



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	450774	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	17-8-1.976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		34689	20-8-1.975		Gran Bretaña

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C, C07D / A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE ACIDO FE- NOXIALQUILCARBOXILICO.

71	SOLICITANTE (S)
	SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES S.O.R.I.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	50, avenue des Champs Elysées, 75008 Paris, Francia

72	INVENTOR (ES)
	Bernard Majoie, el cual ha cedido sus derechos a la Cía., solici- tante.

73	TITULAR (ES)
	El mismo solicitante

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIEURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pre-
paración de productos industriales nuevos de derivados de áci-
dos fenoxialquilcarboxílicos de fórmula (I₀) dada más adelan-
te, así como a su aplicación en terapéutica y en agricultura.

5 Se sabe que ya se han propuesto ácidos p-carbonilfenoxi-
alquilcarboxílicos, sus derivados ésteres y amidas como agen-
tes hipocolesterolémicos e hipolipidémicos, en especial en las
patentes británicas núms. 1.268.321 y 1.415.295. De forma sor-
prendente acabamos de encontrar que los ácidos m-carbonilfenoxi-
10 alquilcarboxílicos, los ésteres y las amidas correspondientes,
por una parte, y los derivados de dichos compuestos que resul-
tan de la transformación del grupo carbonilo CO en un grupo
-CH(OH)-, -CH(O-alquilo)-, -CH(OCOCH₃)-, -CH₂- y -C(C=CH₂)-,
por otra parte, son productos interesantes en terapéutica y en
15 agricultura.

Los compuestos de la invención se caracterizan porque
responden a la fórmula general (I₀) dada más adelante en el
anexo, en la que

20 R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₉
de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, un grupo de
fórmulas Ia, Ib, Ic y Id dadas en el anexo (donde X₁ y X₂,
iguales o diferentes, representan cada uno de ellos H, F,
Cl, Br, I, OH, un grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃,
SCH₃, SCF₃, OCF₃, CHO, CO₂H, CO₂CH₃, CO₂C₂H₅ y OCOCH₃;
25 X₃ representa O y S y X₄ representa H, Cl, Br);

- 1 R' y R'', iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;
- X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, NO₂, NH₂ o un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl y Br;
- 5 Y representa H, OH, un grupo alcoxi C₁-C₁₂ (cuyo resto hidrocarbonado es de cadena lineal o ramificada), un grupo cicloalquiloxi C₃-C₈, un grupo alquiltio C₁-C₄, un grupo 2,3-dihidroxipropiloxi, un grupo 3-piridilmetileno, un grupo 5-
- 10 (2-metil-3-hidroxil-4-hidroximetilpiridil)metileno de fórmula Ie dada en el anexo y un grupo NZ₁Z₂, NH(CH₂)_mNZ₁Z₂, O(CH₂)_mNZ₁Z₂ y O(CH₂)_mCONZ₁Z₂ (donde m es 2, 3 o 4; Z₁ y Z₂ son grupos alquilo C₁-C₄; Z₁ y Z₂ considerados juntos pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están ligados un grupo
- 15 N-heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener un segundo heteroátomo tal como O y N y que puede estar sustituido); y
- Z representa un grupo -CO-, -C(=CH₂)-, -C(CH₃)OH- y -CHR'''- (donde R''' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, acetoxi y alcoxi C₁-C₄) y
- 20 sus sales, principalmente las obtenidas con las bases minerales u orgánicas cuando Y es OH y las obtenidas con los ácidos minerales y orgánicos cuando Y contiene un resto básico.

25 El procedimiento de preparación de la invención de un derivado de ácido fenoxialquilcarboxílico de fórmula I₀ (donde R,

1 R', R'', X, Y y Z son los definidos anteriormente) que compren-
de la síntesis de un compuesto carbonilo (Z = CO) por dos vías
paralelas y después, según el caso, la transformación de di-
cho grupo carbonilo en grupos $C(CH_3)OH$ y $C(=CH_2)$, por una parte,
5 te, y en un grupo CHR''' , por otra parte, se caracteriza por
preparar un compuesto carbonilo de fórmula I dada en el anexo
(donde R, R', R'', X e Y son los definidos anteriormente) por
una de las dos vías a) y b) siguientes:

a) se hace reaccionar una m-hidroxiketona de fórmula IV dada
10 en el anexo (donde R y X son los definidos anteriormente) con
un reactivo seleccionado entre el grupo formado por un deri-
vado bromado de fórmula $BrC(R'R'')COY$ (donde R', R'' e Y son
los definidos anteriormente), por una parte, y una mezcla de
acetona-cloroformo, por otra parte, siendo transformado, da-
15 do el caso, el producto de fórmula I (donde $R' = R'' = CH_3$ e
 $Y = OH$) obtenido en esta reacción con la mezcla de acetona-
cloroformo, en un compuesto de fórmula I donde Y es dife-
rente de OH según un método conocido;

b) se hace reaccionar un compuesto m-bromoéter de fórmula VI
20 dada en el anexo (donde R', R'' y X son los definidos anterior-
mente y T' y T'' representan cada uno de ellos un grupo alqui-
lo inferior C_1-C_4 (preferiblemente CH_3), y T' y T'' unidos
pueden formar un grupo $-CH_2CH_2-$), con un alquil-litio de
fórmula TLi (donde T es un grupo alquilo, preferiblemente
25 butilo) para formar un organolitiano de fórmula V dada en el

1 anexo (donde X, R', R'', T' y T'' son los definidos anterior-
mente); a continuación se hace reaccionar dicho organolitio-
no de fórmula V con un carboxilato sódico de fórmula
RCO₂Na (donde R es el definido anteriormente) para formar
5 un compuesto de fórmula VII dado en el anexo (donde R,
R', R'', X, T' y T'' son los definidos anteriormente), siendo
transformado el citado compuesto de fórmula VII en presen-
cia de iones H⁺ en un aldehído de fórmula I (Y = H), dando
este aldehído por oxidación un ácido de fórmula I (Y = OH)
10 susceptible a su vez de ser transformado en éster y amida
de fórmula I (Y ≠ OH);
si es necesario, el compuesto de fórmula I así obtenido se so-
mete a una reacción de reducción mediante CH₃MgI para conducir
a un carbinol de fórmula IIa dada en el anexo (donde R, R', R'',
15 X e Y son los definidos anteriormente), pudiendo ser sometido
a su vez el citado carbinol de fórmula IIa a una reacción de
deshidratación para formar un compuesto etilénico de fórmula
II dada en el anexo (donde R, R', R'', X e Y son los definidos
anteriormente); si es necesario, el compuesto de fórmula I es
20 sometido a una reducción mediante un hidruro alcalino, princi-
palmente borohidruro potásico y borohidruro sódico, para for-
mar un compuesto carbinol de fórmula III dada en el anexo (don-
de R''' es OH y R, R', R'', X e Y son los definidos anteriormen-
te), siendo sometido a continuación dicho carbinol de fórmula
25 III (R''' = OH), si es necesario, a una reacción de esterifica-

1 ción para dar un compuesto de fórmula III donde R''' es
OCOCH₃, por una parte, y a una reacción de eterificación para
dar un compuesto de fórmula III donde R''' es un grupo alcoxi
C₁-C₄, por otra parte; y, si es necesario, el citado compues-
5 to de fórmula I es sometido a una reacción de reducción según
la reducción de Wolff-Kischner de un grupo carbonilo en grupo
metilo, para dar un compuesto de fórmula III donde R''' es H.

Aunque sea posible según este procedimiento considerar
la obtención directa de los compuestos de fórmula I₀ donde
10 COY forma un resto éster o amida, con frecuencia es más prác-
tico formar en primer lugar un compuesto de fórmula I donde
Y es OH o alcoxi C₁-C₄ (principalmente OCH₃ y OC₂H₅) y a con-
tinuación formar:

- 15 a) los otros ésteres y amidas de fórmula I por esterificación
o transesterificación y, respectivamente, por amidificación
(a partir del cloruro de ácido correspondiente o por trans-
amidificación a partir principalmente del éster metílico
o etílico) o
- 20 b) los ácidos o ésteres de fórmula IIa, II o III a partir de
dichos ácidos o ésteres de alquilo inferior de fórmula I
y después transformar, dado el caso, los ésteres de alqui-
lo inferior de fórmulas IIa, II y III en los correspondien-
tes ácidos o transformar, dado el caso, los ácidos y éste-
res de alquilo inferior en otros ésteres y amidas según el
25 punto a) anterior,

1 teniendo en cuenta las eventuales incompatibilidades de los
 métodos de reducción del grupo $Z = CO$ con los diversos valo-
 res de Y .

5 Entre los grupos alquilo C_1-C_{19} que entran en la defi-
 nición de R , podemos mencionar principalmente los grupos me-
 tilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-bu-
 tilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-pentilo, n-octilo, n-dodecilo,
 n-hexadecilo, n-heptadecilo, n-octadecilo, 2-octadecilo y n-
 nonadecilo.

10 Los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio de la invención
 presentan un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramifi-
 cada; entre los restos hidrocarbonados C_1-C_4 de dichos grupos
 alquilo, alcoxi y alquiltio, el resto preferido para X_1 , X_2 ,
 R' , R'' , X y R''' es el resto metilo.

15 Los radicales preferidos para Z_1 y Z_2 son por el contra-
 rio H , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$ y $n-C_4H_9$.

20 Para Y , entre los grupos alcoxi C_1-C_{12} están incluidos.
 los radicales preferidos siguientes: metoxi, etoxi, isopropil-
 oxi, isobutiloxi, terc-butiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi,
 1-cetiloxi y 1-dodeciloxi.

25 Por grupo NZ_1Z_2 N-heterocíclico de 5 a 7 miembros y even-
 tualmente sustituido se entienden principalmente los grupos
 pirrolidino, morfolino, piperidino, 4-metilpiperazino, 4-(p-
 clorofenil)piperazino y hexametilenimino; entre los grupos Y
 que contienen un átomo de nitrógeno por lo menos, los grupos

1 preferidos $Y = NZ_1Z_2$ son los grupos $N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$,
 $N(n-C_4H_9)_2$, piperidino y morfolino; los grupos preferidos
para $Y = NH-(CH_2)_m-NZ_1Z_2$ son los grupos 2-dimetilaminoetil-
amino y 2-dietilaminoetilamino; los grupos preferidos para
5 $Y = O(CH_2)_m-NZ_1Z_2$ son los grupos hexameteniminoetoxi, morfo-
linoetoxi, piperidinoetoxi y 2-dietilaminoetoxi.

Entre las sales de los compuestos de fórmula I_0 son
especialmente convenientes las sales farmacéuticamente acepta-
bles obtenidas con bases orgánicas y minerales cuando $Y = OH$
10 y las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos, espe-
cialmente los ácidos clorhídrico, oxálico, fumárico y maleico
cuando Y contiene un grupo orgánico básico.

Los compuestos de fórmula I_0 son útiles en terapéutica,
principalmente como agentes reguladores metabólicos. En efecto,
15 actúan simultáneamente sobre el colesterol, los lípidos y el
ácido úrico.

Su mecanismo de acción como hipocolesterolémicos hace
que actúen igualmente sobre la coleresis.

Además, junto a esta propiedad común a los agentes re-
20 gularadores del metabolismo, ciertos productos ejercen efectos
anti-inflamatorios y/o diuréticos.

Además, los compuestos de fórmula I_0 son sustancias
útiles en agricultura como herbicidas selectivos principalmente
frente a las plantas advenedizas.

25 Según el valor de Z , la invención se refiere a los com-

1 puestas de fórmulas I, IIa, II y III dadas en el anexo (donde R, R', R'', R''' , Y y X son los definidos anteriormente).

Los compuestos IIa y II, por una parte y III, por otra parte, de hecho derivan directamente de los compuestos de fórmula I, como se ha indicado más arriba. El paso de I a IIa y II está ilustrado en el diagrama A dado en el anexo, según el cual se hace reaccionar II con el organomagnesiano CH_3MgI para dar el carbinol IIa el cual, a su vez, por deshidratación, da el compuesto etilénico II.

10 El paso de I a III es ilustrado por el diagrama B dado en el anexo, según el cual se reduce un compuesto I (donde Y es principalmente OCH_3 u OC_2H_5) según

a) Wolff-Kischner para obtener un compuesto de fórmula III donde R''' es H o

15 b) con KBH_4 para obtener el carbinol III donde R''' es OH que, a su vez,

b₁) por hidrólisis en presencia de OH^- , da el ácido VIII,

b₂) por acetilación con cloruro de acetilo, da el acetato de carbinol III donde R''' es OAc, y este acetato hidrolizado en presencia de OH^- da el ácido VIII,

20 b₃) por eterificación (tratamiento con NaH y después ICH_3), da el éter del carbinol III donde R''' es OCH_3 , dando dicho éter por hidrólisis en presencia de OH^- el ácido IX.

25 Los compuestos de estructura I pueden ser preparados por

1 dos vías:

- pasando por una m-hidroxicetona de fórmula IV dada en el anexo (donde R y X son los definidos anteriormente) y obtenida a su vez según tres métodos (A, B o C ilustrados más adelante),

5 - pasando por un compuesto de función carboxílica potencial de fórmula VI dada en el anexo (donde X, R', R'', T' y T'' son los definidos anteriormente) y uniéndolo al resto de la molécula por el método C.

10 I - PASO POR UNA HIDROXICETONA

Método A

Es utilizable cada vez que el radical R puede ser fijado en la posición deseada por reacción de Friedel-Craft (F y C); se utiliza según el mecanismo de reacción ilustrado en el diagrama C. Se hace reaccionar según Friedel-Craft un compuesto RH (donde R es el definido anteriormente) con un cloruro de m-nitrobenzoílo de fórmula X para dar una m-nitrocetona de fórmula XI, y se reduce selectivamente el grupo NO₂ de dicha m-nitrocetona para obtener una m-aminocetona de fórmula XI que, por diazotación, da la m-hidroxicetona IV.

20 La puesta en práctica de este método requiere los siguientes comentarios:

- cuando un sustituyente (X o uno de los sustituyentes de R) es incompatible con la reacción de Friedel-Craft (OH, NH₂), esta última puede ser realizada a condición de bloquear este

25

1 sustituyente o mejor producirlo después de la reacción de
Friedel-Craft; en el caso de bloquear (con un radical metilo
o acetilo), en la última fase se realiza el desbloqueo;
- la reducción selectiva del NO_2 a NH_2 se lleva a cabo por
5 vía química (SnCl_2/HCl) o por vía catalítica (níquel Raney
o paladio en carbón); esta última vía es siempre la preferi-
da salvo si uno de los sustituyentes de A es Br o Cl;
- cabe considerar efectuar la reacción de Friedel-Craft con un
cloruro de meta-metoxibenzoílo de fórmula XIII dada en el
10 anexo para obtener la m-hidroxicetona IV de forma más di-
recta; asimismo, cabe considerar efectuar la reacción de
Friedel-Craft con el compuesto de fórmula XIV dada en el
anexo.

Método B

15 Puede resumirse según el esquema de reacción del diagra-
ma D dado en el anexo; se hace reaccionar un derivado bromado
R-Br con litio o un alquil-litio tal como BuLi para dar R-Li
que se hace reaccionar con un m-metoxibenzoato sódico de fór-
mula XV dada en el anexo para formar una m-metoxicetona de
20 fórmula XVI que se desmetila para formar IV.

Método C

25 Se procede de acuerdo con el mismo principio que en
el Método B invirtiendo los papeles desempeñados por Br y la
función CO_2Na , como indica el diagrama E dado en el anexo, se-
gún el cual el derivado bromado de fórmula XVII se trata con

1 BuLi para dar el organolitiano XVIII que se trata con el carboxilato RCO_2Na para formar el compuesto XVI que se desmetila como en el método anterior.

5 Los Métodos B y C son por lo tanto equivalentes y requieren las siguientes observaciones:

- cuando X es NO_2 o NH_2 , hay que descartar los dos métodos B y C;
- cuando uno de los sustituyentes de R o de X representa OH, se parte de un reactivo que contiene este grupo OH bloqueado;
- 10 - los organolitianos pueden ser sustituidos por otros organometálicos (magnesianos, cadmianos); sin embargo, se prefieren los organolitianos porque conducen en general a "metoxicetonas" más puras; igualmente se observa que dichos organolitianos pueden reaccionar con una amida terciaria según $\text{RLi} + \text{XIX} = \text{XVI}$;
- 15 - la desmetilación de los éteres se realiza siempre con cloruro de aluminio excepto si uno de los sustituyentes de R es CF_3 ; en este caso, se utiliza ácido bromhídrico al 48 % o clorhidrato de piridinio.

20 Por lo tanto, los tres métodos (A, B y C) son susceptibles de llevar a todas las m-hidroxicetonas IV empleadas; estas últimas son en su mayor parte originales y por lo tanto forman parte de la invención como productos intermedios. Los productos de fórmula IV han sido consignados en la Tabla I dada
25 más adelante precisando los métodos (A, B o C) utilizables

1 para su obtención y subrayando con una línea el o los métodos preferidos.

Las m-hidroxicetonas de fórmula IV son transformadas a continuación en compuestos de fórmula I por métodos conocidos, que han sido esquematizados en el diagrama F dado más adelante.

De una forma general, se emplea sistemáticamente el método acetona/cloroformo cuando se desea obtener compuesto I donde $R' = R'' = CH_3$, sin embargo a condición de que los sustituyentes de R no sean susceptibles a un medio alcalino demasiado concentrado; en todos los otros casos, la condensación de $BrC(R',R'')COY$ se realiza sobre IV y este método es especialmente preferido si R es portador de un grupo CF_3 (frágil en la sosa) o incluso de un átomo de flúor: en esta hipótesis, lo que es interesante es la alta pureza del producto final así obtenido.

II - PASO POR UN COMPUESTO DE FUNCION CARBOXILICA POTENCIAL

Se trata de la segunda vía mencionada anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmula I, en la que interviene un compuesto de función carboxílica potencial. El mecanismo de reacción ha sido dado en el diagrama G (donde, por comodidad, T' y T'' considerados juntos forman un grupo $-CH_2CH_2-$) que muestra que, en su primera parte, esta técnica recurre al Método C. En efecto, se hace reaccionar un m-bromofenol de fórmula XX con un cloro-1,3-dioxolano de fórmula XXI para obte-

1 ner el derivado VI (que es homólogo del m-bromoéter de fórmula XVII), que se hace reaccionar con BuLi para dar V que, a su vez, se hace reaccionar con RCO_2Na para dar VII; por hidrólisis ácida de VII se obtiene el aldehído correspondiente I
5 (Y = H) que se oxida para obtener el ácido I correspondiente (Y = OH).

Como la presencia del átomo de Li en el compuesto V es incompatible con las funciones carbonilo y carboxílica, éstas se forman en las últimas etapas.

10 Todas las observaciones relativas a la puesta en práctica del Método C son aplicables a este procedimiento II; además, la oxidación del aldehído a ácido (realizada con KMnO_4 o con AgNO_3) excluye la posibilidad de obtención de compuestos I en los cuales R es H.

15 A continuación se dan algunos ejemplos de preparación en modo alguno limitativos, para ilustrar los diversos métodos de síntesis que han sido mencionados anteriormente.

PREPARACION I

20 Obtención de (p-clorofenil)carbinol de ácido m-(2-fenoxi-2-metil-propiónico) (véase fórmula XX). Otra nomenclatura: ácido 2-metil-2-[3-(α -hidroxi-4-clorobencil)fenoxi]propiónico

(1) Obtención de 4-cloro-3-nitrobenzofenona

25 En un matraz de 250 cc se introducen 30,5 g (0,27 moles) de clorobenceno y 36 g (0,27 moles) de cloruro de aluminio y se agregan gota a gota 25 g (0,135 moles) de cloruro

1 de m-nitrobenzofilo disueltos en 15 cc de clorobenceno. Se ca-
lienta durante 5 horas entre 50 y 60°C y después se deja en-
fríar y se hidroliza sobre 500 g de hielo más 20 cc de HCl con-
centrado (d = 1,18); se extrae con éter, se lava con sosa acuo-
5 sa a una concentración de 30 g/l y después con agua; la fase
etérea se seca, se decolora y después se evapora a vacío; se
obtienen 26 g de la cetona deseada, p.f. 97°C.

(2) Obtención de 4'-cloro-3-aminobenzofenona

10 En un matraz de 500 cc se introducen 77,1 g (0,342 moles)
de SnCl₂ y 105 cc de HCl concentrado (d = 1,18); se calienta
ligeramente para disolver los sólidos y se agregan de una sola
vez 30 g (0,114 moles) de la nitro cetona anterior; el medio se
lleva lentamente hasta unos 80°C y, a partir de esta temperatu-
ra, se produce una reacción muy exotérmica; la calefacción se
15 sustituye por un baño de agua fría necesario para mantener el
medio en ebullición; cuando desciende la temperatura, se re-
pone la calefacción para mantener el medio de reacción a 100°C
durante 2 horas; después de enfriar, se vierte sobre 1 litro
de agua, se alcaliniza con sosa y precipita la amina; esta úl-
tima se extrae con éter y, después de secar y evaporar el di-
20 solvente, se recuperan 21 g de la amina deseada, p.f. 118°C.

(3) Obtención de 4'-cloro-3-hidroxibenzofenona

25 En un Erlenmeyer de 500 cc con agitación magnética,
se introducen 25 cc de HCl concentrado (d = 1,18) y 250 cc de
agua; se agregan 25 g del producto anterior para formar el clor-

1 hidrato y se enfría a unos 5°C manteniendo esta temperatura
constante dentro de $\pm 2^\circ\text{C}$. Se agregan 7,5 g de nitrito sódico
disueltos en 30 cc de agua; se deja así durante 2 horas siem-
pre a $+5^\circ\text{C}$; finalmente se añaden 50 mg de urea y se vierten
5 poco a poco alrededor de 20 a 30 cc de la sal de diazonio
en una mezcla de 700 cc de tolueno, 250 cc de agua, y 20 cc
de ácido sulfúrico concentrado ($d = 1,83$); la mezcla se agi-
ta bien y se lleva a 100°C . De esta forma se descompone la sal
de diazonio; se separa la fase orgánica y se enfría; el fenol
10 puro cristaliza en tolueno; se filtra y así se obtienen 20,5 g
del producto esperado, p.f. 154°C .

(4) Obtención de ácido 2-metil-2-{3-(p-clorobenzoil) fenoxi} pro-
piónico (véase fórmula XXIII).

En un matraz de 500 cc se introducen 200 cc de acetona
15 anhidra, 23 g (0,576 moles) de sosa y 22,5 g (0,096 moles) del
fenol anterior; la mezcla se lleva durante 30 minutos a refluj-
o y después se añade gota a gota una mezcla de 34,5 g (0,288
moles) de cloroformo y 70 cc de acetona. Se lleva durante 5 ho-
ras a reflujo y después la acetona se evapora a vacío y se agre-
20 ga agua; la fase acuosa básica se lava con éter y después se
acidula; a continuación se extrae con éter varias veces y las
fases etéreas reunidas se extraen con una solución saturada de
bicarbonato sódico; se acidula esta nueva fase básica y preci-
pita el ácido deseado. Peso: 21 g, p.f. 44°C . Recristalizado
25 en 125 cc de agua-etanol (30:70 en volumen), el punto de fusión

1 pasa a 146°C.

(5) Obtención de 2-metil-2-{4-(p-clorobenzoil)fenoxi}propionato de isopropilo (véase fórmula XXIV)

5 En un matraz de 250 cc remontado con un separador Dean-Stark y un refrigerante, se introducen 100 cc de benceno, 5 cc de alcohol isopropílico, 0,9 g de ácido p-toluensulfónico y 8,5 g del ácido anterior. Se lleva a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se agrega éter, se lava con sosa acuosa a 30 g/l y después con agua; la fase orgánica se seca, se decolora
10 y se evapora a vacío. Queda un aceite que cristaliza poco a poco. El éster se recristaliza en 75 cc de hexano y se obtienen 6,8 g del producto deseado, p.f. 57°C.

(6) Obtención del éster carbinol correspondiente (véase fórmula XXV).

15 Nomenclatura: 2-Metil-2-{3-(α -hidroxi-4-clorobencil)fenoxi}propionato de isopropilo

En un Erlenmeyer se disuelven 3,6 g del éster anterior (obtenido en el párrafo 5) en 30 cc de metanol a 40°C; se añaden 700 mg de borohidruro potásico y se deja durante 2 horas
20 con agitación magnética a la misma temperatura; a continuación se evapora el disolvente y el residuo se recoge en éter y agua. La fase etérea se lava con HCl al 10 % y después con bicarbonato sódico (20 g/l); a continuación se seca y se concentra a vacío. Se obtienen 3,6 g del alcohol-éster deseado; el compuesto
25 es oleoso y da una sola mancha (CCF en benceno-acetato de eti-

1 lo (10:1): $R_f = 0,4$, índice: n_D (a 20°C) = 1,543.

(7) Obtención del ácido carbinol deseado de fórmula XXII

5 Por saponificación en sosa acuosa (4N) del éster anterior, se obtiene este ácido y, con rendimiento cuantitativo, el ácido es recristalizado en benceno, p.f. 116°C .

PREPARACION II

Obtención del ácido 2-metil-2-{3-(p-trifluormetilbenzoil)fenoxi} propiónico (véase fórmula XXVI)

10 (1) Preparación de 4'-trifluormetil-3-metoxibenzofenona

Se opera bajo nitrógeno a -60°C . A 0,29 moles de butil-litio en solución en éter (1,48 moles/litro) se añaden gota a gota 0,29 moles (65 g) de para-bromotrifluormetilbenceno disueltos en 100 ml de éter anhidro. La reacción es seguida por cromatografía en fase gaseosa; cuando ya no queda más para-bromotrifluormetilbenceno, se añaden 0,29 moles (50,5 g) de 3-metoxibenzoato sódico. Se deja volver a la temperatura ambiente. Después de 64 horas de agitación, se hidroliza en agua helada. Se extrae con éter. La fase etérea se seca, se decolora y se concentra. Se obtienen 45 g de producto recristalizado en la mezcla de éter isopropílico-hexano, p.f. 69°C . Rendimiento: 55 %.

20

(2) Preparación de 4'-trifluormetil-3-hidroxi-benzofenona

25 Durante hora y media se llevan a reflujo 0,11 moles (31 g) del producto anterior y 0,55 moles (63,5 g) de clorhidrato de piridinio. Se recoge en ácido clorhídrico al 10 %.

1 Se extrae con éter y después se lava con agua. Después de ex-
traer con sosa 1N se acidula y se extrae con éter; la fase
etérea se seca, se decolora y se concentra. El producto se ob-
tiene en forma de sólido blanco, p.f. 130°C. Peso 21 g. Ren-
5 dimiento: 72 %.

(3) Preparación de 2-metil-2-{3-(p-trifluormetilbencil)fenoxi}
propionato de etilo (véase fórmula XXVII)

A $7,8 \times 10^{-2}$ moles (21 g) del producto anterior disuel-
tos en 150 cc de etanol se añaden $7,8 \times 10^{-2}$ moles (3,1 g) de
10 sosa. Cuando la sosa se ha disuelto, se añaden 10×10^{-2} mo-
les (19,5 g) de bromoisobutirato de etilo y se lleva a reflu-
jo durante 24 horas. A continuación se concentra el medio de
reacción y se recoge en éter. Se lava con sosa acuosa (5 g/l)
y después con agua hasta neutralidad. Se seca la fase orgáni-
ca, se decolora y se concentra; se obtienen 14,5 g del produc-
15 to sólido. Rendimiento: 49 %, p.f. 50°C.

(4) Preparación del ácido deseado de fórmula XXVI

A 9 g ($2,4 \times 10^{-2}$ moles) del éster anterior disueltos
en 70 ml de metanol se añaden alrededor de 10 ml de sosa acuosa
20 a 40 g/l. Se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente.
Se concentra el medio de reacción, se recoge en agua, se aci-
dula y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua,
se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico
(20 g/l). La fase acuosa se lava con éter y se acidula. Se ex-
trae con éter y después se lava con agua hasta pH neutro. La
25

1 fase etérea se seca, se decolora y concentra. Se obtienen
4,5 g de un sólido blanco que se recristaliza en éter isopro-
pílico. Rendimiento: 54 %, p.f. 133°C.

PREPARACION III

5 Obtención de ácido 2-metil-2-{3-(m-clorobenzoil)fenoxi}pro-
piónico (véase fórmula XXVIII)

(1) Preparación de 3'-cloro-3-metoxibenzofenona

En un matraz de 500 cc se introducen 0,2 moles de bu-
til-litio (suspensión en éter que contiene 1,8 moles/litro);
10 se enfría a -20°C y se añaden gota a gota 37,4 g (0,2 moles)
de metabromoanisol diluido en 50 cc de éter anhidro; una vez
terminada la adición, se agita durante 10 a 15 minutos a esta
misma temperatura y después se agregan gota a gota 15,7 g
15 (0,1 moles) de ácido meta-clorobenzoico disueltos en la can-
tidad mínima de tetrahidrofurano; se deja subir la tempera-
tura hasta la ambiente, agitando durante 2 horas en estas con-
diciones. A continuación el medio de reacción se vierte en
agua, se decanta el éter y la fase acuosa se extrae con éter;
20 las fases etéreas reunidas se lavan con bicarbonato sódico y
después con agua, se secan, se decoloran y se concentran a va-
cío. Se obtienen 26 g de un sólido que funde a 52°C.

Nota: es posible hacer reaccionar directamente la sal de litio
o de sodio de este ácido; en este caso, es necesario in-
troducirla en seco y en cantidad estequiométrica con res-
25 pecto al m-bromoanisol.

1 (2) Preparación de 3'-cloro-3-hidroxibenzofenona

En un matraz de una sola boca de 250 cc de capacidad se introducen 26 g del éter obtenido anteriormente en (1) y 60 cc de clorobenceno y se añaden poco a poco 35 g de cloruro de aluminio y después se lleva a reflujo durante 30 minutos, se deja enfriar hasta unos 60°C el medio de reacción y a continuación se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado ($d = 1,18$). Se agita durante una hora en estas condiciones y después se filtra el sólido; este último se lava con éter de petróleo para eliminar las últimas trazas de clorobenceno; el fenol así obtenido (20 g) funde a 104°C y puede ser utilizado sin purificación posterior.

10 (3) Preparación del ácido deseado de fórmula XXVIII

En un matraz de tres bocas y 1000 cc de capacidad se introducen 33 g del fenol anterior, 400 cc de acetona anhidra y 32 g de sosa; se lleva a reflujo durante 15 minutos, se interrumpe la calefacción y se agrega gota a gota una mezcla de cloroformo en 80 cc de acetona; la adición es exotérmica y mantiene el reflujo hasta que se han agregado los dos tercios de la mezcla; para el tercio restante es necesario calentar exteriormente para mantener el reflujo. Se deja durante 2 horas a ebullición una vez terminada la adición y después se elimina la acetona a vacío. El residuo se recoge en agua; esta fase acuosa alcalina se lava dos veces con éter y después se acidula y se extrae de nuevo con éter; la fase etérea que contiene

25

1 ne el ácido esperado y el fenol que no ha reaccionado se lava
con bicarbonato sódico (20 g/l); esta nueva fase acuosa aci-
dulada a 0°C con buena agitación precipita el ácido deseado;
recristalizado en hexano, este último funde a 98°C. Peso: 27 g.

5

PREPARACION IV

Obtención del ácido 3-(α -furoil)fenoxiacético (véase fórmula
XXIX)

(1) Preparación del dimetilacetal de 3-bromofenoxiacetaldehído

10 Se lleva a reflujo durante 5 horas una mezcla de 350 cc
de C₂H₅OH anhidro, 17,3 g (0,1 moles) de 3-bromofenol, 5,6 g
(0,1 moles) de potasa y 15 g (0,12 moles) de dimetilacetal
de cloroacetaldehído; una vez terminada la reacción, se filtra,
se evapora el alcohol y el residuo se recoge en éter; la fase
etérea se lava con sosa acuosa (20 g/l) y después con agua has-
15 ta neutralidad; esta fase etérea se seca, se decolora con ne-
gro animal y después se concentra a vacío; el residuo oleoso
se destila a vacío. El producto esperado pasa a 98-100°C bajo
0,1 mm Hg. Peso: 24 g; rendimiento: 92 %.

20

(2) Preparación de 3-(α -furoil)fenoxiacetaldehído (véase fór-
mula XXX)

25

Se disuelven 13,1 g (0,1 moles) del derivado anterior
en 50 cc de éter anhidro; esta solución se enfría a -15°C y
se agrega gota a gota 0,105 moles de una solución etérea de
butil-litio (1,6 moles/litro); una vez terminada la adición,
se agrega, siempre a -15°C, en pequeñas cantidades de unos 5 g

1 aproximadamente, 13,65 g (0,105 moles) de 2-furoato sódico
anhidro; esta adición se realiza en 10 minutos y después se de-
ja subir la temperatura y se agita durante 17 horas. A conti-
nuación el medio de reacción se hidroliza sobre 500 cc de agua;
5 se extrae con éter, se lava la fase etérea con sosa 1N y después
con agua, se seca, se decolora y se concentra a vacío: el aceite
residual (15 g) se recoge en 50 cc de alcohol y 5 cc de ácido
clorhídrico concentrado ($d = 1,18$), se lleva a reflujo durante
5 horas, se elimina el alcohol y se recoge en éter; esta fase
10 etérea se lava con sosa 1N, se seca y concentra; el residuo se
destila a vacío y se recogen 11,5 g del aldehído deseado que
pasa a 143-144°C bajo 0,05 mm Hg. Rendimiento: 50 %.

(3) Preparación del ácido deseado de fórmula XXIX

Se suspenden 10 g del aldehído (2) en 50 cc de agua;
15 agitando fuertemente, se agrega una suspensión de óxido de
plata preparada a partir de 8,5 g de nitrato de plata y 30 cc
de sosa 4N; se continúa agitando durante 3 horas a la tempe-
ratura ambiente y después se filtra en un embudo Buchner; la
solución sódica se acidula a 0°C con ácido clorhídrico 6N has-
20 ta pH 1: precipita el ácido deseado. Después de recristalizar
en etanol, se obtienen 7 g de producto, p.f. 126°C.

Un cierto número de compuestos de la invención se en-
cuentran reunidos en las Tablas II, III y IV dadas más adelante.

En la Tabla V se resumen los resultados farmacológicos
25 registrados con algunos productos en el ensayo descrito a con-

1 tinuación:

 A T_0 y $T + 15$ horas, los animales (ratas hembra
Wistar, 250-300 g) reciben por vía oral una dosis de 100 mg/kg
(ésteres) o 50 mg/kg (ácidos) de producto en suspensión en
5 agua gomosa al 3 %.

 Se determina la actividad hipolipidémica e hipocoles-
terolémica calculando el porcentaje de disminución de los teno-
res de lípidos y colesterol totales entre T_0 y $T + 39$ horas; el
porcentaje corregido en función de la disminución de los teno-
10 res de estos mismos parámetros en un lote testigo que recibe
2 intubaciones de agua gomosa.

 Las ratas se mantienen en ayunas desde $T_0 - 15$ horas
y permanecen así durante toda la experiencia.

 Entre los productos muy interesantes desde el punto de
15 vista de la hipolipidemia y la hipocolesterolemia podemos men-
cionar principalmente los ácidos 2-metil-2-{3-(4-clorobenzoil)-
fenoxi}propiónico, 2-metil-2-{3-(3-clorobenzoil)fenoxi}propió-
nico, 2-metil-2-{3-(3-trifluormetilbenzoil)-fenoxi}propiónico,
2-metil-2-{3-(4-metil-3-fluorbenzoil)fenoxi}propiónico, 2-me-
20 til-2-{3-(4-trifluormetilbenzoil)fenoxi}propiónico, 2-metil-2-
{3-(α -hidroxi-4-bromobencil)fenoxi}propiónico, 2-metil-2-{3-(α -
hidroxi-4-bromobencil)fenoxi}propiónico y 2-metil-2-3-(4-clo-
robencil)fenoxi propiónico, sus sales metálicas y sus ésteres,
principalmente los ésteres metílico, etílico e isopropílico.

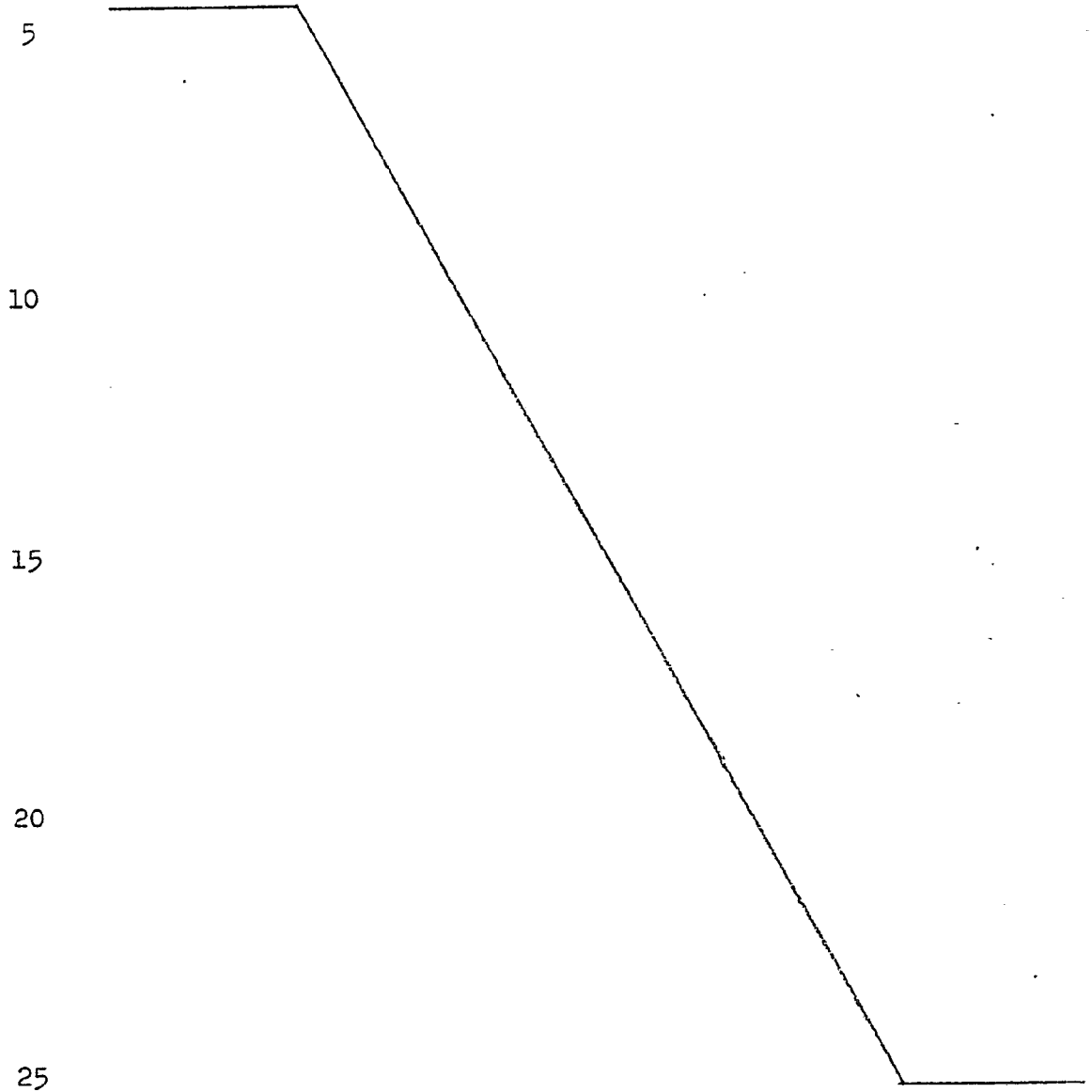
25 Según la invención, se preconizan unas composiciones

1 terapéuticas útiles principalmente en el tratamiento de las
enfermedades del sistema cardiovascular, caracterizadas por
contener, en asociacion con un excipiente fisiológicamente
aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula I₀ o una de
5 sus sales farmacéuticamente aceptables.

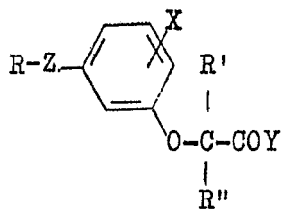
Los compuestos de fórmula I₀ pueden ser administra-
dos al hombre, principalmente por vía oral e inyectable o por
implantación. La forma preferida de administración para los
ésteres y amidas es la vía oral; los ácidos son administrados
10 preferentemente por vía inyectable en forma de sal metálica
(sodio, potasio, magnesio, cinc y aluminio, principalmente).

Las propiedades de herbicidas selectivos de los compues-
tos de fórmula I₀ han sido apreciadas principalmente en las
gramíneas adventicias. Para este fin, se han sembrado granos
de plantas cultivadas (trigo y cebada) y de gramíneas adven-
15 ticias (cola de zorra, avena loca) en macetas y se les ha culti-
vado en un invernadero. Se riega con soluciones o suspensiones
acuosas de los compuestos de fórmula I₀ cuando las plantas tie-
nen 3 o 4 hojas y un producto de comparación conocido, el áci-
do 2-(2,4-diclorofenoxi)propiónico, administrándose cada una
20 de las sustancias en una proporción de aplicación del orden
de 0,80 a 1,20 kg/Ha. Se comprueba que los productos de la in-
vención, al cabo de varias semanas (por ejemplo 4 semanas) en
tratamiento, no destruyen a los cereales pero destruyen a las
25 dos gramíneas adventicias.

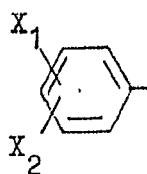
1 En agricultura, los compuestos de la invención pueden ser administrados en las formas habituales, principalmente en polvo para suspensiones, en emulsión y/o en gránulos.



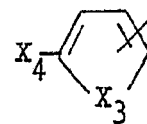
1



(Io)

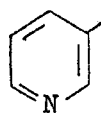


(Ia)

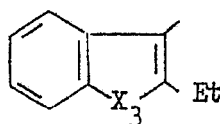


(Ib)

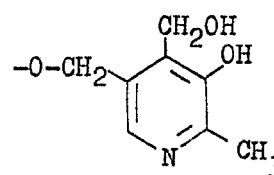
5



(Ic)



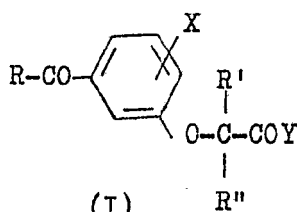
(Id)



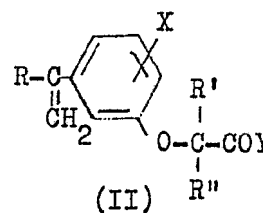
(Ie)

10

15

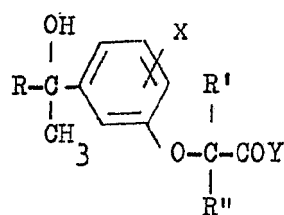


(I)

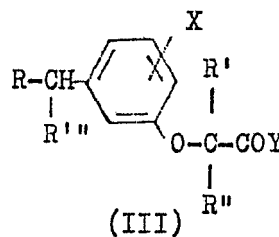


(II)

20

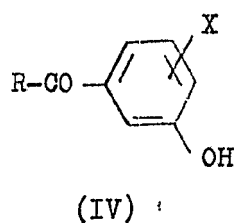


(IIa)

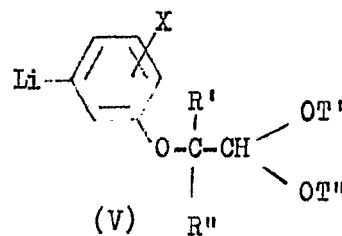


(III)

25

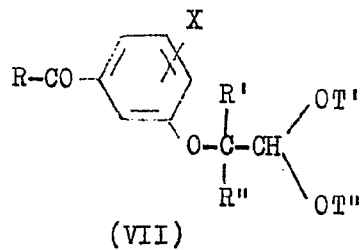
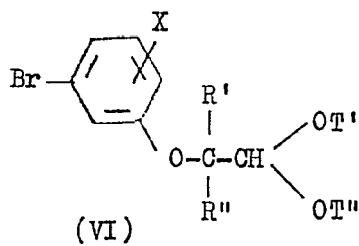


(IV)

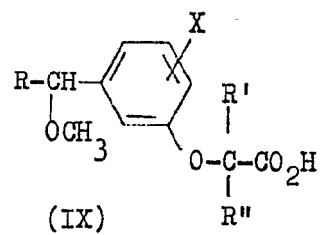
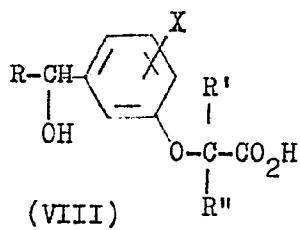


(V)

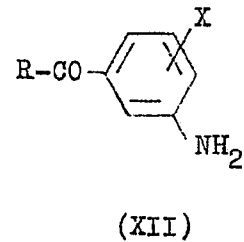
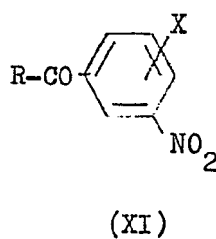
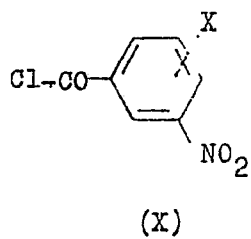
1



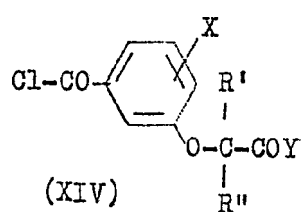
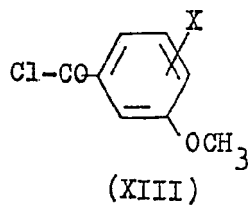
10



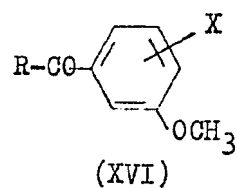
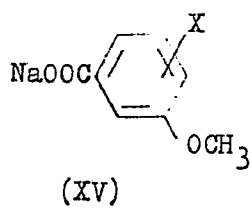
15



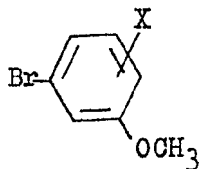
20



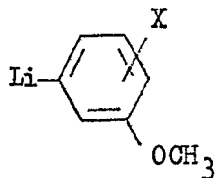
25



1

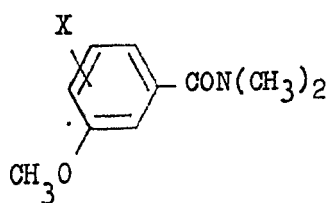


(XVII)

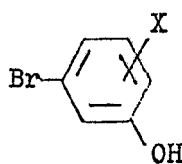


(XVIII)

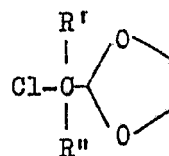
5



(XIX)

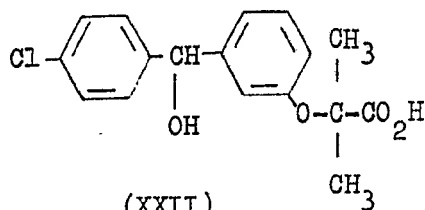


(XX)

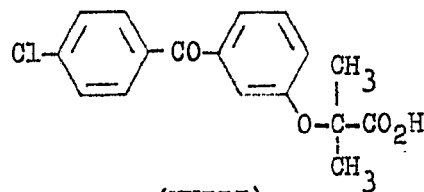


(XXI)

10

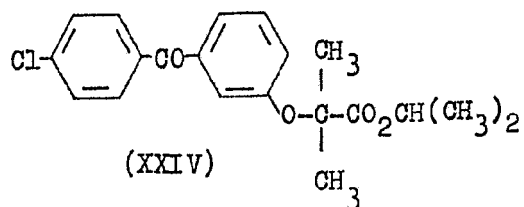


(XXII)



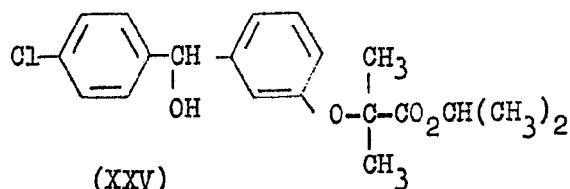
(XXIII)

15



(XXIV)

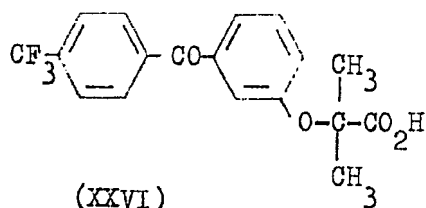
20



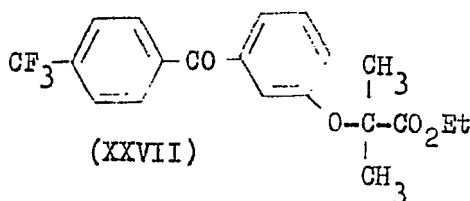
(XXV)

25

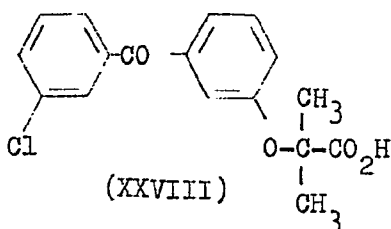
1



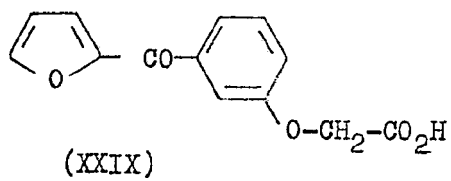
5



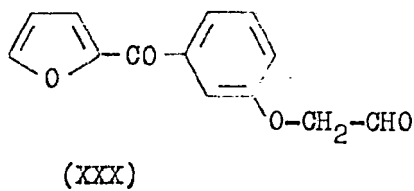
10



15



20

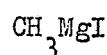
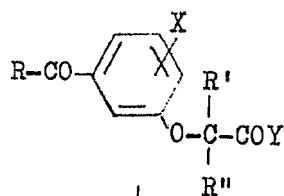


25

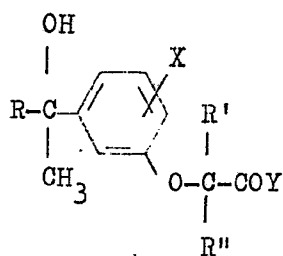
1

DIAGRAMA A

5



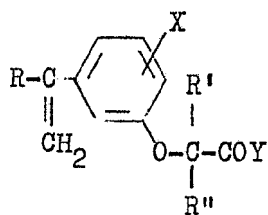
10



15



20

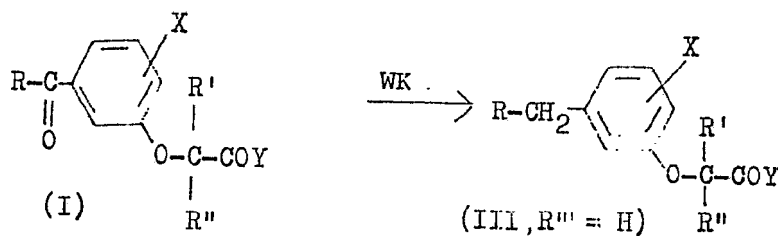


25

1

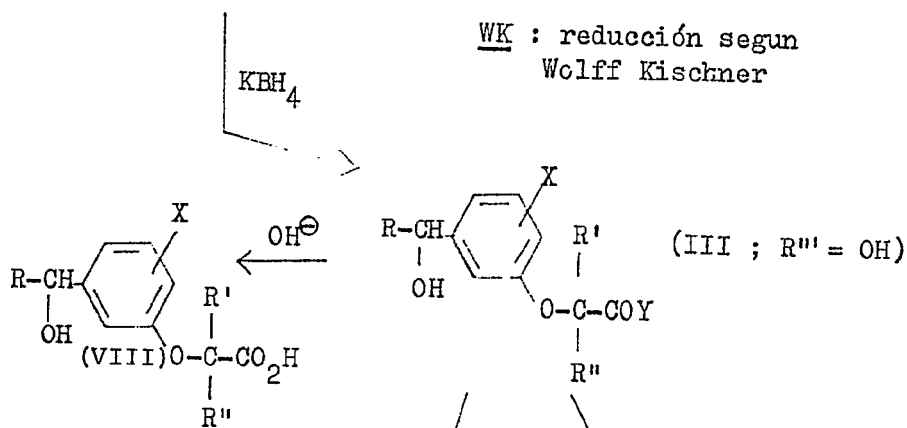
DIAGRAMA B

5

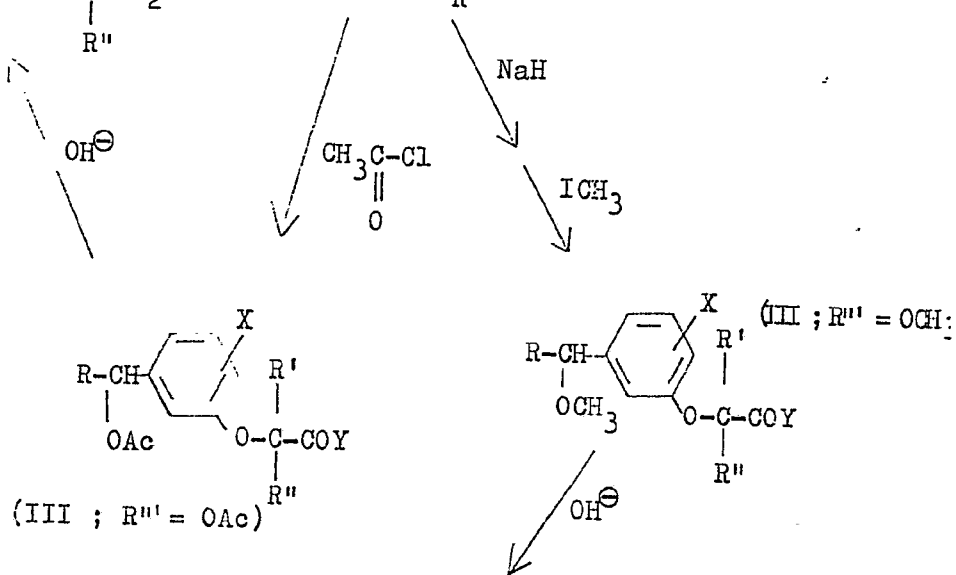


WK : reducción segun
Wolff Kischner

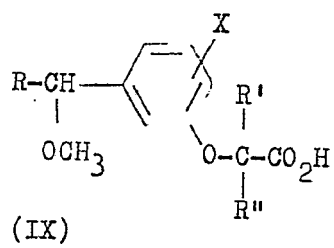
10



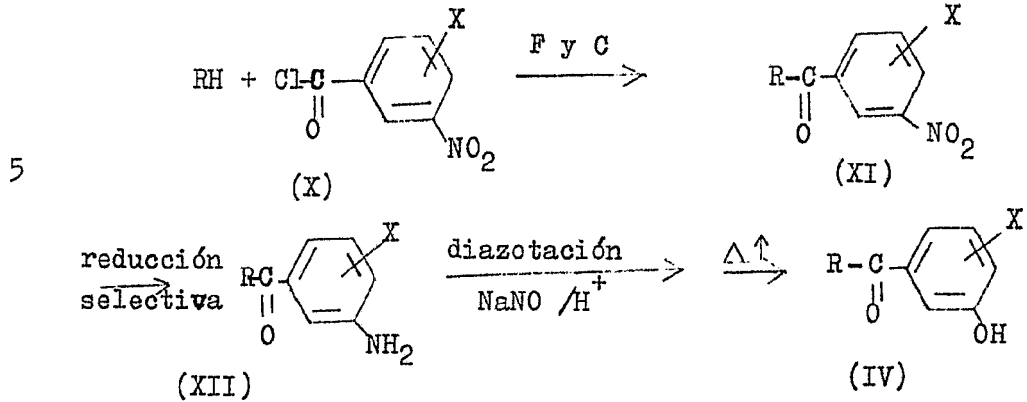
15



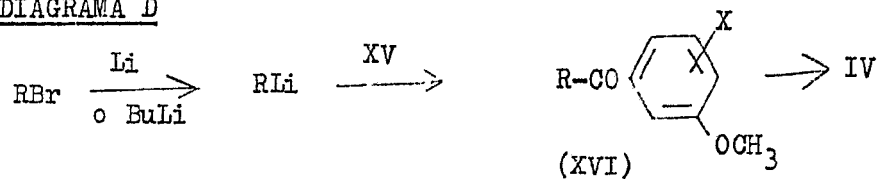
25



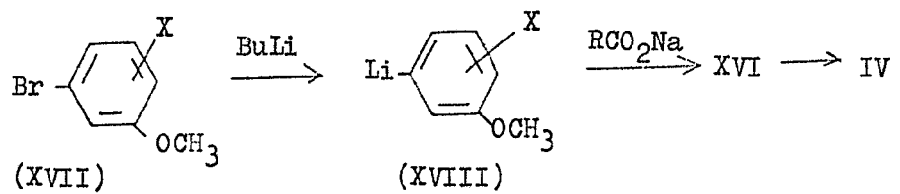
1

DIAGRAMA C

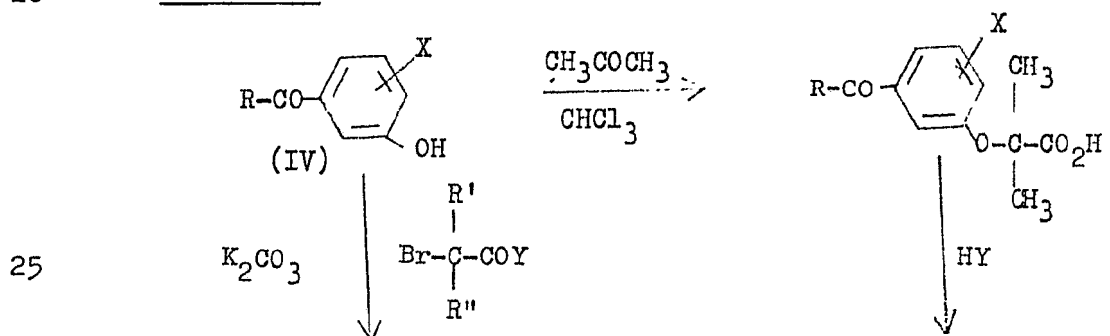
10

DIAGRAMA D

15

DIAGRAMA E

20

DIAGRAMA F

1

5

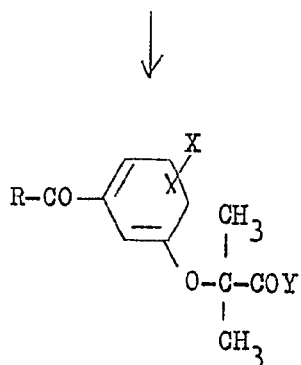
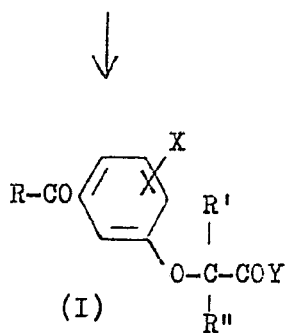
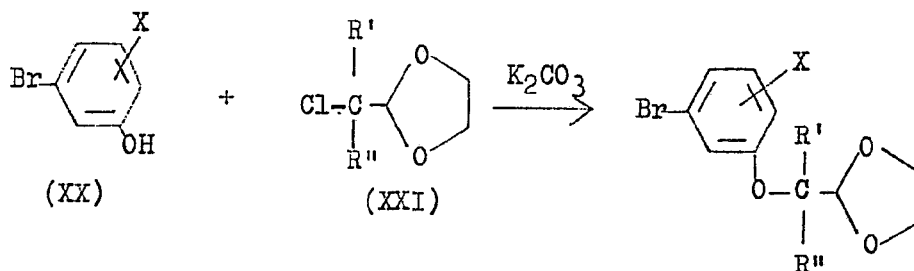
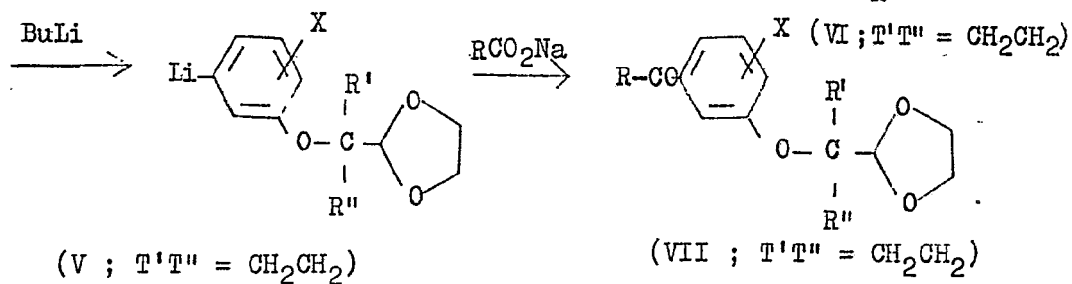


DIAGRAMA G

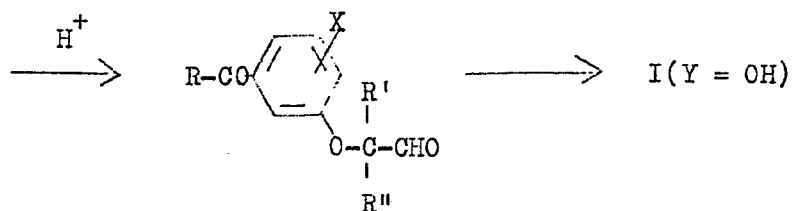
10



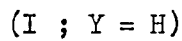
15



20



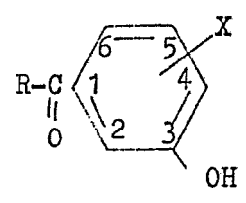
25

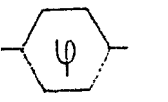
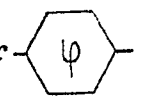
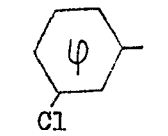

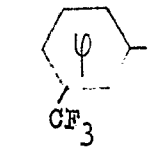
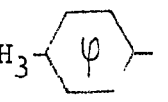


1

TABLA I

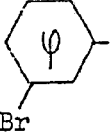
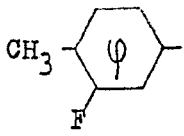
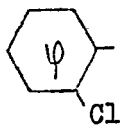
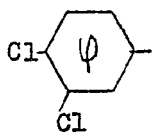
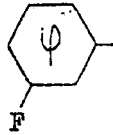
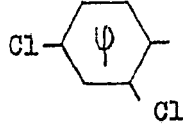
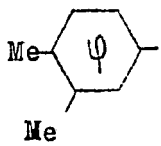
5



	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>METODOS</u>
10	Cl- 	-6 Cl	172	<u>A, B</u>
	Br- 	H	170	<u>A, B, C</u>
15		H	104	<u>B, C</u>
	F- 	H	105	<u>A, B, C</u>
20		H	78	<u>B, C</u>
25	CH ₃ - 	H	121	<u>A, B, C</u>

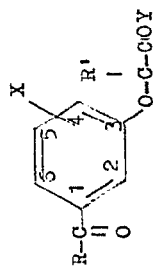
1

TABLA I (continuación)

	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>p.f.</u> °C	<u>METODOS</u>
5		H	110	<u>B, C</u>
	n-C ₄ H ₉	H	67	<u>B</u>
10		H	120	<u>A</u>
		H	126	<u>B, C</u>
15		H	140	<u>C</u>
		H	64	<u>B, C</u>
20		H	70	<u>A, C</u>
25		H	116	<u>A</u>

1

TABLA II



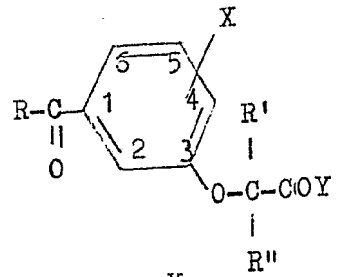
n° del compuesto	n° de clave	R	R'	R''	X	Y	R''	p.f. °C	n_D^{20}	procedimiento de obtención
1	451		CH ₃	CH ₃	H	OH		149		I A
2	467 A		CH ₃	CH ₃	H	O-CH(CH ₃) ₂		57		
3	467 B		CH ₃	CH ₃	H	O Et		50		
4	467 C		CH ₃	CH ₃	H	O CH ₃		75		
5	574		CH ₃	H	H	O-CH(CH ₃) ₂		59		
6	539		CH ₃	H	H	OH		140		I A

20

25

1

TABLA II



5

<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
1	451		CH ₃	CH ₃	H	OH
2	467 A		CH ₃	CH ₃	H	
3	467 B		CH ₃	CH ₃	H	O Et
4	467 C		CH ₃	CH ₃	H	O CH ₃
5	54		CH ₃	H	H	
6	539		CH ₃	H	H	OH

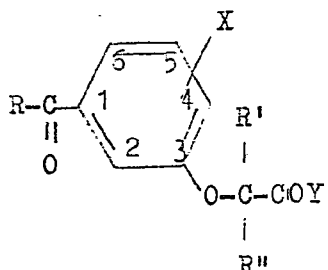
10

15

20

25

TABLA II



<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R''</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
CH ₃	CH ₃	H	OH		149		I A
CH ₃	CH ₃	H	O-CH(CH ₃) ₂		57		
CH ₃	CH ₃	H	O Et		50		
CH ₃	CH ₃	H	O CH ₃		75		
CH ₃	H	H	O-CH(CH ₃) ₂		59		
CH ₃	H	H	OH		140		I A

TABLA II (continuación 1)

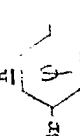


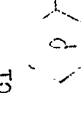
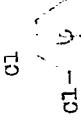
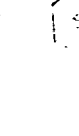

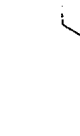
nº del compuesto	nº de clave	R'	R''	X	Y	p.f. °C	n _D ²⁰	procedimiento de obtención
7	561		CH ₃	H	OH	145		I B
8	561 A		CH ₃	H	O-CH(CH ₃) ₂	82		I C
9	576		CH ₃	H	OH	98		I C
10	576 A		CH ₃	H	O-CH(CH ₃) ₂	-	1,548	
11	597		CH ₃	H	O(-CH ₂) ₂ -N ⁺ oxalato	138		I A
12	599		CH ₃	H	OH	90		I A
13	599 A		CH ₃	H	OCH ₃	60		I A
14	600		CH ₃	H	OH	98		I A

TABLA II (continuación 1)

1

5

10

15

20

25

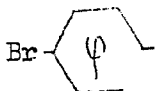
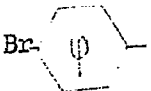
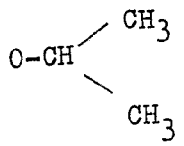
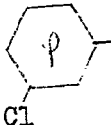
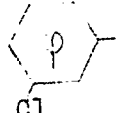
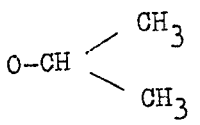
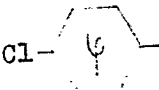
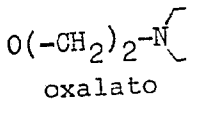


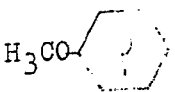
<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
7	561		CH ₃	CH ₃	H	OH
8	561 A		CH ₃	CH ₃	H	
9	576		CH ₃	CH ₃	H	OH
10	576 A		CH ₃	CH ₃	H	
11	597		CH ₃	CH ₃	H	
12	599		CH ₃	CH ₃	H	OH
13	599 A		CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃
14	600		CH ₃	CH ₃	H	OH

TABLA II (continuación 1)

<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u> °C	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
CH ₃	CH ₃	H	OH	145		I B
CH ₃	CH ₃	H	$\begin{array}{l} \text{O-CH} \begin{array}{l} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	82		
CH ₃	CH ₃	H	OH	98		I C
CH ₃	CH ₃	H	$\text{O-CH} \begin{array}{l} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{array}$	-	1,548	
CH ₃	CH ₃	H	$\text{O}(-\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \end{array}$ oxalato	138		
CH ₃	CH ₃	H	OH	90		I A
CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	60		
CH ₃	CH ₃	H	OH	98		I [*]

TABLA II (continuación 2)

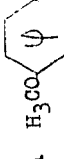




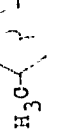

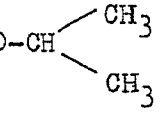
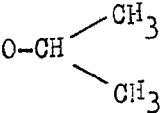


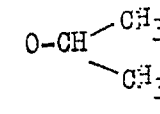


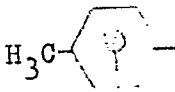
1	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>P.f. °C</u>	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
5	15	600 A		CH ₃	CH ₃	H	O-CH CH ₃	-	1,5435	Ixx
10	16	601	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OH	102		
	17	601 A	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	O-CH CH ₃	-	1,500	
10	18	623		CH ₃	CH ₃	H	OH	119		I B
15	19	629		CH ₃	CH ₃	H	O-CH CH ₃	-	1,530	
20	20	650		CH ₃	CH ₃	H	OH	80		I B
	21	663		CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	48		
20	22	671		CH ₃	CH ₃	H	OH	98		I A

TABLA II (continuación)

1

	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
5	15	600 A	H ₃ CO 	CH ₃	CH ₃	H	O-CH 
	16	601	CH ₃ ⁻	CH ₃	CH ₃	H	OH
10	17	601 A	CH ₃ ⁻	CH ₃	CH ₃	H	O-CH 
	18	623		CH ₃	CH ₃	H	OH
	19	629		CH ₃	CH ₃	H	O-CH 
15	20	650		CH ₃	CH ₃	H	OH
	21	663		CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃
20	22	671	H ₃ C 	CH ₃	CH ₃	H	OH

25

TABLA II (continuación 2)

<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u> °C	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
CH ₃	CH ₃	H	O-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	1,5435	
CH ₃	CH ₃	H	OH	102		I XX
CH ₃	CH ₃	H	O-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	1,500	
CH ₃	CH ₃	H	OH	119		I B
CH ₃	CH ₃	H	O-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	1,530	
CH ₃	CH ₃	H	OH	80		I B
CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	48		
CH ₃	CH ₃	H	OH	98		I A

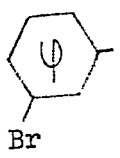
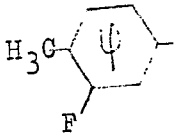
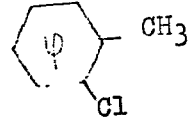
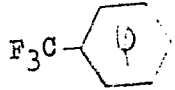
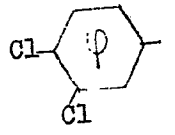
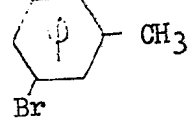
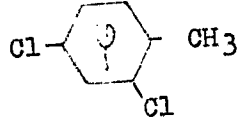
1 TABLA II (continuación 3)

l	n.º del compuesto clave	R	R'	R ^u	X	Y	p.f. °C	n _D ²⁰	procedimiento de obtención
5	23		CH3	CH3	H	OH	95		I B
	24	n C ₄ H ₉	CH3	CH3	H	OH	58		I B
10	25		CH3	CH3	H	OH	110		I A
	26		CH3	CH3	H	OH	88		I C
15	27		CH3	CH3	H	OH	138		I B
	28		CH3	CH3	H	OH	114		I C
20	29		CH3	CH3	H	CCH ₃	50		
	30		CH3	CH3	H	OH	114		I C

25






TABLA II (continuación)

1

	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u>
5	23	682		CH ₃	CH ₃	H	OH	
	24	685	n C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	OH	
10	25	686		CH ₃	CH ₃	H	OH	
	26	690		CH ₃	CH ₃	H	OH	
15	27	691		CH ₃	CH ₃	H	OH	
	28	699		CH ₃	CH ₃	H	OH	
20	29	704		CH ₃	CH ₃	H	CCH ₃	
	30	710		CH ₃	CH ₃	H	OH	

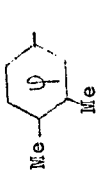
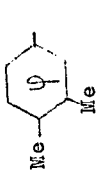







25

TABLA II (continuación 3)

	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u> °C	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
-	CH ₃	CH ₃	H	OH	95		I B
I ₉	CH ₃	CH ₃	H	OH	58		I B
⌋	CH ₃	CH ₃	H	OH	110		I A
	CH ₃	CH ₃	H	OH	88		I C
	CH ₃	CH ₃	H	OH	138		I B
	CH ₃	CH ₃	H	OH	114		I C
	CH ₃	CH ₃	H	CCH ₃	50		
	CH ₃	CH ₃	H	OH	114		I C

1

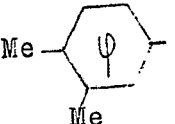
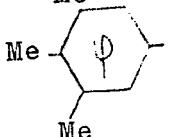

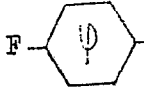

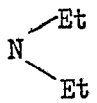
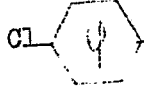


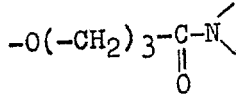

TABLA II (continuación 4)

nº del compuesto	nº de clave	R	R ¹	R ²	X	Y	P.f., °C	n _D ²⁰	procedimiento de obtención
5	31		CH ₃	CH ₃	H	OH	98		I A
	712		CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	70		
10	33		H	H	H	OH	132		II
	34		H	H	H	OH	103		II
15	35		CH ₃	CH ₃	H	N(Et) ₂	96		
	36		CH ₃	CH ₃	H		126		
20	37		CH ₃	CH ₃	H	-O(-CH ₂) ₃ -C(=O)-N(Me) ₂	73		
	38		CH ₃	CH ₃	H	-OCBH ₁₇	1,529		

25

TABLA II (continuaci

1

	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
5	31	712		CH ₃	CH ₃	H	OH
	32			CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃
10	33			H	H	H	OH
	34			H	H	H	OH
15	35			CH ₃	CH ₃	H	
	36			CH ₃	CH ₃	H	
20	37	467 D		CH ₃	CH ₃	H	
	38			CH ₃	CH ₃	H	-OC ₈ H ₁₇

25

TABLA II (continuación 4)

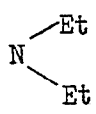

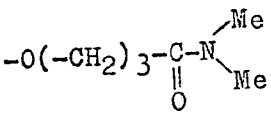
<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u> °C	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
CH ₃	CH ₃	H	OH	98		I A
CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	70		
H	H	H	OH	132		II
H	H	H	OH	103		II
CH ₃	CH ₃	H		96		
CH ₃	CH ₃	H		126		
- CH ₃	CH ₃	H		73		
- CH ₃	CH ₃	H	-OC ₈ H ₁₇		1,529	

TABLA II (continuación 5)

1	5	10	15	20				
no del compuesto clave	39	40	41	42	43	44	45	46
R'	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R''	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
X	H	H	H	H	H	H	H	H
Y	-OC ₁₄ H ₂₉	-S-Et		O(-CH ₂) ₂ -	O-CH ₂ -	-O-C ₁₄ H ₂₉	-O-CH ₂ -	-O-(CH ₂) ₂ -N(Et) ₂ , HCl
p.f. °C			131		102	49	141	81
n _D ²⁰	1,5306	1,5289		58				
procedimiento obtención								

1
 TABLA II (continuación)




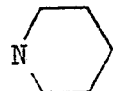
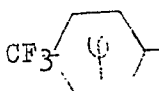
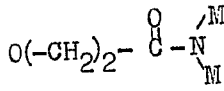
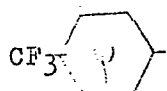
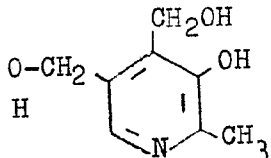
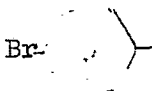

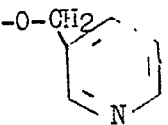

	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>P.</u>
5	39		F- 	CH ₃	CH ₃	H	-OC ₁₄ H ₂₉	
	40		Br- 	CH ₃	CH ₃	H	-S-Et	
	41		CF ₃ - 	CH ₃	CH ₃	H		
10	42		CF ₃ - 	CH ₃	CH ₃	H	O(-CH ₂) ₂ - 	
	43		CF ₃ - 	CH ₃	CH ₃	H		
15	44	561 B	Br- 	CH ₃	CH ₃	H	-O-C ₁₄ H ₂₉	
	45	561 C	Br- 	CH ₃	CH ₃	H		
20	46	561 D	Br- 	CH ₃	CH ₃	H	-O-(CH ₂) ₂ -N(Et) ₂	
25								

TABLA II (continuación 5)

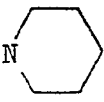
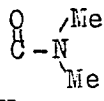
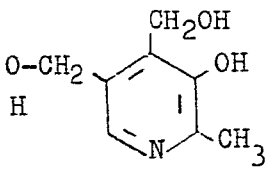
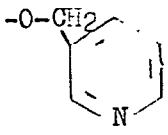
<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u> °C	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
CH ₃	CH ₃	H	-OC ₁₄ H ₂₉		1,5306	
CH ₃	CH ₃	H	-S-Et		1,5289	
CH ₃	CH ₃	H		131		
CH ₃	CH ₃	H	O(-CH ₂) ₂ - 	58		
CH ₃	CH ₃	H		102		
CH ₃	CH ₃	H	-O-C ₁₄ H ₂₉	49		
CH ₃	CH ₃	H		141		
CH ₃	CH ₃	H	-O-(CH ₂) ₂ -N(Et) ₂ ·HCl	81		

TABLA II (continuación 6)

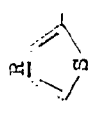




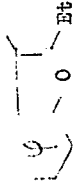

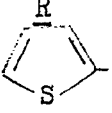
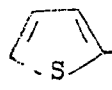
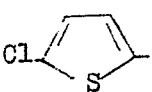
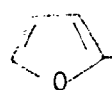
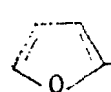
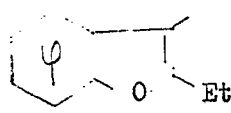
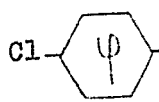
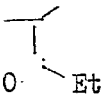
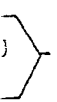
i	nº del compuesto	nº de clave	R	R'	R''	X	Y	D.f. °C	n_D^{20}	procedimiento de obtención
1	47			CH ₃	CH ₃	H	OH	108		II
5	48			H	H	H	OH	120		II
10	49			CH ₃	CH ₃	H	OH	124		II
15	50			CH ₃	CH ₃	H	OH	100		II
20	51			H	H	H	OH	126		II
25	52			CH ₃	CH ₃	H	OH	105		II
30	53			CH ₃	CH ₃	6 Cl.	OH	139		I B






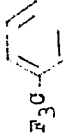
TABLA II (continuación 6)




1	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	47			CH ₃	CH ₃	H	OH
5	48			H	H	H	OH
	49			CH ₃	CH ₃	H	OH
10	50			CH ₃	CH ₃	H	OH
	51			H	H	H	OH
15	52			CH ₃	CH ₃	H	OH
20	53			CH ₃	CH ₃	6 Cl.	OH

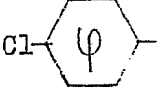
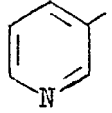

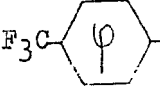
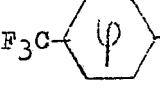
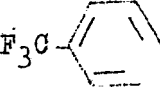


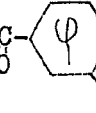

25

TABLA II (continuación 6)

<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u> °C	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
CH ₃	CH ₃	H	OH	108		II
H	H	H	OH	120		II
CH ₃	CH ₃	H	OH	124		II
CH ₃	CH ₃	H	OH	100		II
H	H	H	OH	126		II
	CH ₃	CH ₃	H	OH	105	II
	CH ₃	CH ₃	6 Cl.	OH	139	I B


1	nº del nº de compuesto clave	R	R'	R''	X	Y	p.f. °C	n _D ²⁰	procedimiento de obtención
54			CH ₃	CH ₃	4 OH	OH	188		I ^{xxx}
55			CH ₃	CH ₃	H	OH	144		II
56	722		CH ₃	CH ₃	H	NH-(CH ₂) ₂ -N ^{Et} ₂ fumarato	110		
57			CH ₃	CH ₃	H	OH	50		
58			CH ₃	CH ₃	H	O-CH ^{CH₃} ₂	75		
59			CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ N ^{HCl}	106		

^x Obtenido a partir del compuesto nº 8 por intercambio Br⁻→OMe con metilato sódico
^{xx} Obtenido a partir de 3-hidroxiacetofenona comercial
^{xxx} Obtenido directamente a partir de Cl--C₆--OH (p.f. 120°C), obtenido a su vez por reacción de Friedel Craft entre Cl--COCl y veratrol.

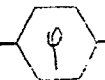
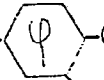
	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f.</u>	
1	54			CH ₃	CH ₃	4 OH	OH	1	
5	55			CH ₃	CH ₃	H	OH	1	
	56	722		CH ₃	CH ₃	H	NH-(CH ₂) ₂ N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$ fumarato	1	
10	57			CH ₃	CH ₃	H	OEt		
	58			CH ₃	CH ₃	H	O-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$		
15	59			CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ N  HCl	1	
	<p>* Obtenido a partir del compuesto nº 8 por intercambio Br → OMe con me</p> <p>** Obtenido a partir de 3-hidroxiacetofenona comercial</p> <p>*** Obtenido directamente a partir de Cl--C(=O)--OH (p.f. 190°C), o Craft entre Cl--COCl y veratrol.</p>								

20

25

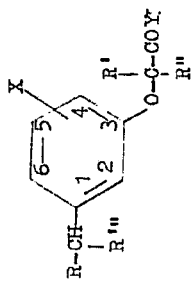
<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>n_D²⁰</u>	<u>procedimiento de obtención</u>
CH ₃	CH ₃	4 OH	OH	188		I XXX
CH ₃	CH ₃	H	OH	144		II
CH ₃	CH ₃	H	NH-(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$ fumarato	110		
CH ₃	CH ₃	H	OEt	50		
CH ₃	CH ₃	H	O-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	75		
CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ N  HCl	106		

esto nº 8 por intercambio Br → OMe con metilato sódico
 oxiacetofenona comercial

derivado de Cl--C(=O)--OH (p.f. 190°C), obtenido a su vez por reacción de Friedel
 Crafts de veratrol.

1

TABLA III



5

n ^o del compuesto	n ^o de clave	R	R'	R''	R'''	X	Y	p.f. °C	n _D ²⁰
60	560		CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	116	-
61	560 A		CH ₃	CH ₃	OH	H	OCH ₃	-	1,553
62	603		CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	132	-
63	603 A		CH ₃	CH ₃	OH	H	O-CH(CH ₃) ₂	-	1,555

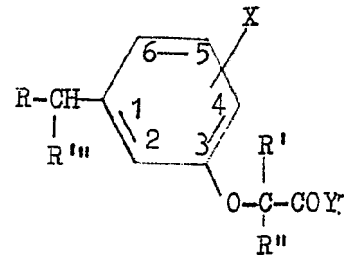
15

20

25

1

TABLA III



5

<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>R'''</u>	<u>X</u>
60	560	Cl-	CH ₃	CH ₃	OH	H
61	560 A	Cl-	CH ₃	CH ₃	OH	H
62	603	Br-	CH ₃	CH ₃	OH	H
63	603 A	Br-	CH ₃	CH ₃	OH	H

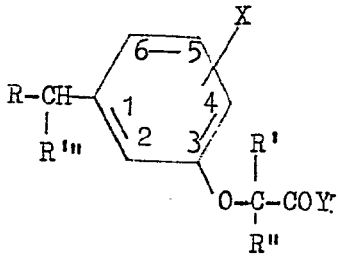
10

15

20


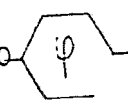
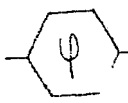
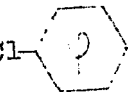
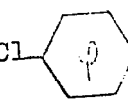
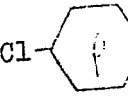
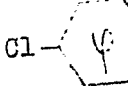
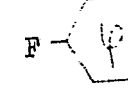
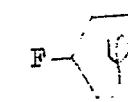
25

II



<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>R'''</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>n_D²⁰</u>
CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	116	-
CH ₃	CH ₃	OH	H	OCH ₃	-	1,553
CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	132	-
CH ₃	CH ₃	OH	H	O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	-	1,555

l	n ^o del cuestionario	n ^o de clave	R	R'	R''	R'''	X	Y	p.f. °C	n _D ²⁰
1	64	604 MeO		CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	135	-
5	65	604 AMeO		CH ₃	CH ₃	OH	H	O-CH(CH ₃) ₂	-	1,542
	66	605 Cl		CH ₃	CH ₃	-C(=O)-CH ₃	H	O-CH(CH ₃) ₂	-	1,5282
	67	610 Cl		CH ₃	CH ₃	OH	H	O-CH(CH ₃) ₂	-	1,545
10	68	620 Cl		CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	OH	119	-
	69	657 Cl		CH ₃	CH ₃	H	H	OH	114	-
15	70	664 Cl		CH ₃	CH ₃	H	H	O-CH(CH ₃) ₂	-	1,531
	71	687 F		CH ₃	CH ₃	OH	H	OCH ₃	-	1,539
20	72	688 F		CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	96	-

	<u>nº del compuesto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>R'''</u>	<u>X</u>
1	64	604	MeO- 	CH ₃	CH ₃	OH	H
5	65	604A	NeO- 	CH ₃	CH ₃	OH	H
	66	605	Cl- 	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-OC-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	H
	67	610	Cl- 	CH ₃	CH ₃	OH	H
10	68	620	Cl- 	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
	69	657	Cl- 	CH ₃	CH ₃	H	H
	70	664	Cl- 	CH ₃	CH ₃	H	H
15	71	687	F- 	CH ₃	CH ₃	OH	H
	72	688	F- 	CH ₃	CH ₃	OH	H

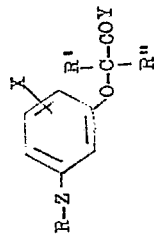
20

25

$\frac{R'}{}$	$\frac{R''}{}$	$\frac{R'''}{}$	$\frac{X}{}$	$\frac{Y}{}$	$\frac{\text{p.f. } ^\circ\text{C}}{}$	$\frac{n_D^{20}}{}$
CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	135	-
CH ₃	CH ₃	OH	H	O-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	1,542
CH ₃	CH ₃	$\begin{matrix} \text{-OC-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	H	O-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	1,5282
CH ₃	CH ₃	OH	H	O-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	1,545
CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	OH	119	-
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	114	-
CH ₃	CH ₃	H	H	O-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	1,531
CH ₃	CH ₃	OH	H	OCH ₃	-	1,539
CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	96	-

1

TABLA IV



5

<u>nº del producto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Y</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>n_D²⁰</u>
73	-		CH ₃	CH ₃	H	-C(=CH ₂)-	OH	aceite	-

10

74	-		CH ₃	CH ₃	H	-C(CH ₃)OH-	OEt	-	1,498
----	---	--	-----------------	-----------------	---	-------------------------	-----	---	-------

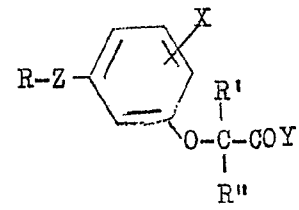
15

20

25

1

TABLA IV



5

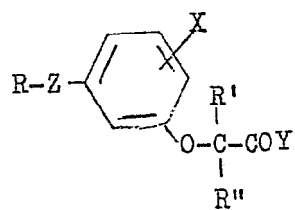
<u>nº del producto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	
73	-		CH ₃	CH ₃	H	-
74	-		CH ₃	CH ₃	H	-C

10

15

20

25



	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Y</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>n_D²⁰</u>
3	CH ₃	H	-C(=CH ₂)-	OH	acetate	-
3	CH ₃	H	-C(CH ₃)OH-	OEt	-	1,498

1

TABLA V

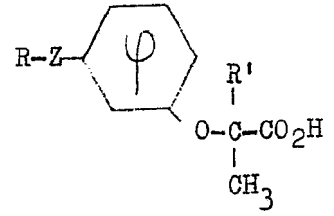
nº del producto	nº de clave	R	Z	R'	Porcentaje de disminución de los lípidos totales	Porcentaje de disminución del colesterol total
5	451		-CO-	CH ₃	36,5	35
10	539		-CO-	H	22	25
	561		-CO-	CH ₃	25	29
15	576		-CO-	CH ₃	20	25
	599		-CO-	CH ₃	17	27


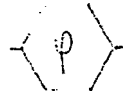



20

25

1

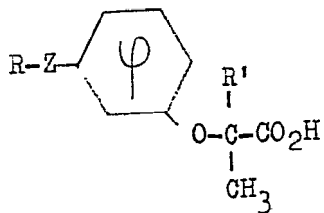
TABLA V



5	<u>nº del producto</u>	<u>nº de clave</u>	<u>R</u>	<u>Z</u>	<u>R'</u>	<u>de</u>
	1	451	Cl- 	-CO-	CH ₃	
10	6	539	Cl- 	-CO-	H	
	7	561	Br- 	-CO-	CH ₃	
15	9	576	 Cl	-CO-	CH ₃	
	12	599		-CO-	CH ₃	

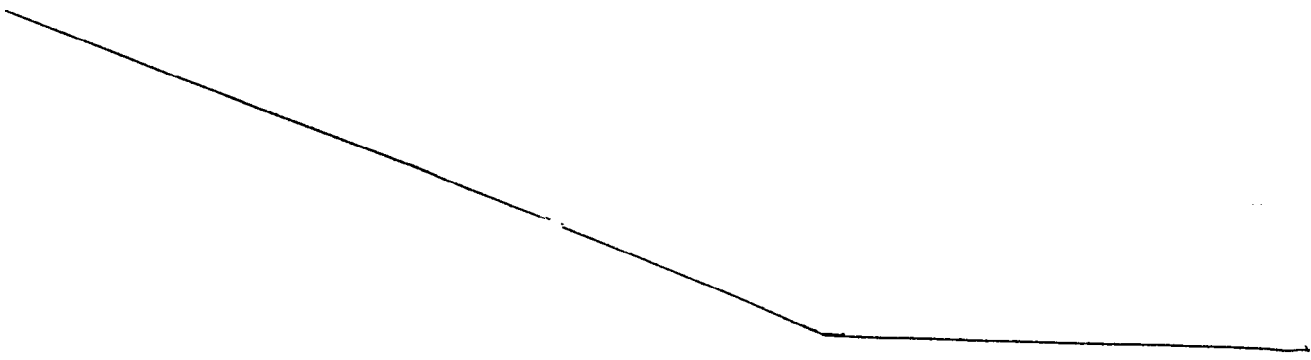
20

25




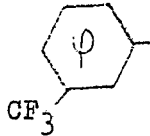
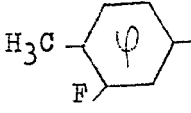
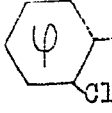
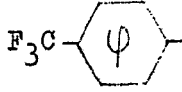



Porcentaje de disminución
de los lípidos totales del colesterol total

<u>Z</u>	<u>R'</u>		
-CO-	CH ₃	36,5	35
-CO-	H	22	25
-CO-	CH ₃	25	29
-CO-	CH ₃	20	25
-CO-	CH ₃	17	27



1	nº del producto	r.º de clave	R	Z	R'	Porcentaje de disminución	
						de los lípidos totales	del colesterol total
	18	623		-CO-	CH ₃	19	31,5
5	20	650		-CO-	CH ₃	33	30
	25	686		-CO-	CH ₃	49	29
10	26	690		-CO-	CH ₃	20	22
	27	691		-CO-	CH ₃	49	40
15	60	560		-CHOH-	CH ₃	35	32
	62	603		-CHOH-	CH ₃	25,5	30,5
20	69	657		-CH2-	CH ₃	32	32

25

1	<u>nº del producto</u>	<u>n.º de clave</u>	<u>R</u>	<u>Z</u>	<u>R'</u>	<u>de</u>
	18	623		-CO-	CH ₃	
5	20	650		-CO-	CH ₃	
	25	686		-CO-	CH ₃	
10	26	690		-CO-	CH ₃	
	27	691		-CO-	CH ₃	
15	60	560		-CHOH-	CH ₃	
	62	603		-CHOH-	CH ₃	
20	69	657		-CH ₂ -	CH ₃	

25

Porcentaje de disminución

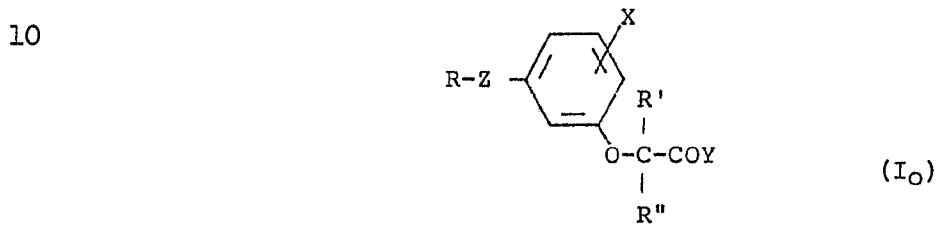
	<u>R'</u>	<u>de los lípidos totales</u>	<u>del colesterol total</u>
-CO-	CH ₃	19	31,5
-CO-	CH ₃	33	30
-CO-	CH ₃	49	29
-CO-	CH ₃	20	22
-CO-	CH ₃	49	40
-CHOH-	CH ₃	35	32
-CHOH-	CH ₃	25,5	30,5
-CH ₂ -	CH ₃	32	32

1 En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita recaerá sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

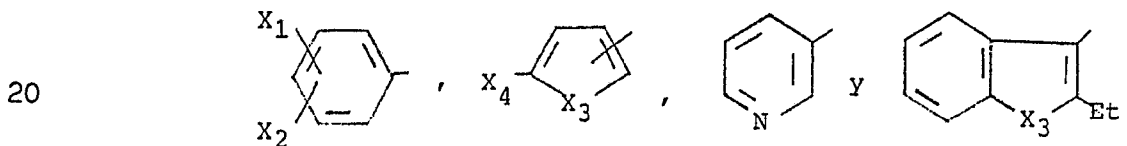
5

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido fenoxialquilcarboxílico de fórmula general:



donde

15 R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₉ de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada o un grupo seleccionado entre el grupo formado por



25 (donde X₁ y X₂, iguales o diferentes, representan cada uno de ellos H, Cl, Br, F, I, CF₃, OH, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, SCH₃, OCF₃, SCF₃, CHO, COOH, CO₂CH₃, CO₂C₂H₅ y OCOCH₃; X₃ representa O y S y X₄ repre-

ME

1 senta H, Cl y Br);

 R' y R'', iguales o diferentes, representan cada uno de
 ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

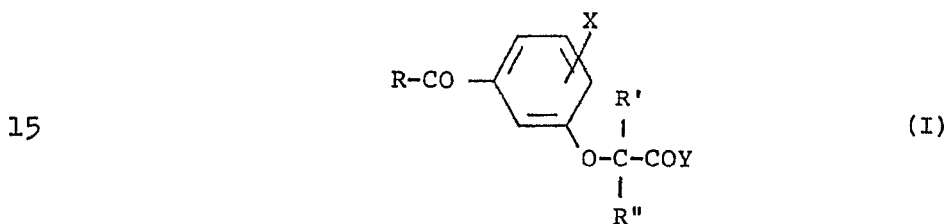
 X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄,
5 alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, NO₂, NH₂ o un átomo de halógeno
 seleccionado entre F, Cl y Br;

 Y representa H, OH, un grupo alcoxi C₁-C₁₂ (cuyo resto
 hidrocarbonado es de cadena lineal o ramificada), un
 grupo cicloalquiloxi C₃-C₈, un grupo alquiltio C₁-C₄,
10 un grupo 2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-piridilmeti-
 lenoxi, un grupo 5-(2-metil-3-hidroxil-4-hidroximetil-
 piridil)metilenoxi de fórmula:



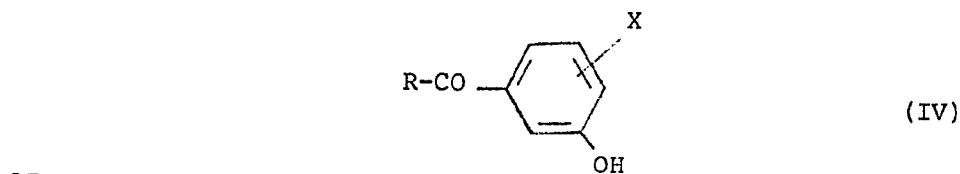
 un grupo NZ₁Z₂, NH(CH₂)_mNZ₁Z₂, O(CH₂)_mNZ₁Z₂ y
20 C(CH₂)_mCONZ₁Z₂ (donde m es 2, 3 o 4; Z₁ y Z₂ iguales o
 diferentes, son grupos alquilo C₁-C₄; Z₁ y Z₂ considera-
 dos juntos pueden formar con el átomo de nitrógeno al
 que están ligados un grupo N-heterocíclico de 5 a 7
 miembros que puede contener un segundo heteroátomo como
 O y N y puede estar sustituido) y
25 Z representa el grupo -CO-, -C(=CH₂)-, -C(CH₃)OH-

1 -CHR''' - (donde R''' representa un átomo de hidrógeno o
un grupo OH, acetoxi o alcoxi C₁-C₄);
y sus sales, principalmente las sales obtenidas con las bases
minerales y orgánicas cuando Y es OH, por una parte, y las sa-
5 les de adición obtenidas con los ácidos minerales y orgánicos
cuando Y contiene un resto básico, por otra parte; cuyo pro-
cedimiento, que comprende la síntesis de un compuesto carbo-
nilo (Z = CO) por dos vías paralelas y después, dado el caso,
la transformación de dicho grupo carbonilo en grupos C(CH₃)OH
10 y C(=CH₂), por una parte, y en un grupo CHR''' , por otra parte,
se caracteriza por preparar un compuesto carbonilo de fórmu-
la:



(donde R, R', R'', X e Y son los definidos anteriormente) por
una de las dos vías a) y b) siguientes:

20 a) se hace reaccionar una m-hidroxiketona de fórmula:

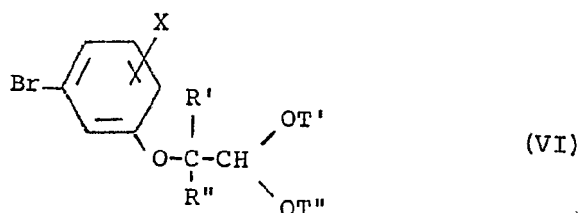


mE

1 (donde R y X son los definidos anteriormente) con un reactivo
 seleccionado entre el grupo formado por un derivado bromado
 de fórmula $\text{BrC}(\text{R}'\text{R}'')\text{COY}$ (donde R' , R'' e Y son los definidos
 anteriormente), por una parte, y la mezcla acetona-cloroformo-
 5 mo, por otra parte, siendo transformado, dado el caso, el
 producto de fórmula I (donde $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_3$ e $\text{Y} = \text{OH}$) obte-
 nido por reacción con la mezcla acetona-cloroformo, en el
 compuesto donde $\text{Y} = \text{OH}$ por un método conocido;

b) se hace reaccionar un compuesto m-bromoéter de fórmula:

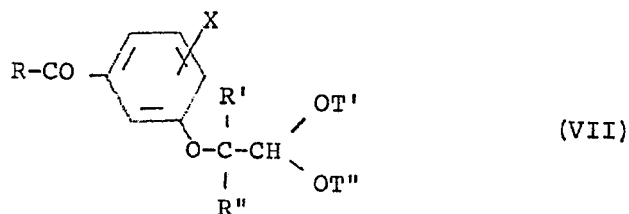
10



15

(donde X, R' , R'' , T' y T'' son los definidos anteriormente);
 después se hace reaccionar el organolitiano citado con un
 carboxilato sódico de fórmula RCO_2Na (donde R es el defini-
 do anteriormente) para formar un compuesto carbonilo de
 fórmula:

20

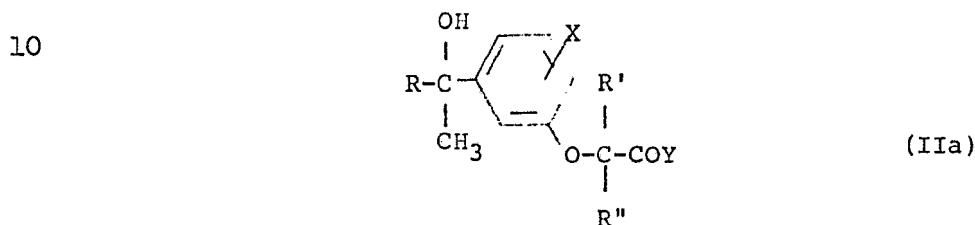


25

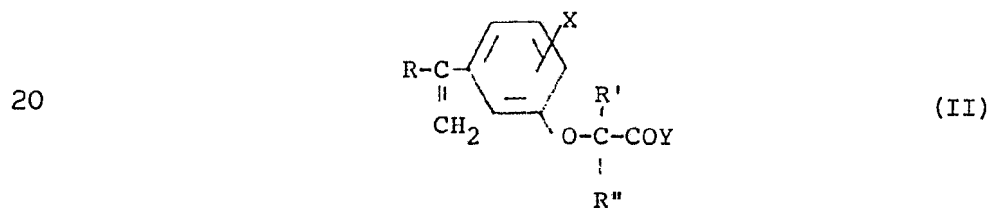
(donde R, R' , R'' , X, T' y T'' son los definidos anteriormen-

MGE

1 te), siendo transformado este último producto en presen-
 5 cia de iones H^+ en un aldehído de fórmula I ($Y = H$), sien-
 do a continuación transformado dicho aldehído, si es nece-
 sario, en el ácido ($Y = OH$) y siendo a su vez transfor-
 mado el ácido, si es necesario, en éster y amida;
 si es necesario, el compuesto de fórmula I así obtenido se
 somete a una reacción de reducción mediante CH_3MgI para dar
 un carbinol de fórmula:



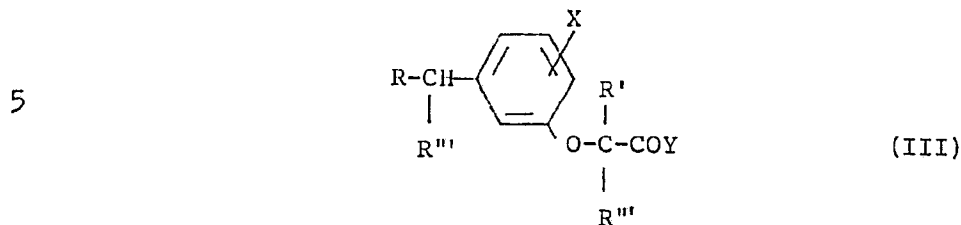
(donde R, R', R'', X e Y son los definidos anteriormente), pu-
 15 diendo ser sometido a su vez el carbinol de fórmula IIa a una
 reacción de deshidratación para dar un compuesto etilénico de
 fórmula:



(donde R, R', R'', X e Y son los definidos anteriormente);
 si es necesario, el citado compuesto de fórmula I se somete a
 25 una reacción de reducción mediante un hidruro alcalino, prin-

ME

1 cipalmente borohidruro sódico y borohidruro potásico, para
dar un compuesto carbinol de fórmula:



(donde R''' es OH y R, R', R'', X e Y son los definidos anterior-
mente), siendo sometido a continuación el citado carbinol
10 de fórmula III si es necesario, a una reacción de esterifi-
cación para dar un compuesto de fórmula III donde R''' es
OCOCH₃, por una parte, y a una reacción de eterificación pa-
ra dar un compuesto de fórmula III donde R''' es un grupo alco-
xi C₁-C₄, por otra parte; y, si es necesario, el citado com-
15 puesto de fórmula I se somete a una reacción de reducción se-
gún Wolff-Kischner para dar un compuesto de fórmula III donde
R''' es H.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de un compuesto de fórmula I donde Y es diferen-
20 te de H, caracterizado por hacer reaccionar una m-hidroxice-
tona de fórmula IV (donde R y X son los definidos anteriormen-
te) con un derivado bromado de fórmula BrC(R'R'')CO₂Et (donde
R' y R'' son los definidos anteriormente), en un alcohol (prin-
cipalmente etanol), en presencia de sosa, para obtener un
25 éster de fórmula I donde Y es etiloxi que se transforma en

1 ácido mediante sosa y donde, si es necesario, el citado
ácido se somete a una reacción de esterificación para dar los
otros ésteres y a una reacción de amidificación para dar las
amidas.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la
preparación de un compuesto de fórmula I donde $R' = R'' = CH_3$
y donde R y X no contienen un átomo de flúor, estando caracte-
rizado dicho procedimiento por hacer reaccionar una m-hidroxi-
cetona de fórmula IV con una mezcla acetona-cloroformo donde
10 la acetona está en exceso con respecto al cloroformo, en pre-
sencia de sosa, a la temperatura de reflujo del medio de reac-
ción durante 30 minutos como mínimo, para formar un ácido de
fórmula I donde $Y = OH$ y $R' = R'' = CH_3$ y donde dicho ácido,
dado el caso, es sometido a una reacción de esterificación
15 para formar los ésteres y a una reacción de amidificación para
formar las amidas.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la
preparación de un compuesto de fórmula I, caracterizado por ha-
cer reaccionar, a una temperatura de $-15^\circ C$ aproximadamente,
20 un compuesto m-bromoéter de fórmula VI en cantidad inferior
o igual con respecto a las proporciones estequiométricas con
butil-litio para dar un compuesto de fórmula V que se hace
reaccionar con un carboxilato sódico de fórmula RCO_2Na para
dar un compuesto VII que, por tratamiento con iones H^+ , da
25 un derivado aldehído de I (donde $Y = H$), siendo transformado

m/e

1 el citado aldehído, dado el caso, en un ácido que a su vez
es susceptible de formar los ésteres y las amidas.

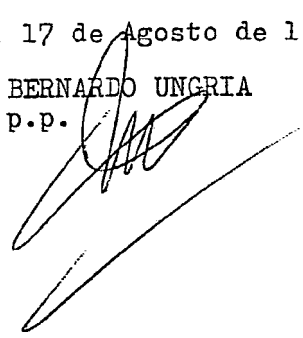
5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la
preparación de un compuesto de fórmula III donde R^m es OH,
caracterizado por reducir un derivado de fórmula I donde Y
es alcoxi con KBH₄ a una temperatura de 40°C durante 2 horas
aproximadamente, para dar un compuesto de fórmula III donde
R^m es OH e Y es alcoxi y donde, si es necesario, el éster así
obtenido se transforma en un ácido que se hace reaccionar, da-
10 do el caso, para dar las amidas y los otros ésteres.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE ACIDO FENOXIALQUIL
CARBOXILICO.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen-
te memoria descriptiva que consta de cincuenta y siete páginas
mecanografiadas.

Madrid, 17 de Agosto de 1.976

20 BERNARDO UNGRIA
p.p.



25

mE