancialmente descrito en  
la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 12 MAYO 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT

BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

J. M. ESCOBAR ASTRO Y FOMBO

p. Firmado: L. Gaeta Fernández