

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCIÓN

20 JUN 1977

CONCEDIDA

(11) NUMERO	(10) ES	(10) A 1
445.253	(21)	
(22) FECHA DE PRESENTACION	(23)	
17-2-1976		

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
6909/75	19-2-1975	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCIÓN

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS FENO-  
XIALILICOS HIPOLIPIDEMICOS.

(71) SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House Great West Road-Brentford Middlesex-INGLATERRA -

(72) INVENTOR (ES)

Richard Mark Hindley de nacionalidad británica.

(73) TITULAR (ES)

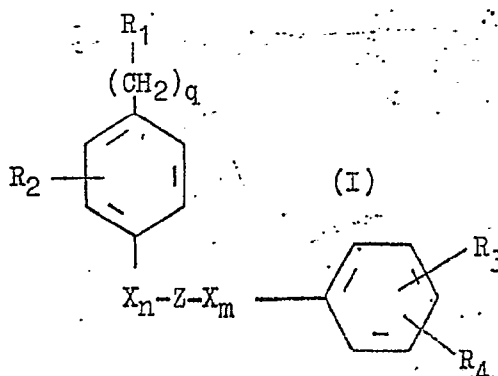
(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas con actividad hipolipidémica y en especial a composiciones que comprenden compuestos fenoxialílicos.

5 Las enfermedades vasculares oclusivas se caracterizan por la acumulación de lípidos (especialmente colesterol, triglicéridos y fosfolípidos) en el interior de las grandes arterias. Estas lesiones obstruyen el vaso y dan lugar a isquemia del órgano abastecido por la arteria. Una isquemia prolongada o súbita producida de esta forma es una importante causa de fallecimiento en muchos países. Se ha demostrado que los niveles aumentados de lípidos, por ejemplo colesterol, en la sangre están relacionados con una mayor prevalencia de las enfermedades de la arteria coronaria y de los ataques cardíacos y, por lo tanto, existe la demanda de una droga que reduzca eficazmente los niveles de lípidos en suero.

15 En nuestra patente alemana publicada 2.439.458 se describe una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables junto con un compuesto de fórmula (I):



30 donde

$R_1$  es un grupo ácido carboxílico o un grupo capaz de ser convertido en el organismo humano en un grupo ácido carboxílico;

$R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior;

$R_3$  es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior;

$R_4$  es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, nitro o éster carboxílico o bien  $R_3$  y  $R_4$  unidos forman el resto de un anillo bencénico;

Z es oxígeno o azufre;

X es un grupo alquileo inferior, alquilenoxi inferior, alquilentio inferior o alquilencarbonilo inferior, lineal o ramificado;

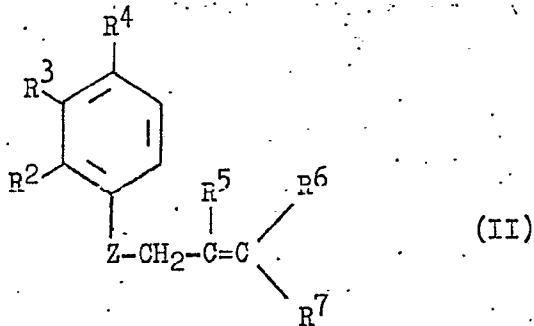
q es cero o un número entero de 1 a 12 y uno de los símbolos m y n es cero y el otro es uno.

Hemos encontrado una clase de compuestos fenoxialílicos o feniltio alílicos sustituidos, en la que algunos miembros individuales poseen una útil actividad hipolipidémica.

Aunque se han descrito ciertos derivados bencénicos sustituidos, entre otros, por grupos alquenoiloxi o alquenoiltio como poseedores de actividad farmacológica, habitualmente propiedades anti-inflamatorias o analgésicas (véanse, por ejemplo, las patentes belgas 621.225 y 718.575, las patentes francesas 1.580.970, 2.054.532 y 2.108.943 y las patentes estadounidenses 3.586.713 y 3.824.277), no conocemos ninguna bibliografía que sugiera esta clase específica de alil-oxibencenos y aliltiobencenos o que estos compuestos puedan

1 poseer actividad hipolipidémica.

Por consiguiente, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, junto con un compuesto de fórmula (II):



15 donde uno de los grupos  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representa un grupo  $-(CH_2)_qR^1$  y los restantes grupos  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;

20  $R^1$  es un grupo ácido carboxílico o una sal, éster, amida o hidrazida de un grupo ácido carboxílico, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi inferior; ciano, formilo, acilo, carboxil-acilo o tetrazol;

$q$  es cero o un número entero de 1 a 12;

$Z$  es oxígeno o azufre y

$R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

25 En el sentido utilizado aquí, el adjetivo "inferior" significa que la porción alquímica del grupo al que se aplica contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Los grupos alquilo inferior adecuados para  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  en la fórmula (II) son los grupos metilo, etilo y propilo y butilo de cadena lineal y ramificada.

30 Preferiblemente  $R^5$  es hidrógeno.

1 Un compuesto donde  $R^6$  y  $R^7$  son grupos diferentes y el correspondiente compuesto donde estos grupos están intercambiados serán, naturalmente, isómeros geométricos uno de otro. Se sobreentiende que esta invención incluye ambos isómeros cis y trans así como sus mezclas.

5 Cuando el grupo  $R^1$  es una sal de un grupo ácido carboxílico, las sales adecuadas son las sales metálicas, v.g. sales de aluminio y metales alcalinos como sodio o potasio, sales de metales alcalino-térreos como calcio o magnesio y sales de amonio o amonio sustituido, por ejemplo las formadas con alquilaminas inferiores como trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores como 2-hidroxi-etilamina, bis(2-hidroxi-etil)amina o tri(2-hidroxi-etil)amina, cicloalquilaminas como biciclohexilamina o con procaína, dibencilamina, N,N-dibencil-etilendiamina, 1-efenamina, N-etilpiperidina, N-bencil- $\beta$ -fenetilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletildiamina o bases del tipo de la piridina como piridina, colidina o quinoleína.

10 Las sales preferidas son las sales de sodio y potasio.

15 Los grupos éster adecuados son los ésteres alquílicos, arílicos y aralquílicos, por ejemplo ésteres alquílicos  $C_{1-20}$ , de cadena lineal o ramificada. Se prefieren los ésteres alquílicos inferiores y aralquílicos inferiores como los ésteres metílico, propílico, butílico, pentílico y hexílico (estos cuatro últimos de cadena lineal y ramificada) y bencílico.

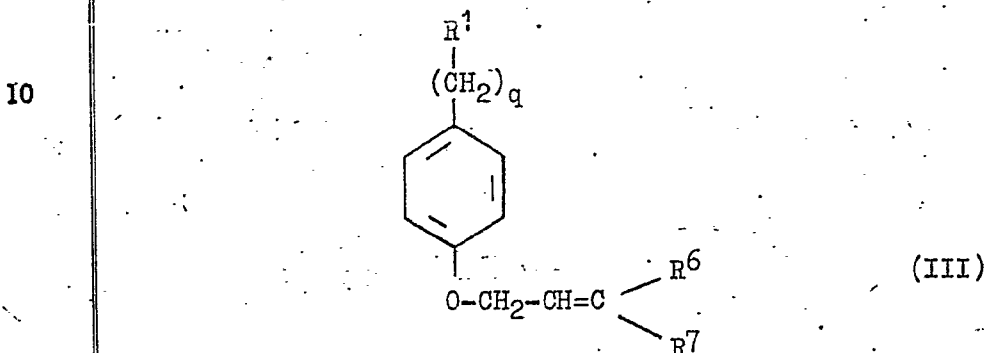
20 Los grupos alquilo adecuados para el grupo  $R^1$  son los grupos alquilo  $C_{1-20}$  lineales y ramificados, preferiblemente grupos alquilo inferiores y en especial metilo. Cualquiera de estos grupos alquilo puede estar sustituido en cualquier

1 posición con un grupo hidroxilo o alcoxi inferior.

Entre estos grupos alquilo sustituidos se prefieren los grupos hidroximetilo, metoximetilo y etoximetilo.

5 Los grupos acilo adecuados son los grupos alcanoilo, preferiblemente alcanoilo inferior, por ejemplo acetilo.

Un grupo especialmente útil de compuestos para uso en las composiciones de esta invención es el representado por la fórmula (III):



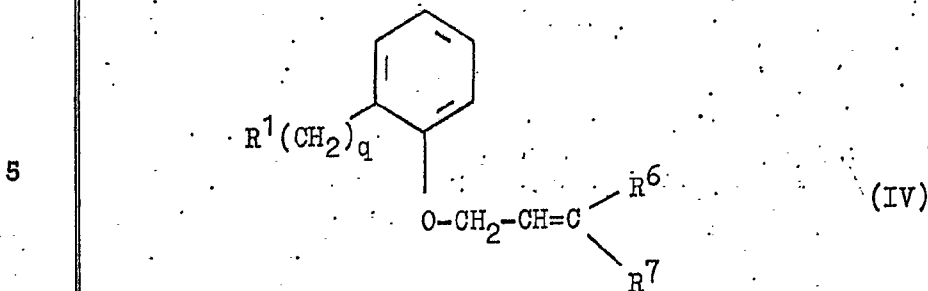
15 donde  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $q$  son los definidos en relación con la fórmula (II).

20 Para que un compuesto presente posibilidades máximas como agente hipolipidémico, debe reducir considerablemente los niveles de lípidos en suero y ejercer poco o ningún efecto sobre el crecimiento, el peso del hígado y los lípidos del hígado. Dentro de los compuestos de fórmula (III) esta combinación de parámetros es cumplida de la forma más satisfactoria cuando  $R^1$  es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster del mismo cuando  $q$  es cero o cuando  $R^1$  es un grupo metilo, hidroximetilo o ácido carboxílico o una sal o éster del mismo cuando  $q$  es un número entero de 1 a 12.

25 Otro grupo de compuestos con buena actividad hipolipidémica y útil en las composiciones de esta invención es el

30

1 representado por la fórmula (IV):

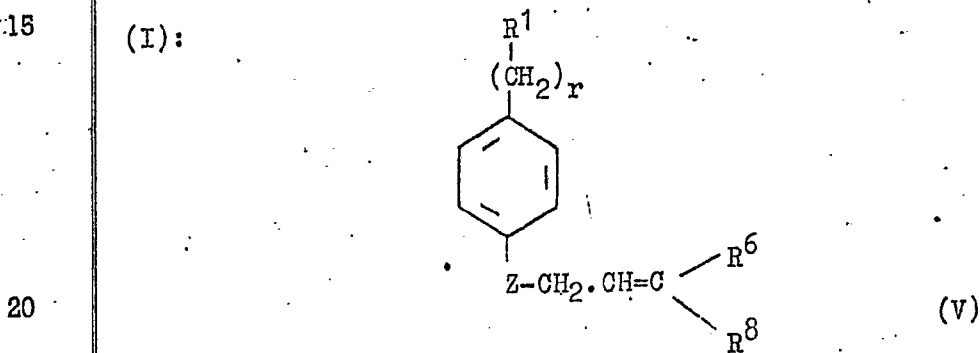


donde R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y q son los definidos anteriormente con respecto a la fórmula (II).

10 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquéllos donde q es cero y R<sup>1</sup> es un grupo carboxilo o una sal o éster del mismo.

Otra subclase de compuestos útil para su incorporación a las composiciones de este invento responde a la fórmula

15 (I):



20

donde R<sup>1</sup>, Z y R<sup>6</sup> son los definidos con respecto a la fórmula (II), r es un número entero de 1 a 12 y R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior.

25

El número entero r puede ser convenientemente de 2 a 6.

Preferiblemente r es 2 cuando R<sup>1</sup> es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster alquílico del mismo.

30

Las composiciones pueden ser formuladas para su administración por cualquier vía, aunque se prefiere la administra-

1 ción oral. Las composiciones pueden adoptar la forma de ta-  
bレット, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados  
líquidos, como soluciones o suspensiones orales o parentera-  
les estériles:

5 Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden  
encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener los  
excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejem-  
plo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o  
10 polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar,  
almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubri-  
cantes para comprimidos, por ejemplo estearato magnésico,  
talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejem-  
plo almidón de patata o agentes humectantes aceptables como  
15 laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser recubiertas  
de acuerdo con métodos conocidos en la práctica farmacéuti-  
ca normal. Los preparados líquidos orales pueden adoptar la  
forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones o emulsiones  
acuosas u oleosas, jarabes o elixires o pueden presentarse  
20 como producto seco para su reconstitución con agua u otro  
vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos  
pueden contener los aditivos convencionales como agentes  
suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa,  
jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboxime-  
tilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comesti-  
25 bles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo leciti-  
na, monooleato de sorbitano o goma arábica; vehículos no  
acuosos (que pueden ser aceites comestibles), por ejemplo  
aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres  
oleosos como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico;  
30 preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o

1 propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Los supositorios contienen las bases convencionales para supositorios, v.g. manteca de cacao u otro glicérido.

5 Para la administración parenteral, se preparan dosis unitarias fluidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, de acuerdo con el vehículo y con la concentración utilizados, puede ser suspendido o disuelto en agua para inyección y esterilizado por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo coadyuvantes como anestésicos locales, agentes preservativos y agentes reguladores del pH. Para aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada después de introducirla

10 en el vial y eliminada el agua a vacío. El polvo liofilizado seco se sella después en el vial y se suministra un vial de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan prácticamente de la misma forma a excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de ser disuelto y la esterilización no puede ser realizada por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por exposición al óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente se incluye un agente tensoactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

15

20

25

Las composiciones pueden contener de 0,1 % a 99 % en peso, preferiblemente de 10 a 60 % en peso, del material activo, de acuerdo con el método de administración. Cuando las composiciones están constituidas por dosis unitarias, cada unidad

30

contiene preferiblemente de 50 mg a 1 g del ingrediente

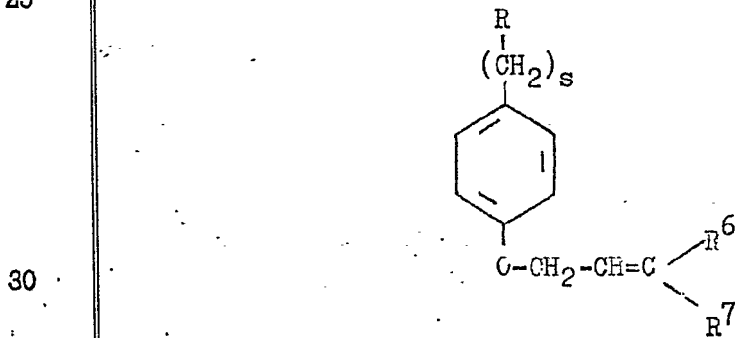
1 activo. La dosis empleada para el tratamiento de adultos hu-  
manos oscilará preferiblemente entre 100 mg y 5 g al día,  
por ejemplo 1500 mg al día, de acuerdo con la vía y frecuen-  
cia de administración.

5 También está incluido dentro de esta invención un mé-  
todo para controlar o reducir los niveles de lípidos en el  
suero de los mamíferos, incluido el hombre, cuyo método con-  
siste en administrar al mamífero uno o más compuestos de  
fórmula (II). Se prefiere la administración por vía oral.

10 Algunos de los compuestos de fórmula (II) son compues-  
tos nuevos. Así, esta invención también proporciona compues-  
tos de fórmula (II) donde:

- 15 i) q es cero, uno o dos; R<sup>1</sup> es ciano y R<sup>2</sup> a R<sup>7</sup> y Z son los  
definidos con respecto a la fórmula (II), o  
ii) q es un número entero de 2 a 12, R<sup>1</sup> es un grupo ácido  
carboxílico o una sal, éster, amida o hidrazida del mismo,  
no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, un grupo al-  
quilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hi-  
droxilo o alcoxi inferior, un grupo ciano, formilo, acilo  
20 o carboxil-acilo y Z y R<sup>2</sup> a R<sup>7</sup> son los definidos con  
respecto a la fórmula (II) a excepción de que, cuando Z  
es oxígeno y q es 2, entonces R<sup>1</sup> no es un grupo ácido  
carboxílico.

25 Una clase de nuevos compuestos responde a la fórmula:



1 donde R es un grupo alquilo inferior o un grupo éster de ácido carboxílico, s es un número entero de 2 a 6 y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son los definidos con respecto a la fórmula (II).

5 Entre los nuevos compuestos específicos se incluyen los siguientes:

3-[4-(3-metil-but-2-eniloxi)fenil]propionato de etilo,  
éter 4-(but-2-enil-1-oxi)bencilético,

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo,  
2-(but-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo,

10 4-(but-2-enil-1-oxi)fenilacetato de etilo,

4-(but-2-enil-1-oxi)benzonitrilo,

2-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona,

3-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona,

4-(but-2-enil-1-oxi)etilbenceno,

15 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de isopropilo,

4-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]butan-2-ona,

2-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo,

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de bencilo,

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de n-hexilo,

20 ácido 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propiónico,

ácido 4'-(but-2-enil-1-oxi)benzoico,

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato sódico,

4'-(but-2-enil-1-oxi)benzoato sódico,

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionoil-hidrazida,

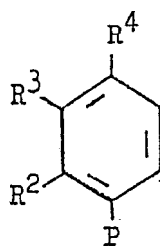
25 4-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona,

4-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo,

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo,

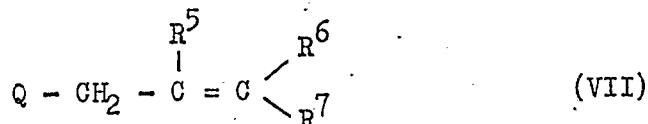
3-[4'-(hept-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo.

30 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

con un compuesto de fórmula (VII):



donde uno de los grupos P o Q es -ZH [donde Z es el definido con referencia a la fórmula (II)] o un derivado reactivo del mismo y el otro es un grupo fácilmente desplazable y donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son los definidos con respecto a la fórmula (II) anterior y opcionalmente convirtiendo después el grupo R<sup>1</sup> dentro del sustituyente R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> en un grupo R<sup>1</sup> diferente.

El producto resultante de fórmula (II) puede ser combinado después con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir las nuevas composiciones de la invención.

Los derivados reactivos del grupo -ZH son las sales y otros derivados que aumentan la nucleofilia del átomo Z.

Por "grupo fácilmente desplazable" se entiende un átomo o un grupo desplazable por un centro nucleofílico (como el par de electrones solitario de un ión hidroxilo, oxígeno o alcóxido). Estos grupos son los haluros como I, Br o Cl; los pseudohaluros como el grupo azido N<sub>2</sub>-; los ésteres activos como los grupos O-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- O-CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; los compuestos preparados in situ a partir de agentes deshidratantes como carbodiimidas o carbonil-diimidazoles, pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, pentóxido de fósfo-

1 ro o ácido sulfúrico; u otros grupos salientes buenos de este tipo.

5 Para la preparación de compuestos donde Z es oxígeno, el grupo -ZH es un grupo hidroxilo. Si el compuesto hidroxílico utilizado en la reacción de condensación anterior se encuentra en forma de una sal, generalmente está en forma de la sal sódica o potásica.

10 Cuando la reacción de condensación utiliza una sal como una de las sustancias reaccionantes, la sal es preferiblemente producida mediante una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico, sodamida o un alcóxido sódico como metóxido sódico. Los disolventes adecuados para la reacción son la dimetilformamida o el dimetilsulfóxido (especialmente cuando se emplea hidruro sódico o sodamida como base), metanol (cuando se emplea metóxido sódico) y etanol (cuando se emplea etóxido sódico).

15 Alternativamente, puede emplearse el grupo hidroxilo libre en el compuesto (VI) o (VII) y entonces el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo una base orgánica terciaria como piridina, trietilamina o N-metilpirrolidina; o carbonato potásico (en acetona como disolvente).

20 Para la preparación de compuestos de fórmula (II) donde Z es azufre, el grupo -ZH es un grupo tiol. Este grupo puede ser utilizado en la condensación anterior ya sea como tiol libre o como una sal del mismo.

25 Puede ser preferible modificar el grupo  $R^1$  dentro de los sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$  y/o  $R^4$  después de la reacción de condensación en lugar de antes. Así, es preferible, cuando se preparan compuestos de fórmula (II) donde  $R^1$  es una amida

1 o un grupo ácido carboxílico, preparar primero el correspon-  
diente compuesto con un grupo éster de ácido carboxílico y  
después convertir este grupo en un grupo ácido carboxílico  
5 o una amida por medios convencionales. Puede observarse que  
algunos de los compuestos donde R<sup>1</sup> es un éster alquílico son  
difíciles de hidrolizar al correspondiente grupo ácido car-  
boxílico y con frecuencia es conveniente preparar el éster  
bencílico mediante la condensación anterior, porque este és-  
ter es más fácilmente hidrolizable.

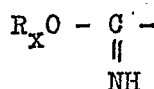
10 Análogamente, si el grupo R<sup>1</sup> contiene un grupo hidro-  
xilo, puede ser ventajoso protegerlo primero por formación  
de un éster fácilmente hidrolizable que pueda ser separado  
después de la reacción de condensación.

15 Otros métodos de preparación de los compuestos donde R<sup>1</sup>  
contiene un grupo éster son la esterificación del ácido li-  
bre o sus sales u otro derivado reactivo del ácido o la  
transesterificación de un compuesto con un grupo éster di-  
ferente. La esterificación puede ser realizada por cualquier  
20 método convencional, por ejemplo por reacción del ácido li-  
bre: (a) con el alcohol apropiado en presencia de un catali-  
zador como un ácido fuerte, cloruro de hidrógeno seco o áci-  
do p-toluensulfónico o (b) con el haluro o sulfato del alco-  
hol apropiado, en presencia de dimetilsulfóxido y carbonato  
cálcico o con el haluro en presencia de hexametilfosfora-  
25 mida o (c) por métodos de catálisis con transferencia de  
fases con el haluro y/o el sulfato del alcohol en solución  
acuosa y/u orgánica, en presencia de una sal de amonio cua-  
ternario como bisulfato o haluro de tetrabutilamonio o ha-  
luro de benciltrimetilamonio.

30

1 La formación de los compuestos (II) donde R<sup>1</sup> es un éster también puede ser llevada a cabo por métodos convencionales de transesterificación, por ejemplo reacción de un  
5 éster con el segundo alcohol apropiado, en presencia de un catalizador como la sal sódica del alcohol o cloruro de hidrógeno seco, ácido p-toluensulfónico o cianuro potásico.

Los compuestos de fórmula (II) donde R<sup>1</sup> es un éster también pueden ser preparados por alcanolisis del correspondiente nitrilo (R<sup>1</sup> es C≡N) o por hidrólisis de un iminoéter de  
10 fórmula (II) donde R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



donde R<sub>x</sub> es el resto hidrocarbonado de un alcohol o fenol.

15 Los compuestos donde R<sup>1</sup> contiene un grupo ácido carboxílico también pueden ser preparados por hidrólisis catalizada por ácidos o bases del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde R<sup>1</sup> está seleccionado entre:

- a) un grupo amida de ácido carboxílico
- b) un grupo nitrilo (-C≡N)
- 20 c) un grupo ácido carboxílico esterificado.

La hidrólisis de las amidas puede llevarse a cabo utilizando un ácido mineral como catalizador, adecuadamente ácido  
25 clorhídrico o ácido sulfúrico. La hidrólisis catalizada por bases puede ser llevada a cabo utilizando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, v.g. hidróxido sódico o potásico. La reacción de hidrólisis se lleva a cabo adecuadamente en solución acuosa y se prefieren unas condiciones de reacción bastante severas, v.g. reflujo durante  
30 varias horas. El compuesto deseado puede ser aislado en for-

1 ma de ácido libre por neutralización de la mezcla de reac-  
ción resultante o como la sal de adición de base apropiada  
(v.g. sal sódica si se emplea hidróxido sódico) o la sal de  
adición de ácido (v.g. el hidrocloreuro si se emplea HCl).  
5 Alternativamente, el ácido libre puede ser convertido en  
cualquier sal deseada por procedimientos habituales.

En la hidrólisis de un compuesto donde  $R^1$  es un grupo  
nitrilo se libera amoníaco y, por lo tanto, el catalizador  
preferido es un ácido que se combine con el amoníaco, v.g.  
10 un haluro de hidrógeno como HCl o HBr. Si se utiliza una  
hidrólisis catalizada por bases, se libera amoníaco y el áci-  
do se obtendrá en forma de sal alcalina o, después de la  
neutralización, como ácido libre.

En la hidrólisis de un grupo ácido carboxílico esteri-  
15 ficado, el procedimiento implica preferiblemente la hidró-  
lisis con una base fuerte como hidróxido sódico. Los grupos  
ácido carboxílico esterificado  $R^1$  pueden ser, por ejemplo,  
grupos alcoxicarbonilo inferior como metoxicarbonilo o terc-  
butoxicarbonilo. Las observaciones realizadas sobre las sa-  
20 les del ácido libre resultante también son aplicables en es-  
te caso.

Otro método para la preparación de los compuestos de  
fórmula (II) donde  $R^1$  es un grupo ácido carboxílico compren-  
de la carbonatación de un compuesto de fórmula (II) donde  
25  $R^1$  es un grupo de fórmula:



seguida de hidrólisis, donde M es magnesio, calcio o litio  
y X es cloro, bromo o yodo. Naturalmente, estos reactivos  
son conocidos en la técnica y pueden ser preparados por mé-  
30 todos conocidos. La carbonatación se lleva a cabo preferi-

1 blemente empleando dióxido de carbono gaseoso pero en ocasiones puede utilizarse el dióxido de carbono sólido. La hidrólisis del compuesto intermedio formado después de la carbonatación puede llevarse a cabo simplemente por adición de agua.

5 Los compuestos de fórmula (II) donde  $R^1$  es un grupo hidroximetilo pueden ser preparados por reducción del compuesto donde  $R^1$  es un grupo formilo o éster, por ejemplo con boro-hidruro sódico.

10 Los compuestos donde  $R^1$  contiene un grupo carboxilo pueden ser preparados por oxidación del correspondiente precursor de fórmula (II) donde  $R^1$  está seleccionado entre:

- a) formilo
- b) metilo
- c) hidroximetilo
- 15 d) acilo.

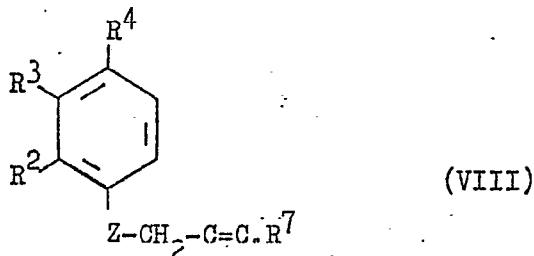
Son ejemplos de reactivos que pueden ser empleados para efectuar estas oxidaciones, respectivamente:

- a) óxido de plata básico o ácido nítrico concentrado
- b) dicromato sódico o potásico ácido
- 20 c) dióxido de manganeso seguido de óxido de plata básico
- d) un hipohaluro. El grupo acilo puede ser un grupo

25 acetilo ( $CH_3CO$ ). Preferiblemente el hipohalito reaccionante es un hipohalito sódico que puede ser generado in situ en solución acuosa por reacción de hidróxido sódico sobre una mezcla de yodo y yoduro potásico.

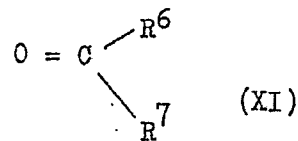
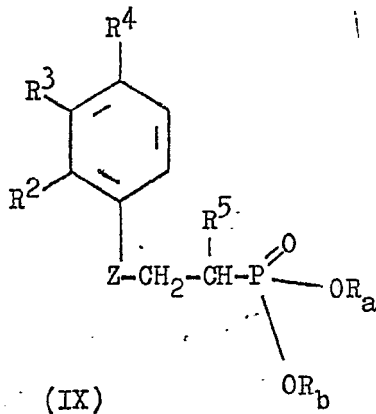
30 El ácido libre deseado puede ser aislado y convertido en cualquier sal deseada por métodos conocidos.

1            Los compuestos de fórmula (II) donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno y se encuentran en configuración cis pueden ser preparados por hidrogenación del correspondiente acetileno de fórmula (VIII):



10           Puede emplearse adecuadamente una hidrogenación catalítica en presencia de paladio sobre sulfato bórico.

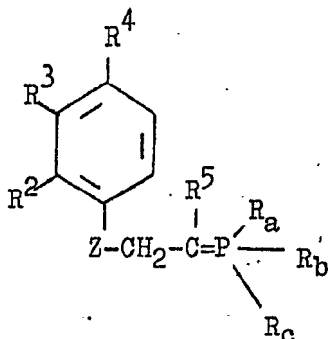
15           Los compuestos de la invención también pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) o (X) con un compuesto de fórmula (XI) o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) o (XIV).



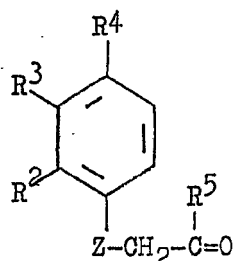
30

1

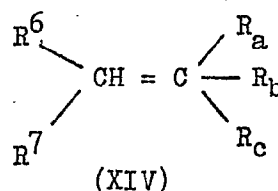
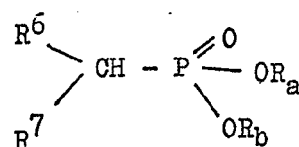
5



10



15



20

donde los símbolos  $R^2-R^7$  y Z son los definidos con respecto a la fórmula (II), y  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es alquilo inferior, arilo o aralquilo.

25

La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte como dimetilformamida, a una temperatura de unos 10 a unos 100°C. Bajo estas condiciones, la reacción transcurre suavemente durante un periodo de algunos minutos a algunas horas y el producto puede ser aislado por cualquiera de las técnicas habituales, v.g. evaporación del disolvente o precipitación con un anti-disolvente seguida de filtración. En muchos casos, la reacción puede llevarse a cabo en un di-

30

1        solvente en el que sea insoluble el producto y en estos casos  
el sólido precipitado puede ser recogido por filtración. La  
purificación del producto puede hacerse por cualquiera de  
5        las técnicas cromatográficas o de recristalización habitua-  
les.

      Durante la preparación de los materiales de partida  
(IX), (X), (XI), (XII), (XIII) o (XIV) y naturalmente del pro-  
ducto final (II) puede ser conveniente proteger cualquier  
grupo especialmente reactivo presente. Así, los grupos ácido  
10        carboxílico libre son preferiblemente protegidos por esteri-  
ficación; los grupos amino libre puede ser protegido utilizar-  
do los grupos conocidos para este fin en la síntesis de pép-  
tidos.

      Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

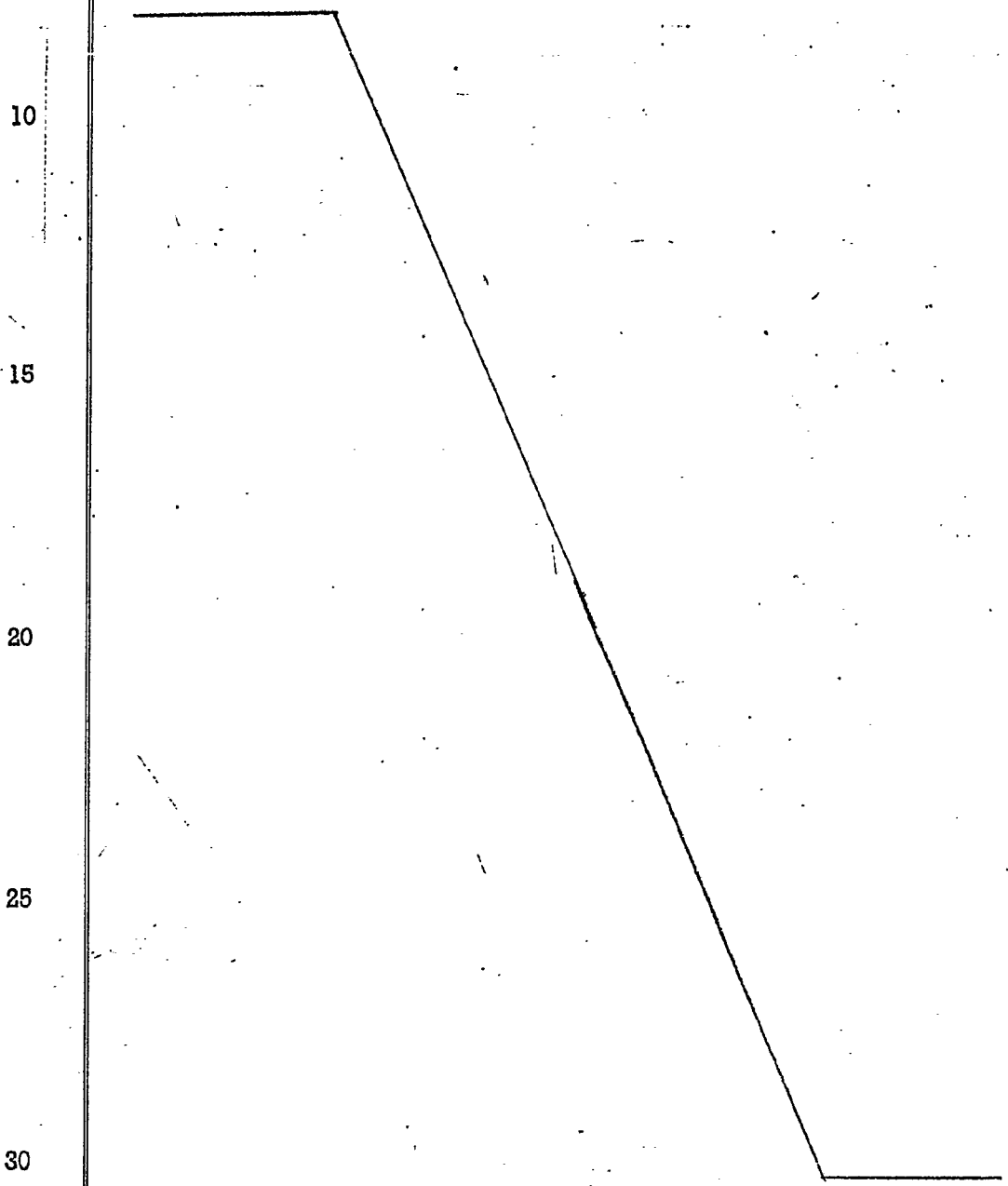
15        En estos ejemplos, los productos que pueden existir co-  
mo isómeros geométricos son una mezcla de los isómeros cis  
y trans salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

3-[4- (3-metil-but-2-eniloxi)fenil ] propionato de etilo

20        Se disuelven 1,6 g (0,07 moles) de sodio en 50 ml de  
etanol absoluto protegiéndolo de la humedad atmosférica. A  
esta solución se añade otra de 9,7 g (0,05 moles) de 3-(4-  
hidroxifenil)propionato de etilo en 25 ml de etanol absoluto  
y la mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura am-  
25        biente. Se añaden gota a gota a la solución agitada 6,7 g  
(0,05 moles) de 1-bromo-3-metil-but-2-eno en 25 ml de etanol  
absoluto y la mezcla se hierve a reflujo con agitación du-  
rante 6 horas. Se enfría la mezcla, se filtran las sales inor-  
gánicas y se lavan con 30 ml de etanol frío y se evapora el  
30        filtrado. El residuo se disuelve en 150 ml de diclorometano,

1 se lava dos veces con 100 ml cada vez de solución de hidró-  
xido sódico al 5 % y una vez con 100 ml de agua y se seca so-  
bre sulfato magnésico anhidro para dar 8,01 g de producto  
5 crudo. Este se destila para dar 5,0 g (38 %) de 3-[4-[(3-me-  
til-but-2-eniloxi)fenil]]propionato de etilo que hierve a  
178-182°C (3 mm).



EJEMPLOS 2 - 15

Los siguientes compuestos se preparan también por el método del Ejemplo 1

Ejemplo nº		Rendimiento, %	p.e. (o p.f.) °C
2	3-[4-(3-metilbut-2-enil-1-oxi)]benzoato de etilo	45	148 <sup>o</sup> a 0,7 mm
3	éter 4-(but-2-enil-1-oxi)benziletílico	39	125-8 a 1,0 mm
4	4-(but-2-enil-1-oxi)tolueno	38	90-93 a 1,5 mm
5	2-(but-2-enil-1-oxi)tolueno	29	71-4 a 0,2 mm
6	4-(prop-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo	43	156 a 10 mm
7	4-(prop-2-enil-1-oxi)fenilacetato de etilo	32	126-7 a 0,5 mm
8	3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo	52	168-72 a 2 mm
9	4-(but-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo	36	p.f. 51-2 <sup>o</sup> C
10	2-(but-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo	39	-
11	3-(but-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo	42	-
12	2-(prop-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo	35	153 a 13 mm
13	4-(prop-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo	46	88 a 0,1 mm
14	4-(but-2-enil-1-oxi)fenilacetato de etilo	-	-
15	3-[4'-(prop-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo	37	-

1

5

10

15

20

25

30



EJEMPLOS 2 - 15

se preparan también por el método del Ejemplo 1

	<u>Rendimiento, %</u>	<u>p.e. (o p.f.)°C</u>
-oxi)]benzoato de etilo	45	148° a 0,7 mm
bencilefílico	39	125-8 a 1,0 mm
no	38	90-93 a 1,5 mm
no	29	71-4 a 0,2 mm
oato de etilo	43	156 a 10 mm
lacetato de etilo	32	126-7 a 0,5 mm
enil]propionato de etilo	52	168-72 a 2 mm
ato de etilo	36	p.f. 51-2°C
ato de etilo	39	-
ato de etilo	42	-
oato de etilo	35	153 a 13 mm
ato de etilo	46	88 a 0,1 mm
lacetato de etilo	37	-
enil]propionato de etilo		-

1 Datos RMN para los compuestos de los Ejemplos 10, 11, 14 y 15

Ej. nº	(ppm)		
10	7,98-6,81	(4H, aromático, complejo)	
	5,81	(2H, =CH, m)	
5	4,54	(2H, -OCH <sub>2</sub> , m)	
	4,37	(2H, -OCH <sub>2</sub> , éster, q)	
	1,76	(3H, -CH <sub>3</sub> , d)	
	1,39	(3H, éster -CH <sub>3</sub> , t)	
	11	7,84-6,96	(4H, aromático, complejo)
10	5,80	(2H, =CH-, m)	
	4,50	(2H, -OCH <sub>2</sub> , d)	
	4,38	(2H, éster -OCH <sub>2</sub> , q)	
	1,83	(2H, -CH <sub>3</sub> , d)	
	1,39	(3H, -CH <sub>3</sub> , t)	
15	14	7,20-6,88	(4H, aromático, aa' bb')
	5,78	(2H, =CH, m)	
	4,41	(2H, -OCH <sub>2</sub> , m)	
	4,13	(2H, éster -OCH <sub>2</sub> , q)	
	20	3,52	(2H, -CH <sub>2</sub> -, s)
1,78		(3H, -CH <sub>3</sub> , d)	
1,24		(3H, éster -CH <sub>3</sub> , t)	
15		7,12-6,80	(4H, aromático, aa' bb')
	5,98	(1H, =CH, m)	
	25	5,29	(2H, =CH <sub>2</sub> , t)
		4,49	(2H, -OCH <sub>2</sub> , d)
		4,12	(2H, éster -OCH <sub>2</sub> , q)
		2,72	(4H, -CH <sub>2</sub> , m)
30	1,21	(3H, éster -CH <sub>3</sub> , t)	

EJEMPLO 16

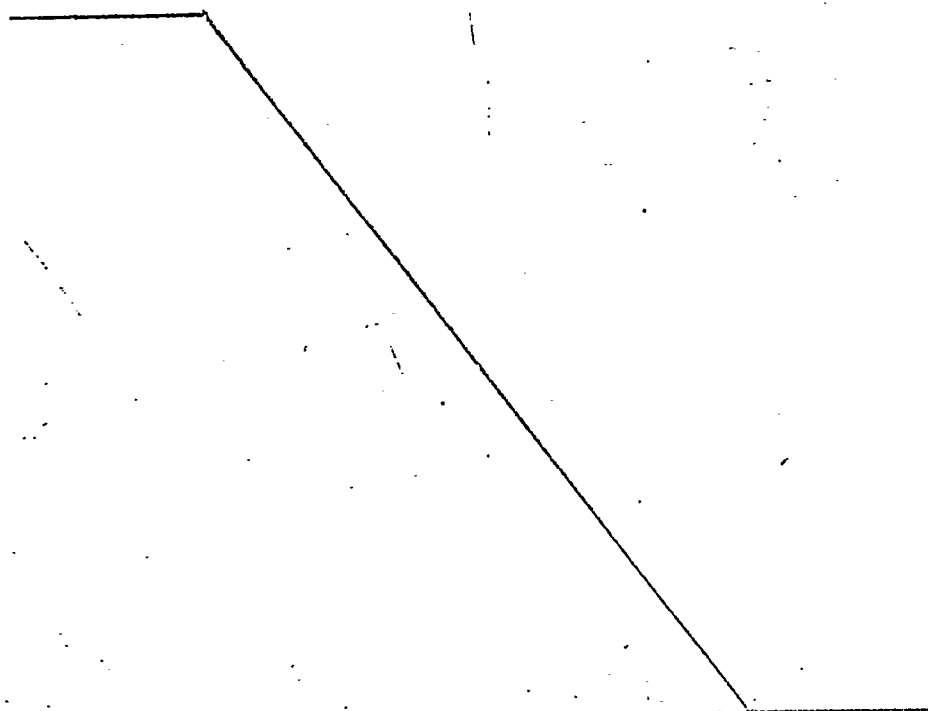
Trans-3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil] propionato de etilo

Se suspenden 10 g (0,07 moles) de carbonato potásico anhidro en 80 ml de acetona, se añaden 9,2 g (0,05 moles) de 3-(4'-hidroxifenil)propionato de etilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente mientras se añaden gota a gota 6,65 g (0,05 moles) de trans-1-bromobut-2-eno disueltos en 40 ml de acetona. La mezcla se hierve a reflujo con agitación durante 4 horas, se enfría a la temperatura ambiente, se filtra con succión y el disolvente se separa a vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de éter y se lava dos veces con 100 ml cada vez de solución de hidróxido sódico al 5 % y una vez con 100 ml de agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por filtración y evaporación del disolvente, se obtienen 8,37 g del producto crudo. Este se destila a presión reducida para dar 6,19 g (59 %) de trans-3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo que hierve a 153-155°C (0,5 mm).

20

25

30



EJEMPLOS 17 - 30

Los siguientes compuestos se preparan también por el método del Ejemplo 16

Ejemplo nº		Rendimiento, %	pt.f./p.e., °C
17	4-(but-2-enil-1-oxi)benzónitrilo	72	p.f. 65-7
18	2-(but-2-enil-1-oxi)benzaldehído	40	115-7 a 0,7 mm
19	3-(but-2-enil-1-oxi)benzaldehído	27	118-20 a 0,8 mm
20	2-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona	52	129-32 a 2,5 mm
21	3-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona	58	126-30 a 0,6 mm
22	4-(but-2-enil-1-tio)tolueno	47	100-6 a 1 mm
23	4-(but-2-enil-1-oxi)etilbenceno	42	97-8 a 0,9 mm
24	trans-3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de isopropilo	40	150-51 a 0,2 mm
25	trans-4-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]butan-2-ona	53	144-7 a 0,6 mm
26	trans-2-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo	73	132-3 a 0,7 mm
27	trans-3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de bencilo	40	-
28	3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de n-hexilo	43	200-5 a 2,5 mm
29	4-[3-metil-but-2-enil-1-oxi]benzaldehído	63	133-6 a 1 mm
30	trans-4-(hex-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo	73	159-60 a 0,4 mm

EJEMPLOS 17 - 30

Los siguientes compuestos se preparan también por el

Ejemplo nº

- |    |    |                                                             |
|----|----|-------------------------------------------------------------|
| 1  | 17 | 4-(but-2-enil-1-oxi)benzónitrilo                            |
| 5  | 18 | 2-(but-2-enil-1-oxi)benzaldehido                            |
|    | 19 | 3-(but-2-enil-1-oxi)benzaldehido                            |
|    | 20 | 2-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona                             |
|    | 21 | 3-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona                             |
|    | 22 | 4-(but-2-enil-1-tio)tolueno                                 |
| 10 | 23 | 4-(but-2-enil-1-oxi)etilbenceno                             |
|    | 24 | trans-3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de isopropil |
|    | 25 | trans-4-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]butan-2-ona             |
|    | 26 | trans-2-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo                 |
|    | 27 | trans-3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de bencilo   |
| 15 | 28 | 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de n-hexilo        |
|    | 29 | 4-[3-metil-but-2-enil-1-oxi]benzaldehido                    |
|    | 30 | trans-4-(hex-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo                 |

20

25

30

EJEMPLOS 17 - 30

Estos se preparan también por el método del Ejemplo 16

	<u>Rendimiento, %</u>	<u>p.f./p.e. °C</u>
nitrilo	72	p.f. 65-7
aldehido	40	115-7 a 0,7 mm
aldehido	27	118-20 a 0,8 mm
fenona	52	129-32 a 2,5 mm
fenona	58	126-30 a 0,6 mm
no	47	100-6 a 1 mm
enceno	42	97-8 a 0,9 mm
-oxi)fenil]propionato de isopropilo	40	150-51 a 0,2 mm
-oxi)fenil]butan-2-ona	53	144-7 a 0,6 mm
)benzoato de etilo	73	132-3 a 0,7 mm
-oxi)fenil]propionato de bencilo	40	-
fenil]propionato de n-hexilo	43	200-5 a 2,5 mm
oxi]benzaldehido	63	133-6 a 1 mm
)benzoato de etilo	73	159-60 a 0,4 mm

EJEMPLO 31

Acido 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propiónico

Se disuelven 48 g (0,194 moles) de 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo en 100 ml de alcohol absoluto y se añade una solución de 10 g (0,25 moles) de hidróxido sódico en 100 ml de agua. La mezcla se hierve a reflujo durante 18 horas, se enfría y se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano. La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico al 10 % y el producto se filtra y seca a vacío a 65°C. Por cristalización en etanol acuoso al 20 % se obtienen 27,36 g (64 %) de ácido 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propiónico que funde a 107-8°C.

EJEMPLO 32

Se prepara ácido 4'-(but-2-enil-1-oxi)benzoico por el método del Ejemplo 31, y se cristaliza en etanol acuoso al 30 % con un rendimiento del 81 %, p.f. 173-5°C.

EJEMPLO 33

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato sódico

Se suspenden 4,40 g (0,02 moles) de ácido 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propiónico en 20 ml de agua y se añaden 1,68 g (0,02 moles) de bicarbonato sódico en 10 ml de agua. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 1 hora y el agua se separa a vacío. Las últimas trazas de agua se separan por destilación azeotrópica con etanol y después trituración del residuo con acetona. Se filtra la suspensión acetónica y el producto se seca a vacío a 60°C para dar 4,26 g (88 %) de 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato sódico analíticamente puro que funde a 284-285°C.

EJEMPLO 34

Se prepara 4'-(but-2-enil-1-oxi)benzoato sódico por el método descrito en el Ejemplo 33, rendimiento 88 % p.f. > 300°C.

EJEMPLO 35

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionoilhidrazida

Se disuelven 5 g (0,02 moles) de 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo en etanol absoluto, se añaden 20 ml de solución al 40 % de hidrazina y la mezcla se hierve a reflujo durante 6 horas. Se deja la mezcla en reposo a la temperatura ambiente durante la noche y después se diluye con 100 ml de agua. El producto sólido se separa por filtración, se seca a vacío a 60°C y se cristaliza en etanol para dar 4,33 g (93 %) de 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionoilhidrazida que funde a 125-127°C.

EJEMPLO 36

5-[4'-(But-2-enil-1-oxi)fenil]tetrazol

Se mezclan 8,65 g (0,05 moles) de 4-(but-2-enil-1-oxi)-benzonitrilo, 3,75 g (0,051 moles) de azida sódica y 7,5 g (0,15 moles) de cloruro amónico en dimetilformamida seca y se calientan a 115°C con agitación durante 36 horas. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío, se suspende el residuo en 100 ml de agua y se acidula a pH 2 empleando ácido clorhídrico concentrado. El producto se separa por filtración, se seca y se cristaliza en etanol absoluto para dar 8,32 g (77 %) de 5-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]tetrazol que funde a 214-216°C.

EJEMPLO 37

3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de metilo

Se disuelven 5,0 g (0,02 moles) de 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo en una solución de 0,5 g de sodio en 150 ml. de metanol. La mezcla se hierve a reflujo durante 5 horas, se enfría y se separa el disolvente a vacío. Al residuo se añaden 50 ml de agua y el producto se extrae dos veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar 4,94 g del éster metílico crudo. Este se destila para dar 4,48 g (96 %) de 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de metilo que hierve a 142-145°C (0,3 mm).

EJEMPLO 38

4-(But-2-enil-1-oxi)acetofenona

Se disuelven 13,6 g (0,1 moles) de 4-hidroxiacetofenona en 50 ml de dimetilformamida seca en un matraz de tres bocas provisto de agitador, embudo de decantación y refrigerante, con un tubo desecador de cloruro cálcico. Se añaden poco a poco y agitando 3,0 g de hidruro sódico (0,1 moles, suspensión al 80 % en parafina) y se agita a 50°C hasta que cesa la reacción. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se añade gota a gota con agitación una solución de 13,5 g (0,1 moles) de 1-bromo-but-2-eno en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente y 1 hora en un baño de vapor, se enfría a la temperatura ambiente y después se agrega sobre 100 ml de agua de hielo. El producto se extrae dos veces con 100 ml de éter cada vez, se lava dos veces con 100 ml cada vez de solución de hidróxido sódico al 5 % y una vez con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se

1       evapora. El producto se destila para dar 10,43 g (55 %) de  
4-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona que hierve a 149-152°C (1,5  
mm).

EJEMPLO 39

5       Se prepara 4-(but-2-enil-1-oxi)benzaldehido por el  
método descrito en el Ejemplo 38, rendimiento 61 %, p.e. 124-  
6°C a 0,9 mm.

EJEMPLO 40

Trans-4-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo

10       Se disuelven 8,30 g (0,023 moles) de 4,4'-ditio-bis-  
benzoato de dietilo en 275 ml de etanol absoluto a la tempe-  
ratura ambiente y a la solución agitada se añaden 1,83 g  
(0,048 moles) de borohidruro sódico y después se agita a la  
temperatura ambiente durante 90 minutos, durante los cuales  
15       la solución se vuelve amarilla. Se añade una solución de  
6,21 g (0,046 moles) de trans-1-bromo-but-2-eno en 20 ml de  
etanol y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante  
3 horas. Transcurrido este tiempo, se separa el disolvente a  
presión reducida, se disuelve el residuo en éter, se lava  
20       con 50 ml de solución acuosa de carbonato sódico al 10 %,  
100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se seca sobre sulfato  
magnésico y se evapora para dar un aceite amarillo pálido que  
cristaliza al permanecer en reposo. Por cristalización en  
éter de petróleo a 40-60° se obtienen 4,60 g (43 %) de trans-  
25       4-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo en forma de escamas  
incoloras, p.f. 41-42°C.

EJEMPLO 41

(a) 3-[4'-(But-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo

30       Se disuelven 2,4 g (0,104 moles) de sodio en 80 ml de  
etanol absoluto protegiéndolo de la humedad atmosférica y a

1 esta solución se agrega otra de 20,6 g (0,106 moles) de  
3-(4-hidroxifenil)propionato de etilo en 20 ml de etanol. La  
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos  
y se trata gota a gota con una solución de 12,5 g (0,08 mo-  
5 les) de metanosulfonato de but-2-inilo en 20 ml de etanol.  
La mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas con agitación,  
se enfría, se filtra y se separa el disolvente a vacío. El  
producto se diluye con 100 ml de agua, se extrae en éter, se  
lava dos veces con 100 ml de solución de hidróxido sódico  
10 al 5 % y una vez con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato  
magnésico y se evapora para dar 19 g del producto crudo. Por  
destilación del producto se obtienen 8,66 g (44 %) de 3-[4'-  
(but-2-inil-1-oxi)fenil]propionato de etilo que hierve a 162-  
166°C (2 mm).

15 (b) Cis-3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo

Se hidrogenan a la presión atmosférica, hasta que se  
ha absorbido exactamente un equivalente de hidrógeno (375 ml)  
4,1 g (0,0167 moles) de 3-[4'-(but-2-inil-1-oxi)fenil]propio-  
nato de etilo en 30 ml de metanol en presencia de 0,15 g de  
20 paladio al 5 % en sulfato bórico y 0,35 ml de quinoleína. El  
catalizador se separa por filtración a vacío, se evapora el  
disolvente y el producto se disuelve en 50 ml de éter. La so-  
lución etérea se lava dos veces con 50 ml cada vez de ácido  
clorhídrico al 5 %, una vez con 50 ml de solución saturada  
25 de bicarbonato sódico y una vez con 50 ml de agua, se seca  
sobre sulfato magnésico y se evapora. El producto crudo se  
destila para dar 3,43 g (83 %) de cis-3-[4'-(but-2-enil-1-  
oxi)fenil]propionato de etilo que hierve a 146-150°C (1,5 mm).

EJEMPLO 42

De forma similar al Ejemplo 41, se preparan:

- 1
- (a) 3-[4'-(hept-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo  
(rendimiento 61 %, p.e. 176°C a 1,6 mm).
- 5
- (b) cis-3-[4'-(hept-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo  
(rendimiento, 94 %, p.e. 182-4° a 2,5 mm).

EJEMPLO 43

Alcohol 4-(3-metil-but-2-enil-1-oxi)benzílico

10

Se disuelven 7,6 g (0,04 moles) de 4-(3-metil-but-2-enil-1-oxi)benzaldehído en 100 ml de etanol, se añaden 0,4 g (0,012 moles) de borohidruro sódico y la mezcla se hierve a réflujo durante 1 hora. Se enfría la mezcla, se separa el disolvente a vacío, se disuelve el producto en 100 ml de diclorometano, se lava con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 5,92 g de producto crudo. Se obtienen 2,3 g (31 %) del alcohol 4-[3-metil-but-2-enil-1-oxi]benzílico puro, p.f. 42°C, por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano.

15

Datos biológicos

20

Los efectos hipocolesterolémico y/o hipotriglicéridémico de varios compuestos de esta invención fueron puestos de manifiesto en el siguiente experimento:

25

Unos grupos de 8 ratas albinas macho (variedad C.F.Y.), con un peso de 150 g aproximadamente, recibieron una dieta comercial en polvo (oxid) a la que se agregaron los compuestos en una proporción de 0,25 %. Estas dietas fueron administradas durante 7 días. Después se mataron las ratas y se midió el colesterol y el triglicérido total en suero mediante el autoanализador Technicon.

30

1 La Tabla I muestra los resultados expresados en porcentaje de reducción del colesterol y porcentaje de reducción del triglicérido en comparación con los controles.

TABLA I

(N.S. = no significativo)

Compuesto del	% de reducción		
	<u>Ejemplo Nº.</u>	<u>Colesterol</u>	<u>Triglicéridos</u>
	1	14,8	48,9
	2	20,0	53,4
10	3	21,4	43,0
	4	19,3	N.S.
	6	21,3	32,6
	7	21,8	N.S.
	8	13,0	54,0
15	9	32,2	59,4
	10	19,0	27,0
	12	14,1	28,4
	14	13,1	40,5
	15	23,0	47,0
20	16	N.S.	26,5
	18	19,3	31,3
	19	19,3	29,9
	20	N.S.	23,3
	21	N.S.	22,1
25	22	N.S.	19,8
	23	N.S.	25,6
	27	9	56
	29	4	N.S.
30	30	N.S.	51

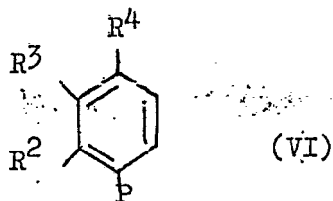
30



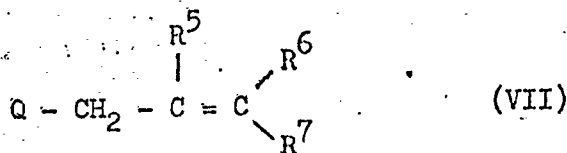
1 un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más gru-  
pos hidroxilo o alcoxi inferior; un grupo ciano, formilo, -  
acilo o carboxil-acilo; con la condición de que, cuando Z -  
es oxígeno y q es dos, entonces R<sup>1</sup> no es un grupo ácido car-  
5 boxílico;

cuyo procedimiento consiste en:

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula



donde uno de los radicales P o Q es -ZH (donde Z es el de-  
finido anteriormente) o un derivado reactivo del mismo y -  
el otro es un grupo fácilmente desplazable; y

20 (B) opcionalmente, convertir un grupo R<sup>1</sup> en otro -  
grupo R<sup>1</sup> contenido en las definiciones dadas anteriormente,  
por los métodos adecuados.

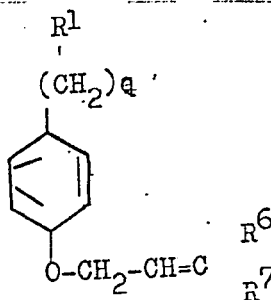
25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de R<sup>1</sup> es un grupo ácido carboxílico o una sal, éster, ami-  
da o hidrazida del mismo; un grupo alquilo opcionalmente -  
sustituido con uno o más grupos hidroxilo; un grupo ciano,  
formilo, acilo o carboxil-acilo.

3. Un procedimiento según las reivs. 1 o 2, donde -  
R<sup>5</sup> es hidrógeno.

30 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivs.

1 a 3, donde Z es oxígeno.

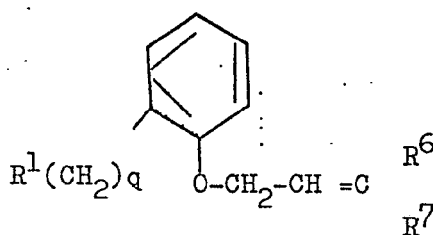
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es



10 donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  y  $q$  son los definidos en la reivindicación 1.

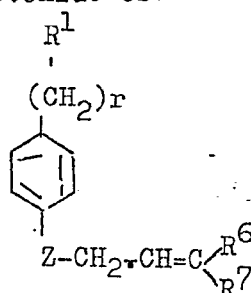
15 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde  $R^1$  es metilo, hidroximetilo o un grupo ácido carboxílico o una sal o éster del mismo, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables y  $q$  es un número entero de 2 a 12.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es



20 donde  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $q$  son los definidos en la reivindicación 1.

25 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es:



30

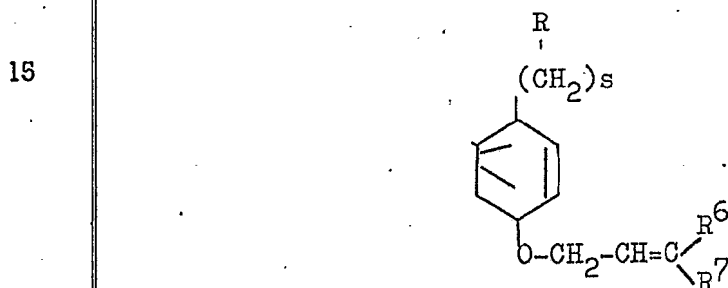
1 donde  $R^1$ , Z y  $R^6$  son los definidos en la reivindicación 1,  
r es un número entero de 1 a 12 y  $R^8$  es un grupo alquilo inferior.

5 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde r es un número entero de 2 a 6.

10 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde r es 2 y  $R^1$  es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster alquílico del mismo, farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde el compuesto obtenido es 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]-propionato de etilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es:



20 donde R es un grupo alquilo inferior o un grupo éster de ácido carboxílico; s es un número entero de 2 a 6 y  $R^6$  y  $R^7$  son los definidos en la reivindicación 1.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre:

25 3-[4-(3-metil-but-2-eniloxi)fenil]propionato de etilo,  
éter 4-(but-2-enil-1-oxi)bencilético,  
3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo,  
2-(but-2-enil-1-oxi)benzoato de etilo,  
30 4-(but-2-enil-1-oxi)fenilacetato de etilo,  
4-(but-2-enil-1-oxi)benzonitrilo,

- 1  
2-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona,  
3-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona,  
4-(but-2-enil-1-oxi)etilbenceno,  
3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de isopropilo,  
5  
4-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]butan-2-ona,  
2-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo,  
3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de bencilo,  
3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de n-hexilo,  
ácido 3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propiónico,  
10  
ácido 4'-(but-2-enil-1-oxi)benzoico,  
3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato sódico,  
4'-(but-2-enil-1-oxi)benzoato sódico,  
3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionoil-hidrazida,  
15  
4-(but-2-enil-1-oxi)acetofenona,  
4-(but-2-enil-1-tio)benzoato de etilo,  
3-[4'-(but-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo,  
3-[4'-(hept-2-enil-1-oxi)fenil]propionato de etilo.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1 -  
20 donde la etapa (B) comprende una de las siguientes reacciones:

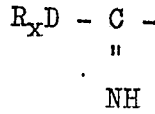
- esterificar el correspondiente compuesto donde  
25  $R^1$  es un grupo ácido carboxílico,

- transesterificar el correspondiente compuesto -  
donde  $R^1$  es un grupo ácido carboxílico esterificado diferen  
temente,

- alcanolizar el correspondiente compuesto donde -  
 $R^1$  es un grupo nitrilo ( $-C=N$ ),

- hidrolizar el correspondiente compuesto donde -  
30  $R^1$  es un grupo iminoéter de fórmula:

1



5

donde  $R_x$  es el resto hidrocarbonado de un alcohol o un fenol.

15. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde la etapa (B) comprende una de las siguientes reacciones:

10

- oxidar el correspondiente compuesto donde  $k^1$  está seleccionado entre formilo, metilo, hidroximetilo y acilo,

15

- hidrolizar, empleando un catalizador ácido o básico, el correspondiente compuesto donde  $R^1$  está seleccionado entre un grupo amida de ácido carboxílico, un grupo nitrilo y un grupo ácido carboxílico esterificado,

20

- carbonatar el correspondiente compuesto donde  $R^1$  es un grupo de fórmula  $-MX$  seguido de hidrólisis, donde M es magnesio, calcio o litio y X es cloro, bromo o yodo.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa (B) consiste en reducir el correspondiente compuesto donde  $R^1$  es un grupo formilo o éster carboxílico.

25

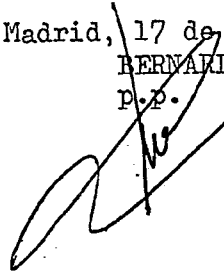
17. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS FENOXIALILICOS HIPOLIPIDEMICOS.

30

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de treinta y nueve  
páginas mecanografiadas.

5                    Madrid, 17 de Febrero de 1.976  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25

30