

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



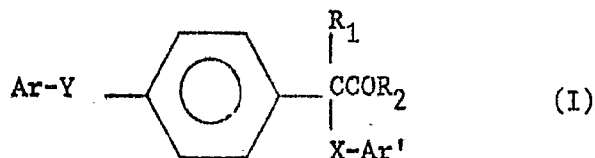
451822 A1

ES	II	NUMERO	A1
II	II	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
616.806	25 Septiembre 1975	EE.UU. de América
54 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	55 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C; A61K	
56 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar compuesto hipolipémicos		
71 SOLICITANTE (S)		
AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.		
72 INVENTOR (ES)		
Ronald Irging Trust.. Francis Joseph NcEvoy, Jay Donald Albright		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Gomez-Acebo		

La presente invención da a conocer compuestos hipolipémicos que pueden representarse por la fórmula I:



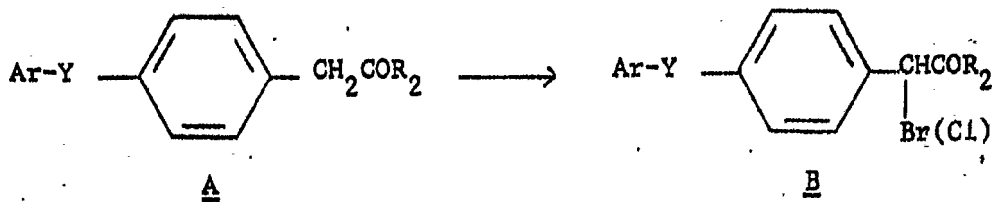
en donde X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre o sulfinilo; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior o dialcoxifosfinilo inferior; R₂ es hidroxilo, alcoxi inferior, 2,3-dihidroxi, 2,3-dihidroxi, 3-hidroxi, 2-hidroxi, 2-acetamido, 2,3-epoxi, 2,3-epoxi; Ar es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 4-cloro-1-naftilo, o fenilo sustituido en donde los substituyentes de fenilo son ciano, halógeno, trihalometilo, nitroamino, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilamino inferior, o dialquilamino inferior; Ar' es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 5-cloro-8-quinolilo, 2-oxo-1-benzopirano-7-ilo, 4-indanilo, 5-indanilo, 7-halo-4-indanilo o fenilo sustituido en donde los substituyentes son halógeno, trihalometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcanoilamino inferior, fenilo, fenoxi, halofenoxi, benciloxi, cicloalquilo tal como ciclohexilo, ciclopentilo, o adamantilo; y cuando R₂ es OH, las sales de ácido carboxílico metálicas o de bases orgánicas de los mismos.

Sales de ácido carboxílico apropiadas de los compuestos en donde R₂ es OH son las sales de sodio y potasio como así también las sales de amina con bases orgánicas tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, trietilamina, trimetilamina, 2-hidroxi-etilamina, tris(2-hidroxi-etil)amina, y similares.

La presente invención también se refiere a un método para disminuir los niveles en el suero de colesterol y triglicérido en mamíferos administrando oralmente los compuestos precedentes en composiciones terapéuticas.

Los nuevos compuestos de la presente invención son en general sólidos cristalinos incoloros o amarillos o aceites incoloros, amarillo pálido o de color canela. Los compuestos son en general solubles en solventes orgánicos tales como cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido y alcoholes inferiores.

En general, los nuevos compuestos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar un ácido o éster p-arilo-xi-, p-ariltio-, p-arilsulfinil-fenilacético de fórmula A con un agente halogenante para proporcionar un intermediario de ácido o éster α -halo-p-substituido ariloxi-, ariltio, arilsulfinil-, fenilacético de fórmula B.



La α -halogenación de los intermediarios A pueden llevarse a cabo con reactivos tales como N-bromosuccinimida (NBS), N-cloro-succinimida (NCS), bromo, cloro, sulfiril cloruro y similares. Las α -halogenaciones con NBS y NCS se llevan a cabo mejor sobre los ácidos ($R_2 = OH$) o sobre los ésteres ($R_2 =$ alcoxi inferior) calentando en solventes inertes tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y similares. La reacción puede catalizarse mediante la adición de bromuro de hidrógeno a las reacciones con NCS. Las reacciones se completan en general en 3-24 hr; sin embargo, algunas reacciones pueden requerir tiempos más prolongados de reacción. Las reacciones de α -halogenación pueden catalizarse con metales pesados como por ejemplo sales de talio.

Los α -halo intermediarios B pueden prepararse haciendo reaccionar los ácidos de fórmula A ($R_2 = OH$) con tionil cloruro u otros reaccionantes formadores de cloruro de ácido para proporcionar los correspondientes cloruros de ácido y luego halogenando

con NBS, NCS, bromo, cloro o sulfuril cloruro para proporcionar cloruro de α -halo-p-ariloxi, p-ariltio, p-arilsulfinilfenilacetilo. La reacción con alcoholes inferiores luego proporciona los intermediarios de fórmula B (R_2 = alcoxi inferior) mientras que la
5 reacción con agua proporciona los intermediarios de fórmula B en donde R_2 = OH.

Los intermediarios de fórmula B se hacen reaccionar con compuestos fenólicos tales como fenol, fenoles sustituidos, tiofenoles y tiofenoles sustituidos para proporcionar los nuevos
10 compuestos de fórmula I de la presente invención.

La reacción de ácidos α -halofenilacéticos apropiadamente sustituidos y α -halofenilacetatos con compuestos fenólicos tales como tiofenoles puede llevarse a cabo en solventes inertes tales como alcoholes inferiores, dimetilsulfóxido, N-N-dimetilformamida,
15 N,N-dimetilacetamida, xileno, tolueno, tetrahidrofurano, acetona, hexametilfosforamida y similares en presencia de una base para primero convertir el compuesto fenólico o tiofenol al correspondiente fenóxido o tiofenóxido. Pueden utilizarse bases tales como alcóxidos inferiores, hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio para preparar los fenóxidos y tiofenóxidos que se
20 hacen reaccionar con compuestos de fórmula B para provocar el desplazamiento del átomo de α -halógeno y la introducción de los deseados substituyentes de α -ariloxi- y α -ariltio-. La reacción de desplazamiento se lleva a cabo convenientemente en metanol o metanol-benceno en reflujo con metóxido de sodio como base durante
25 2-24 hr o en acetona en reflujo con carbonato de potasio durante 10-30 hr.

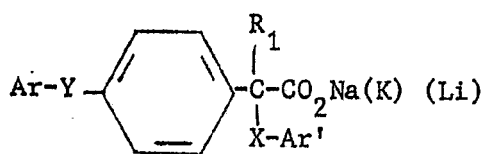
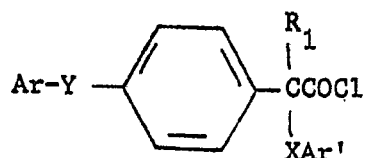
Los deseados ésteres p-sustituidos fenilacéticos intermediarios de fórmula A (R_2 = alcoxi inferior) pueden también prepararse a partir de p-ariloxi-, p-ariltio, p-arilsulfinilo, acetofe
30

nonas con nitrato de talio. La reacción con nitrato de talio generalmente se lleva a cabo en metanol para proporcionar los metil ésteres (fórmula A, $R_2 = OCH_3$) que pueden halogenarse para proporcionar -halo derivados de fórmula B en donde $R_2 = OCH_3$.

5 Alternativamente, pueden calentarse p-ariloxi-, p-ariltio-, p-arilsulfonil-, p-arisulfinil- acetofenonas con azufre y morfolina (reacción de Wilgerodt) y los o-iomorfolidos intermedarios hidrolizarse para proporcionar los ácidos fenilacético substituidos de fórmula A en donde $R_2 = OH$, o calentarse en un solvente alcohólico con ácido mineral para proporcionar los ésteres substituidos de fórmula A en donde $R_2 =$ alcoxi-inferior. Copulando fenoles y tiofenoles con ácido y ésteres p-halo fenilacético con catalisis por cobre también proporciona los deseados intermedarios de fórmula A en donde $R_2 = Oh$ o alcoxi inferior.

15 El ácido [p-p-cianofenoxi)fenil]acético y ácido [p-(p-nitrofenoxi)fenil]acético se preparan por reacción de ácido p-hidroxifenilacético con ya sea p-bromo o p-fluorobenzonitrilo o 1-cloro-4-nitrobenceno o 1-fluoro-4-nitrobenceno, respectivamente. El ácido [p-(p-nitrofenoxi)fenil]acético puede reducirse para proporcionar ácido [p-(p-aminofenoxi)fenil]acético que puede diazozarse y la sal de diazonio utilizarse para preparar [p-(p-hidroxifenoxi)fenil]acético, ácido [p-(p-cianofenoxi)fenil]acético o ácido [p-(p-halofenoxi)fenil]acético. Estos derivados son intermedarios útiles para la preparación de algunos de los nuevos compuestos de fórmula I de la presente invención.

25 Los ésteres de fórmula I en donde R_2 es como se ha definido anteriormente se preparan mediante la reacción de cloruro de ácido de fórmula C con los compuestos hidroxil apropiados. Alternativamente, los ésteres de alquilo inferior



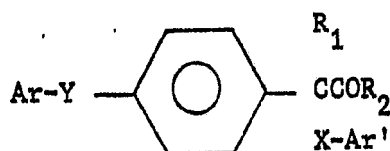
de fórmula I ($R_2 =$ metoxi o etoxi) pueden hacerse reaccionar con un compuesto hidroxí en una reacción de intercambio de éster para proporcionar los ésteres deseados de fórmula I. Haluros de alquilo inferior y haluros de alquilo inferior apropiadamente substituidos pueden hacerse reaccionar con las sales carboxílicas de fórmula D para proporcionar los ésteres deseados de fórmula I. Por ejemplo, sales de ácido carboxílico de fórmula D pueden hacerse reaccionar con 3-halo-1,2-propanodiol para proporcionar los 2,3-hidroxipropil ésteres de fórmula I que pueden acilarse para proporcionar 3-aciloxi-2-hidroxí propil ó 2,3-diaciloxi-propil ésteres. La reacción de compuestos de fórmula D con epiclorhidrina o epibromhidrina proporciona los 2,3-epoxipropil ésteres de fórmula I. Las reacciones de las sales de metales alcalinos de fórmula D con haluros de alquilo inferior y haluros de alquilo inferior apropiadamente substituidos se llevan mejor a cabo en un solvente tal como hexametilfosforamida a 50°-150°C durante 1-10 hr.

Los nuevos compuestos de la presente invención de fórmula I en donde R_1 es alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, dialcoxifosfinilo inferior pueden prepararse a partir de los derivados de ácido ($R_2 = OH$) o éster ($R_2 =$ alcoxi inferior) de fórmula I preparando primeramente los dianiones de los ácidos ($R_2 = OH$) o los mono carbaniones de los ésteres ($R_2 =$ alcoxi inferior) con bases fuertes adecuadas (Por ejemplo diisopropilamida de litio o sodamida). La reacción de estos dianiones o carbaniones con ya sea haluros de alquilo inferior, bióxido de carbono, cloroformatos de alquilo inferior o clorofosfatos de dialquilo inferior proporciona los compuestos de fórmula I donde R_1 es alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo inferior o dialco-

xifosfinilo inferior respectivamente. Las reacciones pueden llevarse a cabo desde 0^o a -78^oC en solventes inertes tales como tetrahidrofurano, tetrahidrofurano-hexametilfosforamida y similares.

5 Los métodos generales pueden representarse mediante las siguientes reacciones:

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

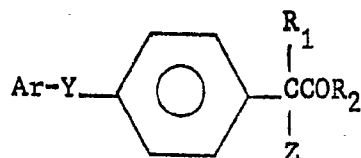


10 en donde X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre o sulfini-
lo; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior o dialcoxifosfinilo inferior; R₂ es hidroxilo inferior, 2,3-dihidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 2-acetamidoetoxi ó 2,3-epoxipropoxi; Ar es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 4-cloro-1-naftilo, o fenilo sustituido en donde los sustituyentes de fenilo son ciano, halógeno, trihalometilo, nitro, amino, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilamino inferior, o dialquilamino inferior; Ar' es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 5-cloro-8-quinolilo, 2-oxo-1-benzopirano-7-ilo, 4-indanilo, 5-indanilo, 7-halo-4-indanilo o fenilo sustituido en donde los sustituyentes son halógeno, trihalometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcancilamino inferior, fenilo, fenoxi, halofenoxi, benciloxi, cicloalquilo tal como ciclohexilo, ciclopentilo, o adamantilo; y cuando R₂ es OH, las sales de ácido carboxílico metálicas o de bases orgánicas de los mismos, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15

20

25

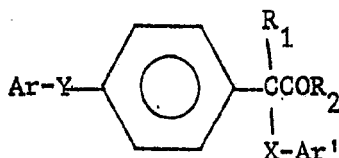


en donde R_1 , R_2 , Ar e Y son como se han definido anteriormente aquí y Z es halógeno, alquilo inferior sulfoniloxi o arilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi con un compuesto de la fórmula:



en donde Ar' y X son como se han definido anteriormente aquí y M es un metal del grupo I ó II de la table periódica, y recuperar dicho producto; un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

10



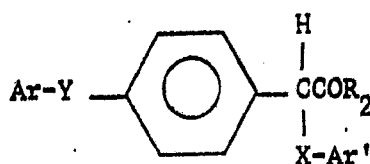
15

20

25

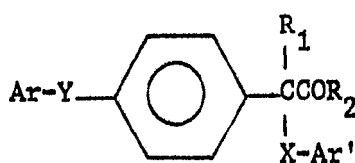
en donde X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre o sulfinilo; R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior o dialquilo xifosfinilo inferior; R_2 es hidróxi, alcoxi inferior, 2,3-dihidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 2-acetamidoetoxi ó 2,3-epoxipropoxi; Ar es un grupo arilo tal como fenilo, neftilo, 4-cloro-1-naftilo, o fenilo substituido en donde los substituyentes de fenilo son ciano, halógeno, trihalometilo, nitro, amino, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilamino inferior, o dialquilamino inferior; Ar' es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 5-cloro-8-quinolilo, 2-oxo-1-benzopirano-7-ilo, 4-indanilo, 5-indanilo, 7-halo-4-indanilo o fenilo substituido en donde los substituyentes son halógeno, trihalometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcanoilamino inferior, fenilo, fenoxi, halofenoxi, benciloxi, cicloalquilo tal como ciclohexilo,

ciclopentilo, o adamantilo; y cuando R₂ es OH, las sales de ácido carboxílico metálicas o de bases orgánicas de los mismos, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



5 en donde Ar, Y, X, Ar' y R₂ son como se han definido anteriormente aquí, con un metal alcalino, hidruro de metal alcalino o una amida de metal alcalino seguido por tratamiento con un haluro de alquilo inferior, haluro de alcoxicarbonilo inferior, bióxido de carbono o un haluro de dialcoxifosfinilo inferior y
10 recuperar dicho producto.

El método para disminuir los niveles en el suero de esterol y triglicerido en mamíferos comprende administrar oralmente a los mamíferos una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula:



15 en donde X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre o sulfino; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior o dialquiloxifosfinilo inferior; R₂ es hidroxilo, alcoxi inferior, 2,3-dihidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 2-acetamidoetoxi ó 2,3-epoxipropoxi; Ar es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 4-cloro-1-naftilo, o fenilo substituido en donde los substituyentes de fenilo son ciano, halógeno, trihalometilo, nitro, amino, alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilamino inferior, o di-alquil-amino inferior; Ar'
20 es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-

1-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 5-cloro-8-quinolilo, 2-oxo-1-benzo
piran-7-ilo, 4-indanilo, 5-indanilo, 7-halo-4-indanilo o fenilo
substituido en donde los substituyentes son halógeno, trihalome-
tilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcanoilamino in-
5 ferior, fenilo fenoxi, halofenoxi, benciloxi, cicloalquilo tal
como ciclohexilo, ciclopentilo, o adamantilo; y cuando R₂ es OH,
las sales de ácido carboxílico metálicas o de bases orgánicas de
los mismos.

Los compuestos de la presente invención demuestran ac-
10 tividad hipolipidémica. El mecanismo de acción de estos compues-
tos no es conocido y los autores de la presente invención no de-
sean limitarse a un mecanismo en particular, sin embargo, los
compuestos de la presente invención demostraron poseer activi-
dad hiplipidémica según se determina por experimentos en anima-
15 les como sigue: Los compuestos se administraron oralmente mezcla-
dos con la dieta a grupos de 2-6 ratas machos, Cobs CD de Char-
lès River. Un grupo de control de 6-8 ratas se mantuvo solamen-
te con la dieta; se mantuvieron grupos de ensayo con la dieta
más el porcentaje indicado del compuesto en peso. Luego de 5
20 días de tratamiento se determinaron las concentraciones de este-
rol en el suero. Los trigliceridos en el suero se estimaron me-
diante el procedimiento automatizado de Kessier y Lederer ["Auto-
mation in Analytical Chemistry", Skeggs, L.T., Ed.), Mediad Inc.,
New York, 1965, p. 341]. En estos ensayos un compuesto es consi-
25 derado como que tiene actividad hipolipidémica y deprime los ni-
veles de esteroles en el suero 15% más por debajo de los controles,
y/o deprime los niveles de triglicerido en 25% más por debajo de
los controles. La Tabla I indica diversos de los compuestos de
la presente invención y el grado hasta el cual los mismos depri-
30 men los niveles de esteroides y triglicerido en suero luego de un

período de dosificación de 5 días.

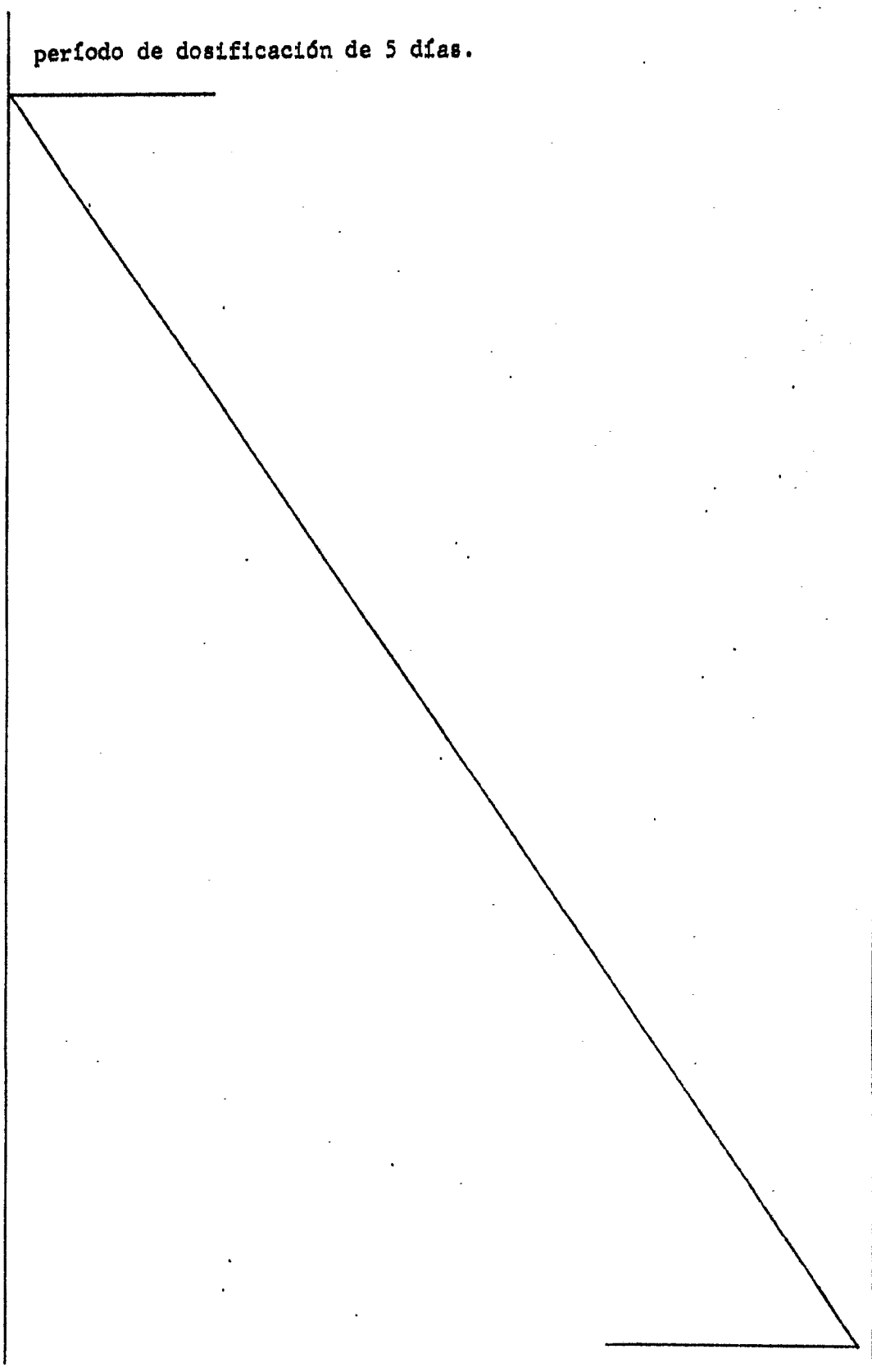


TABLA I

Compuesto	Dosis %	Disminución % de Esteroles	Disminución % de Triglicéridos
Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	44	60
Metil α -(fenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	23	54
Metil α -(p-clorofeniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	34	57
Metil α -(feniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	38	35
Acido α -(fenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acético	0,1	30	55
Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato	0,1	12	58
Metil α -(fenoxi)- α -[p-(fenoxi)-fenil]acetato	0,1	21	58
Metil α -(p-clorofeniltio)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato	0,1	20	47
Acido α -(feniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acético	0,1	32	44
Acido α -(fenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]acético	0,1	22	51
Acido α -(p-clorofeniltio)- α -[p-(fenoxi)fenil]acético	0,1	20	39
Acido α -(p-fluorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acético	0,1	29	58

TABLA I

Compuesto	Dosis %
Metil α (p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Metil α (fenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Metil α (p-clorofeniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]-acetato	0,1
Metil α (feniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Acido α -(fenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acético	0,1
Metil α (p-clorofenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato	0,1
Metil α -(fenoxi)- α -[p-(fenoxi)-fenil]acetato	0,1
Metil α (p-clorofeniltio)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato	0,1
Acido α (feniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acético	0,1
Acido α (fenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]-acético	0,1
Acido α (p-clorofeniltio)- α -[p-(fenoxi)fenil]acético	0,1
Acido α (p-fluorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acético	0,1

TABLA I

Disminución %
de Esteroles

Disminución % de
Triglecéridos

44

60

23

54

34

57

38

35

30

55

12

58

21

58

20

47

32

44

22

51

20

39

29

58

Tabla I (Cont.)

Metil α -(<u>p</u> -benciloxi)fenoxi]- α - - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	29	57
Acido α -(<u>p</u> -(<u>p</u> -fenoxi)fenoxi]- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]acético	0,1	33	54
Metil α -(fenoxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -cloro- fenilitio)fenil]acetato	0,03	6	52
Metil α -(<u>p</u> - <u>t</u> -butilfenoxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	20	56
Metil α -(<u>m</u> - <u>t</u> -butilfenoxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	41	63
Metil α -(α , α , α -trifluor- <u>m</u> -tolil- oxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	29	61
Metil α -(3-bifenililoxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> - clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	29	66
Metil α -(4-cloro-1-naftiloxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]acetato	0,1	11	32
Dimetil (<u>p</u> -clorofenoxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]-malonato	0,1	33	63
Metil α -(<u>p</u> -cilcohexilfenoxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]-acetato	0,1	51	64
Metil α -(3,4,5-triclorofenoxi)- α - [<u>p</u> -(<u>p</u> -clorofenoxi)fenil]-acetato	0,1	30	55

Tabla I (Cont.)

Metil α [p-(benciloxi)fenoxi]- α - -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Acido α [p-(p-fenoxi)fenoxi]- α - [p-(p-clorofenoxi)fenil]acético	0,1
Metil α (fenoxi)- α -[p-(p-cloro- feniltio)fenil]acetato	0,03
Metil α (p-t-butilfenoxi)- α - [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Metil α (m-t-butilfenoxi)- α - [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Metil α (α,α,α -trifluor-m-tolil- oxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Metil α (3-bifenililoxi)- α -[p-(p- clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Metil α (4-cloro-1-naftiloxi)- α - [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato	0,1
Dimetil (p-clorofenoxi)- α - [p-(p-clorofenoxi)fenil]-malonato	0,1
Metil α (p-cilcohexilfenoxi)- α - [p-(p-clorofenoxi)fenil]-acetato	0,1
Metil α (3,4,5-triclorofenoxi)- α - [p-(p-clorofenoxi)fenil]-acetato	0,1

(Cont.)

29	57
33	54
6	52
20	56
41	63
29	61
29	66
11	32
33	63
51	64
30	55

Los nuevos compuestos de la presente invención han demostrado ser muy útiles como agentes hipolipémicos en mamíferos cuando se administran oralmente en cantidades que varían de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 25 mg por kg del peso corporal por día. Un régimen de dosificación preferida para resultados óptimos estaría entre aproximadamente 0,2 a aproximadamente 40 mg por kg de peso corporal por día.

Los compuesto hipolipémicos de la presente invención pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable, o pueden envolverse en cápsulas de gelatina con envoltura dura o blanda, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para administración terapéutica oral, la mezcla puede incorporarse con excipientes y utilizarse en la forma de tabletas, grajeas cápsulas, tónicos, suspensiones, jarabes, sellos y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1% de agente hipolipémico. El porcentaje del ingrediente activo en las composiciones y preparaciones pueden naturalmente variarse y puede convenientemente estar entre aproximadamente 5% a aproximadamente 25% del peso de la unidad. La cantidad de mezcla en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosificación apropiada. Composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que una forma de unidad de dosificación oral contiene entre aproximadamente 1 y 200 mg de agente hipolipémico.

Las tabletas, grajeas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante tal como tragacanto de goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico; un agente desintegrante ta

como almidón de maís, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede agregarse un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, aceite de pirola, o aromatizante de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo precedente, un portador líquido tal como un aceite graso. Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar de algún otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con laca, azúcar o ambas. Un jarabe o tónico puede contener las mezclas activas, sucrosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como preservativos, un colorante y un aromatizante tal como un aromatizador de cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de unidad de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y substancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

La presente invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar la presente invención y no están destinados a limitar su alcance.

EJEMPLO 1

Acido [p(p-nitrofenoxi)fenil]acético

Una mezcla de 38 g de ácido p-hidroxifenilacético, 39,4 g de 4-nitroclorobenceno y 69 g de carbonato de potasio anhidro en 275 ml de N,N-dimetilacetamida se calienta a 155º-160ºC durante 2 hr, y se mantiene a esa temperatura, bajo una atmósfera de argón durante 4 hr con agitación vigorosa. Al enfriarse, se separa un sólido anaranjado. Se agrega 1000 g de una solución de NaHCO₃ al 5%, resultando en una solución rojo castaño. La solu-

ción se extrae con 4 X 100 ml de éter. La capa acuosa se acidifica mediante la adición gota a gota de 150 ml de HCl concentrado. Se precipita un sólido amarillo claro y se filtra y se lava con 15000 ml de H₂O para proporcionar el producto, p.f. 132°-136°C. Una muestra se recristaliza con 19:1 metanol-agua, para proporcionar el producto, p.f. 135°-137°C.

EJEMPLO 2

Acido [p-(p-aminofenoxi)fenil]acético

A una solución de 13,65 g de ácido [p-(p-nitrofenoxi)fenil]acético en 100 ml de etanol se agregan 130 mg de óxido de plantino. La mezcla se agita bajo una presión de hidrógeno de 20 kg en un agitador Parr. Luego de 2 hr, se precipita un sólido blanco espeso. La mezcla se filtra, y se agrega al filtrado 200 mg de óxido de platino fresco que se somete a las condiciones de reducción. Luego de 1 hr adicional, la mezcla se filtra y se lava con etanol frío. Los sólidos combinados se disuelven en metanol caliente y se filtra. Se agrega agua al filtrado para proporcionar 4,9 g de sólido castaño. Una parte se recristaliza en metanol para proporcionar el producto como cristales de color crema, p.f. 172°C (decs.)

EJEMPLO 3

Acido [p-(p-cianofenoxi)fenil]acético

A una solución de 15,2 g de ácido p-hidroxifenilacético y 12,1 g de p-fluorobenzonitrolo en 125 ml de N,N-dimetilacetamida se agrega, con agitación vigorosa, 27,6 g de carbonato de potasio anhidro. La mezcla se calienta a 155°-160°C bajo una atmósfera de argón con rápida agitación durante 4 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vierte en 300 ml de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrae con dos porciones de 100 ml de éter. La capa acuosa se acidifica con 50 ml de HCl.

El producto se filtra, se lava con agua (alrededor de 500 ml) y se seca para proporcionar un sólido blanco, p.f. 125,5º-127,5ºC. Una porción se recristaliza en 7:3 metanol-agua (10 ml) para proporcionar agujas blancas, p.f. 126,5º-128,5ºC.

5

EJEMPLO 4

Etil [p-(p-nitrofenoxi)fenil]acetato

10

15

Una solución de 27,3 g de ácido [p-(p-nitrofenoxi)fenil]acético en 270 ml de etanol se enfría a 0º C y se satura con gas HCl seco durante 3 1/2 hr. La solución rojo profundo resultante se calienta hasta reflujo y se mantiene a reflujo durante la noche. Se separa al enfriarse un sólido cristalino amarillo. La mezcla total se vierte en 500 ml de agua y se extrae con tres porciones de 200 ml de benceno. Los extractos combinados se lavan con dos porciones de 150 ml de agua, dos porciones de 150 ml de NaHCO₃ saturado, 150 ml de salmuera saturada, y se seca sobre MgSO₄. La evaporación del solvente a presión reducida proporciona un aceite que provee cristales amarillos en 50 ml de etanol, p.f. 70,5º-73º C. Recristalización en etanol proporciona prismas amarillos, p.f. 70,5º-73º C.

20

EJEMPLO 5

Acido [p-(p-clorofeniltio)fenil]acético

25

30

Una solución de 6,0 g de 4-clorotiofenol y 8,0 g de hidróxido de potasio en 80 ml de agua se calienta a 50º C y se agrega 0,8 g de cobre en polvo y 10,4 g de ácido 4-iodofenilacético. La mezcla se calienta hasta reflujo y se mantiene a reflujo durante la noche. La mezcla luego se enfría y se filtra. El filtrado se acidifica con HCl concentrado para proporcionar un sólido blanco que, al recristalizarse en etanol, proporciona placas de color crema, p.f. 135º-140º C. Una muestra se recristaliza en cloroformo-hexano para proporcionar placas blancas, p.f.

144,5^o-148^oC.

EJEMPLO 6

Etil/p-(p-aminofenoxi)fenil/acetato

5 Una mezcla de 7,5 g de etil/p-(p-nitrofenoxi)fenil/acetato y 200 mg de óxido de platino en 200 ml de etanol se agita bajo 20 kg de hidrógeno durante 1 hr y luego se filtra a través de tierra de diatomeas que se lava con 20 ml de etanol. El filtrado y los lavados combinados se concentran hasta un aceite amarillo. Una destilación de ampolla a ampolla proporciona un aceite opaco amarillo pálido, p.e. 176^o a 0,1 mm.

EJEMPLO 7

Etil/p-(p-N-octilaminofenoxi)fenil/acetato

15 Una suspensión de 3,45 g de carbonato de potasio anhidro en 50 ml de hexametilfosforamida (HMPA) que contiene 6,8 g de etil/p-(p-aminofenoxi)fenil/acetato se calienta a 50^oC. Se agrega en 2 hr una solución de 6 g de n-octilioduro en 10 ml de HMPA el calentamiento se continúa durante 24 hr. La mezcla se diluye con 100 ml de H₂O y se extrae con dos porciones de 100 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con dos porciones de 100 ml de H₂O, y 100 ml de salmuera concentrada, y se seca sobre MgSO₄. La evaporación del solvente bajo presión reducida proporciona un líquido castaño, que proporciona, luego de cromatografía con gel de sílice (benceno, luego CHCl₃) y destilación de ampolla a ampolla del levigado de CHCl₃, un aceite amarillo pálido, p.e. 194^o a 0,05 mm.

EJEMPLO 8

Etil/p-(p-N,N-dioctilaminofenoxi)fenil/acetato

30 Una destilación de ampolla a ampolla (210^o a 0,05 mm) del levigado de benceno del Ejemplo 7 proporciona el producto como un aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 9

Etil [p-(p-acetilaminofenoxi)fenil]acetato

5 A una mezcla de 6,8 g de etil [p-(p-aminofenoxi)fenil] acetato, 7,5 ml de ácido acético, 5,4 ml de agua y 8,75 g de hielo molido, mantenida a 0º-5ºC se agrega 2,8 g de anhídrido acético. La temperatura se eleva inmediatamente a 15ºC. La agi
tación se continúa durante 2 hr, y se extrae con dos porciones de 50 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 50 ml de H₂O, 50 ml de NaHCO₃ saturado, 50 ml de salmuera saturada,
10 y se seca sobre MgSO₄. La evaporación del solvente proporciona el producto como un sólido color canela, p.f. 95º-102ºC. Una porción se recrystaliza en etanol-hexano para proporcionar el producto, p.f. 105º-107ºC.

EJEMPLO 10

15 Metil [p-(p-clorofeniltio)fenil]acetato

Una mezcla de 21 g de ácido [p-(p-clorofeniltio)-fenil] acético y 11,9 g de tionil cloruro se agita durante la noche a temperatura ambiente. A la solución amarillo verdosa resultante se agregan 20 ml de benceno y el solvente se evapora bajo pre-
20 sión reducida. Este procedimiento se repite una vez. El residuo se agrega gota a gota a 300 ml de metanol, se mantiene a 0ºC, y la solución resultante se agita durante la noche. El solvente se evapora bajo presión reducida y la mezcla se disuelve en 200 ml de éter. La capa de éter se lava con 100 ml de agua, 100 ml
25 de NaHCO₃ saturado, 100 ml de salmuera saturada y se seca sobre MgSO₄. La evaporación del solvente y la destilación del residuo proporciona el producto como un aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 11

Acido [p-(p-clorofenilsulfinil)fenil]acético

30 A una solución de 4,49 g de metaperiodato de sodio en

80 ml de agua se agrega una solución de 5,57 g de metaperiodato de sodio en 80 ml de agua se agrega una solución de 5,57 g de ácido [p-(p-clorofeniltio)fenil]acético en 75 ml de NaOH al 1,75%. Inmediatamente se precipita un sólido blanco. Luego de
5 agitar durante la noche la mezcla se filtra y el filtrado se acidifica con HCl concentrado para proporcionar un sólido blanco. Este producto, que contiene algo de material de partida, se trata nuevamente, como antes, para proporcionar el producto puro. La recrystalización en cloroformo-hexano proporciona cristales blancos p.f. 139°-141°C y 144°-148,5°C.
10

EJEMPLO 12

Acido [p-(p-clorofenilsulfonil)fenil]acético

A una solución de 5,57 g de ácido [p-(p-clorofeniltio)fenil]acético en ácido acético glacial se agregan 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla se calienta hasta 70°C formando una solución amarillo clara. La mezcla se mantiene a 70°C durante 3 hr y luego se enfría para proporcionar un precipitado blanco al lavarse con agua, p.f. 153°-157°C. La recrystalización en cloroformo proporciona al producto como agujas blancas finas,
15 p.f. 156,5°-159°C.
20

EJEMPLO 13

Metil α-bromo-α-[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 1,38 g de metil α-[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 15 ml de tetracloruro de carbono se agrega 0,92 g de N-bromosuccinimida y una pequeña gota de HBr concentrado. La mezcla se mantiene bajo reflujo durante 72 hr y se enfría a temperatura ambiente. La filtración a través de 50 g de óxido de aluminio, evaporación del solvente y destilación de ampolla a ampolla del residuo (166° a 0,05 mm) proporciona el producto como un aceite incoloro.
25
30

EJEMPLO 14Metil bromo-[p-(fenoxi)fenil]acetato

Una mezcla de 22,68 g de metil-[p-(fenoxi)fenil]acetato, 17,195 g de N-bromosuccinimida y 20 gotas de tetracloruro de carbono saturado con HBr en 300 ml de tetracloruro de carbono se calienta bajo reflujo durante 28 hr. Luego de enfriar, la mezcla se filtra a través de óxido de aluminio, se concentra y se destila a 0,15 mm para proporcionar el producto como un aceite incoloro (p.e. 162,5^o-165^oC).

EJEMPLO 15Metil [p-(feniltio)fenil]acetato

Una solución de 6,9 g de metil 4-idofenilacetato y 4,74 g de fenilmercáptido cuproso en 250 ml de piridina se calienta bajo reflujo y se mantiene bajo reflujo bajo argón durante 18 hr. La solución castaño resultante se vierte en 500 ml de agua y se extrae con 200 ml de éter. El extracto orgánico se lava con 200 ml cada uno de HCl al 10%, NaHCO₃ saturado, salmuera saturada y se seca sobre MgSO₄. La evaporación de solvente bajo presión reducida proporciona un líquido castaño, que se filtra a través de óxido de aluminio (benceno como levigante). El benceno se evapora y el residuo se destila (128^oC a 0,05 mm) para proporcionar el producto como un líquido incoloro.

EJEMPLO 16Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio en 40 ml de metanol se agregan 3,21 g de 4-clorofenol. Se agregan unos pocos cristales de ioduro de potasio, seguido por una solución de 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La solución se calienta bajo reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución

se vierte en 100 ml de agua y se extrae con dos porciones de 100 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 50 ml de NaOH al 5% 50 ml de salmuera saturada y se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se tritura con éter de petróleo para proporcionar el producto como cristales blancos, p.f. 100°-101,5°C.

EJEMPLO 17

Metil α -(fenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

Mediante un procedimiento idéntico al Ejemplo 16, salvo por el uso del fenol como reaccionante, se aisla el producto como un aceite incoloro.

EJEMPLO 18

Metil α -(p-clorofeniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

Se hace reaccionar metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato (7,11 g) con 3,61 g de 4-clorotiofenol en metanol, como en el Ejemplo 16, para proporcionar un aceite amarillo que se destila en ampolla a 0,01 mm para proporcionar un aceite incoloro (188°C) que se solidifica para proporcionar cristales blancos, p.f. 71°-75°C. Una porción se recrystaliza en hexano para proporcionar agujas blancas, p.f. 74°-75°C.

EJEMPLO 19

Metil α -(feniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

Se hace reaccionar metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato (7,11 g) con 2,75 g de tiofenol en metanol, como en el Ejemplo 16, para proporcionar un aceite amarillo. Luego de una breve destilación a 0,02 mm para eliminar impurezas volátiles, el residuo se destila evaporativamente (173°C a 0,01 mm) para proporcionar el producto como un aceite incoloro que se solidifica, p.f. 64°-68,5°C. Una porción se recrystaliza en hexano para proporcionar placas blancas, p.f. 71,5°-72,5°C.

EJEMPLO 20Acido α -(fenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acético

Una mezcla de 4,4 g de metil α -(fenoxi)- α -[p-(p-cloro-
 fenoxi)fenil]acetato 27 g de KOH al 20%, y 20 ml de metanol se
 5 somete a reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatu-
 ra ambiente, el metanol se elimina ba o presión reducida. El re-
 siduo se disuelve en 100 ml de H₂O y se extrae con 100 ml de éter.
 La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado y se separa un
 10 aceite amarillo. La mezcla se extrae con dos porciones de 50 ml
 de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con 50 ml de
 agua y salmuera saturada y se seca sobre MgSO₄. La evaporación
 del solvente bajo presión reducida proporciona el producto como
 un sólido blanco, p.f. 114^o-115,5^oC luego de trituración con éter
 de petróleo.

EJEMPLO 21Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato

Se hace reaccionar metil α -bromo- α -[p-(fenoxi)fenil]
 acetato (6,42 g) con 3,21 g de 4-clorofenol en metanol como en
 el Ejemplo 16 para proporcionar un sólido blanco, se recristali-
 20 za en hexano para proporcionar el producto p.f. 99^o-102^oC.

EJEMPLO 22Metil α -(fenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato

Se hace reaccionar metil α -bromo- α -[p-(fenoxi)fenil]
 acetato con 2,35 g de fenol en metanol como en el Ejemplo 16 pa
 25 ra proporcionar 6 g de un líquido amarillo luego de destilación
 (154^oC a 0,15 mm). Una porción de 2,2 g se purifica mediante cro-
 matografía sobre gel de sílice (60 g) con benceno como levigan-
 te para proporcionar el producto como un sólido blanco p.f. 75,5^o
 -77^oC (en éter de petróleo).

EJEMPLO 23Metil α -(p-clorofeniltio)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato

Se hace reaccionar metil α -bromo- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato con 3,61 g de 4-clorotiofenol en metanol como en el Ejemplo 5 16 para proporcionar un aceite amarillo que se solidifica al reposar. Una recrystalización en 50 ml de éter de petróleo proporciona el producto como cristales blancos, p.f. 66 $^{\circ}$ -67,5 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 24Acido α -(feniltio)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acético

Una mezcla de 4,22 g de metil α -(feniltio)- α -[p-clorofenoxi)fenil]acetato, 20 ml de KOH al 20% y 5 ml de metanol se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de dos fases resultante se diluye con 500 ml de agua y se acidifica con HCl concentrado para proporcionar un producto semisólido. La mezcla se extrae 15 con dos porciones de 100 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con 100 ml de agua, salmuera saturada y se seca sobre MgSO₄. El sólido cristalino blanco se obtiene con evaporación del solvente. Una recrystalización en cloroformo proporciona cristales blancos, p.f. 156 $^{\circ}$ -157,5 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 25Acido α -(fenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]acético

Una mezcla de 3,75 g de metil α -(fenoxi)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato en 20 ml de KOH al 20% y 5 ml de metanol se somete a reflujo durante la noche para proporcionar, luego de acidificación un sólido blanco, p.f. 144 $^{\circ}$ -146 $^{\circ}$ C (en cloroformo-éter de petróleo).

EJEMPLO 26Acido [p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acético

Una mezcla de 30,4 g de p-hidroxifenilacético ácido, 30 38,12 g de p-clorofenil metilsulfona, 55,2 g de carbonato de po-

tasio y 250 ml de N,N-dimetilacetamida se calienta bajo argón durante la noche a 150°-155°C con agitación vigorosa. La mezcla se enfría, se diluye con 500 ml de H₂O, y se extrae con dos porciones de 200 ml de benceno. Una acidificación de la capa acuosa proporciona un aceite ámbar que se solidifica como un sólido blanco, p.f. 122,5°-125°C. La recristalización en cloroformo proporciona el producto como agujas blancas, p.f. 127,5°C.

EJEMPLO 27

Acido α -(p-clorofeniltio)- α -[p-(fenoxi)fenil]acético

Una mezcla de 3,55 g de metil α -(p-clorofeniltio)- α -[p-(fenoxi)fenil]acetato, 20 ml de KOH al 20% y 5 ml de metanol se somete a reflujo durante la noche. La mezcla se acidifica y se trata para proporcionar un sólido verde claro que se cristaliza en cloroformo para proporcionar el producto como cristales blancos, p.f. 121°-125°C.

EJEMPLO 28

4'-(α , α , α -trifluor-m-toliloxi)acetofenona

Una mezcla de 32,4 g de α , α , α -trifluoro-m-cresol, 27,62 g de p-fluoracetofenona, 55,2 g de carbonato de potasio y 250 ml de N,N-dimetilacetamida se calienta bajo argón durante la noche con agitación vigorosa a 150°-155°C. Luego de enfriar la mezcla se agrega a 500 ml de agua y se extrae con benceno. Los extractos combinados se lavan con dos porciones de 100 ml de NaOH al 5%, 100 ml de H₂O, 100 ml de salmuera saturada, y se seca sobre MgSO₄. Una evaporación del solvente bajo presión reducida proporciona un líquido castaño que se destila para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido (p.e. 122°-142°C a 0,2 mm).

EJEMPLO 29

Metil α -(p-clorofenoxi)- α -(p-iodofenil)acetato

A una mezcla de 2,38 g de metilato de sodio en 80 ml de

de metanol se agrega 6,42 g de 4-clorofenol y unos pocos cristales de ioduro de potasio. Luego de 1/2 hr de agitación se agrega una solución de 14,2 g de metil α -bromo- α -(p-iodofenil)acetato en 6 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agrega a 200 ml de agua y se extrae con dos porciones de 50 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de H₂O, 50 ml de salmuera saturada, y se seca sobre MgSO₄. Una evaporación de solvente proporciona el producto como un sólido blanco, p.f. 122^o-125^oC. Se recristaliza una porción en éter de petróleo para obtener cristales blancos, p.f. 126^o-127^oC.

EJEMPLO 30

Metil α -(fenoxi)- α -(p-iodofenil)acetato

En una manera similar al Ejemplo 29, se hacen reaccionar 14,2 g de metil α -bromo- α -(p-iodofenil)acetato con 4,70 g de fenol en metanol para proporcionar un sólido blanco a rosado claro, p.f. 68^o-71^oC. Recristalización en éter de petróleo proporciona el producto como cristales blancos, p.f. 72,5^o-74^oC.

EJEMPLO 31

Metil α -(p-clorofeniltio)- α -(p-iodofenil)acetato

En una manera similar al Ejemplo 29, se hacen reaccionar 12,7 g de metil α -bromo- α -(p-iodofenil)acetato con 6,47 g de 4-clorotiofenol en metanol para proporcionar un sólido blanco p.f. 44^o-46^oC.

EJEMPLO 32

Metil (feniltio)(p-iodofenil)acetato

En una manera similar al Ejemplo 29, se hacen reaccionar 14,2 g de metil α -bromo- α -(p-iodofenil)acetato con 5,5 g de tiofenol en metanol para proporcionar cristales blancos, p.f.

62,5-65°C.

EJEMPLO 33Metil α -(p-clorofenoxi)[p-(feniltio)fenil]acetato

5 Una mezcla de 6,04 g de metil α -(p-clorofenoxi)-p-iodo-
 fenil)acetato, 3,36 g de fenilmercaptido cuproso, 800 mg de tio-
 fenol en 150 ml de piridina se calienta bajo argón durante la -
 noche. La mezcla se vierte en 300 ml de agua y se extrae con
 dos porciones de 100 ml de cloroformo. Las capas orgánicas com-
 binadas se lavan con dos porciones de 50 ml de NaOH al 5%, dos
 10 porciones de 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se se-
 ca sobre $MgSO_4$. La evaporación de solvente bajo presión reduci-
 da proporciona un aceite. Luego de cromatografía en columna (ben-
 ceno) y destilación de ampolla a ampolla (173°C a 0,01 mm) se ob-
 tiene el producto como un aceite amarillo.

15

EJEMPLO 34Metil [p-(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato

Una solución de 73,5 ml de ácido perclórico al 70% en
 370 ml de metanol se enfría a 0°C y se agregan 73,76 g de trihi-
 drato de nitrato de talio seguido por 42,25 g de 4'-(α, α, α -tri-
 20 fluoro-m-toliloxi)acetofenona. La mezcla se deja agitar durante
 la noche mientras se calienta a temperatura ambiente. Se elimi-
 na un sólido blanco mediante filtración y el filtrado se diluye
 con 1 lt de agua. La mezcla resultante se extrae con tres porcio-
 nes de 200 ml de cloroformo. Los extractos orgánicos combinados
 25 se lavan con dos porciones de 200 ml de agua, 200 ml de $NaHCO_3$
 saturado, NaCl saturado y se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación
 del solvente proporciona un aceite amarillo, que se filtra a
 través de óxido de aluminio (benceno) y se destila a 0,07 mm
 para proporcionar el producto como un aceite amarillo, p.e. 120°
 30 -148°C.

EJEMPLO 35Acido [p-(α,α,α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acético

Una mezcla de 12,40 g de metil [p-(α,α,α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato, 30 ml de KOH al 20% y 10 ml de agua se somete a reflujo durante la noche. Luego de dilución con 250 ml de agua, la solución anaranjada clara se acidifica y se extrae con dos porciones de 50 ml de cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con dos porciones de 50 ml de agua, salmuera saturada, y se seca sobre $MgSO_4$. Evaporación del solvente proporciona cristales blancos p.f. 61^o-63^oC (en éter de petróleo). Recristalización en éter de petróleo proporciona hojas incoloras, p.f. 61-62,5^oC.

EJEMPLO 36Metil α -(fenoxi)- α -[p-(p-clorofeniltio)fenil]acetato

Una mezcla de 5,0 g de metil α -(fenoxi)- α -(p-iodofenil]acetato y 3,09 g de 4-clorofenilmercaptido cuproso en 150 ml de piridina se calienta bajo orgán durante la noche. La solución castaño resultante se agrega a 300 ml de agua y se extrae con 2 X 100 ml de cloroformo los extractos se lavan con dos porciones de 50 ml de HCl al 10%, 50 ml de H_2O , 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de $NaHCO_3$ saturado, 150 ml de salmuera saturada y se seca sobre $MgSO_4$. Evaporación de solvente proporciona un aceite castaño que se filtra a través de óxido de aluminio (benceno). El aceite ámbar resultante se purifica mediante cromatografía sobre 25 g de gel de sílice (benceno) y destilación de ampolla a ampolla (176^oC a 0,075 mm) para proporcionar el producto como un aceite amarillo.

EJEMPLO 37Metil [p-(p-clorofenilsulfonil)fenil]acetato

Una mezcla de 14,62 g de metil [p-(p-clorofeniltio)

fenil]acetato, 100 ml de ácido acético glacial y 62,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30% se calienta a 70°C y se mantiene a 70°C durante 3 hr. Luego de enfriar, la mezcla se vierte en 500 ml de agua y se extrae con tres porciones de 100 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con tres porciones de 100 ml de agua, 100 ml de NaHCO₃, saturado, salmuera saturada y se seca sobre MgSO₄. Evaporación de solvente proporciona un aceite que se cristaliza al reposar para proporcionar 14,9 g de producto como cristales blancos (en éter de petróleo) p.f. 78°-80°C.

EJEMPLO 38

4'-(4-cloro-1-naftiloxi)acetofenona

Una mezcla de 35,6 g de 4-cloro-1-naftol, 27,62 g de 4-fluoroacetofenona y 55,2 g de carbonato de potasio en 250 ml de N,N-dimetilacetamida se calienta bajo argón con agitación vigorosa a 150°-155°C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 500 ml de agua y la mezcla se extrae con tres porciones de 150 ml de benceno. Los extractos combinados se lavan con dos porciones de 150 ml de NaOH, al 5%, tres porciones de 150 ml de HCl al 10%, dos porciones de 150 ml de agua, 150 ml de NaHCO₃, saturado, 150 ml de salmuera saturada, y se seca sobre MgSO₄. Evaporación de solvente bajo presión reducida proporciona un sólido castaño claro, que se extrae con 800 ml de hexano caliente para proporcionar el producto como un sólido color canela, p.f. 98°-105°C. Recristalización en 15:1 hexano-cloroformo proporciona placas de color crema p.f. 100°-104,5°C.

EJEMPLO 39

Metil α -(p-t-butilfenoxi)- α -[p-(4-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 3,75 g de 4-t-butilfenol y 1,19 g de

5 metóxido de sodio y unos pocos cristales de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche. Al enfriarse, se separa un sólido blanco. La mezcla total se vierte en 100 ml de agua y se extrae con dos porciones de 100 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 100 ml de NaOH al 5%, 100 ml de agua y salmuera saturada, y se seca sobre Mg SO₄. La evaporación del solvente proporciona un sólido blanco, que se cristaliza en he
10 xano para proporcionar el producto como agujas blancas finas, p.f. 118-120°C.

EJEMPLO 40

Metil α -(m-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

15 En una manera idéntica a la del Ejemplo 39, se hacen reaccionar 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorfenoxi)fenil]acetato con 3,75 g de 3-t-butilfenol en metanol para proporcionar un aceite amarillo. Destilación de ampolla a ampolla fraccionada proporciona el producto como un aceite amarillo viscoso (182°C a 0,05 mm).

EJEMPLO 41

20 Metil α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]- α -(α , α , α -trifluoro-m-toliloxi)acetato

25 En una manera similar a la del Ejemplo 39, se hacen reaccionar 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato con 4,05 g de m-hidroxibenzotrifluoruro en metanol para proporcionar un aceite amarillo que se purifica por destilación de ampolla a ampolla fraccionada para proporcionar el producto como un aceite incoloro (172°C a 0,05 mm).

EJEMPLO 42

30 Metil (3-bifenililoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

En una manera similar a la del Ejemplo 39, se hacen reaccionar 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato con 4,25 g de 3-fenilfenol en metanol para proporcionar un aceite amarillo, que se somete a destilación de ampolla a ampolla fraccionada (175 \circ -178 \circ C a 0,02 mm) para eliminar impurezas volátiles. El residuo vidrioso se somete a filtración a través de 200 g de gel de sílice (benceno) y se concentra para proporcionar el producto como una espuma anaranjada.

EJEMPLO 43

Metil α -(4-cloro-1-naftiloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

En una manera similar a la del Ejemplo 39, se hacen reaccionar 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato con 4,46 g de 4-cloro-1-naftol en metanol para proporcionar un aceite castaño que se somete a cromatografía en columna sobre 250 g de gel de sílice. Levigación benceno proporciona, luego de 500 ml dos fracciones (250 ml de levigante) que proporciona el producto como un sólido blanco (p.f. 94 \circ -96 \circ C) luego de trituración con éter de petróleo. Una muestra se recristaliza en 10 ml de hexano para proporcionar cristales blancos, p.f. 94 \circ -96 \circ C.

EJEMPLO 44

Metil α -(p-acetamidofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

A una solución de 3,78 g de p-acetamidofenol, 1,1 g de metóxido de sodio, y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 15 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 20 hr, se vierte sobre hielo y agua y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con carbonato de potasio al 10% y con agua. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta una goma bajo vacío. Se

5 agrega éter de petróleo al residuo y varios ml de acetona. El raspado del frasco proporciona cristales que se filtran para proporcionar el producto como cristales rosados, p.f. 152º-157ºC. Los cristales se disuelven en una mínima cantidad de acetona caliente, la solución se enfría y se diluye con éter de petróleo. Enfriamiento y filtración proporciona cristales rosado pálido, p.f. 157º-160ºC.

EJEMPLO 45

10 Metil (m-[m-fenoxifenoxi]fenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

15 A una solución de 6,96 g de m-(m-fenoxifenoxi)-fenol, 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 20 hr, se vierte en hielo y agua y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con carbonato de potasio al 10% y con agua. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo vacío para proporcionar un aceite. Una filtración a través de gel de sílice (cloroformo como solvente) y nuevamente a través de gel de sílice con benceno como solvente proporciona el producto como un aceite.

EJEMPLO 46

25 Metil α -[p-clorofenoxi]- α -[p-(p-cianofenoxi)fenil]-acetato

30 A una solución de 40 ml de metanol, 1,19 g de metóxido de sodio y 3,21 g de p-clorofenol se agregan 7,4 g de metil- α -bromo- α -[p-(p-cianofenoxi)fenil]-acetato en 15 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 20 hr, se vierte en hielo y agua, y se extrae con éter. Los extractos de éter

se lavan con carbonato de potasio al 10% y con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el solvente bajo vacío para proporcionar un aceite color canela. Una filtración a través de gel de sílice con cloroformo como solvente proporciona un aceite en las primeras fracciones. El aceite se filtra a través del gel de sílice con benceno como solvente para proporcionar, en las primeras fracciones, un aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 47

Acido α -(p-fluorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acético

A una solución de 2,80 g de p-fluorofenol y 1,19 g de metóxido de sodio en 40 ml de metanol se agregan 50 mg de yoduro de potasio y 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 20 hr y el solvente se elimina bajo vacío. Al residuo se agrega agua y la mezcla se extrae con éter. El extracto de éter se lava con carbonato de potasio al 10% y con agua y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar un aceite color canela. El aceite se disuelve en 60 ml de etanol y 6 ml de agua y se agregan 5 g de hidróxido de potasio. La mezcla se somete a reflujo durante 3,5 hr, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua y se vierte en hielo. La mezcla se extrae con cloroformo y los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Una concentración en vacío proporciona un aceite. El aceite se disuelve en bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrae con cloroformo. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se extrae con éter y los extractos se secan ($MgSO_4$). La eliminación de solvente en vacío proporciona el producto como un aceite de color canela. Una pequeña muestra se cristaliza, p.f. 106°-111°C.

EJEMPLO 48

Metil α -(3,4,5-triclorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]-
acetato

5 A una solución de 4,93 g de 3,4,5-triclorofenol y 1,19 g de metóxido de sodio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de ben-
ceno y 50 mg de ioduro de potasio. La mezcla se somete a refluj-
10 jo durante 20 hr y el solvente se elimina en vacío. Al residuo se agrega agua y la mezcla se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con carbonato de potasio al 10% con agua y se se-
ca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente bajo vacío proporciona un
aceite color canela. El aceite se disuelve en cloroformo y se
filtra a través de una columna de gel de sílice. Eliminación de
solvente del segundo corte de 200 ml proporciona el producto co-
15 mo un aceite color canela.

EJEMPLO 49

Acido α -[p-(p-fenoxi)fenoxi]- α -[p-clorofenoxi)fenil]acético

A una solución de 4,66 g de p-fenoxifenol y 1,19 g de metóxido de sodio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de me-
20 til α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de ben-
ceno y 50 mg de ioduro de potasio. La mezcla se somete a refluj-
jo durante 22 hr y se vierte sobre hielo y agua. La mezcla se
extrae con éter y los extractos de éter se lavan con carbonato
de potasio al 10% y con agua. Los extractos se secan sobre sul-
25 fato de magnesio y se concentra bajo vacío para proporcionar un
aceite color canela. El aceite se combina con 60 ml de etanol,
6 ml de agua y 5 g de hidróxido de potasio y la mezcla se some-
te a reflujo durante 3,5 hr. La mezcla se acidifica con ácido
clorhídrico concentrado, se diluye con agua y se extrae con clo-
30 roformo. Los extractos de cloroformo se secan ($MgSO_4$) y se con

centran bajo vacío para proporcionar un aceite. El aceite se disuelve en metanol, se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra bajo vacío hasta un aceite. El aceite se calienta durante la noche sobre un baño de vapor bajo vacío (0,1 mm) para proporcionar el producto como un aceite espeso.

EJEMPLO 50

Metil α -[p-benciloxi]fenoxi- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

A una solución de 5,0 g de p-benciloxifenol y 1,19 g de metóxido de sodio en 40 ml de metanol se agregan 50 mg de ioduro de potasio y 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 22 hr y se vierte en hielo y agua. La mezcla se extrae con éter y los extractos de éter se lavan con carbonato de potasio al 10% y con agua. Los extractos se secan ($MgSO_4$) y el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar un sólido oleoso. Trituración con hexano más una pequeña cantidad de acetona y enfriamiento proporciona cristales. Una filtración proporciona el producto como cristales blancuzcos, p.f. 91-96°C. Una recristalización disolviendo en acetona caliente, diluyendo con éter de petróleo, enfriando y filtrando proporciona el producto como cristales blancos, p.f. 88-90°C.

EJEMPLO 51

Metil α -(m-clorofenoxi)- α -[p-clorofenoxi]fenil]acetato

A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio y 3,21 g de m-clorofenol en 40 ml de metanol se agregan 50 mg de ioduro de potasio y 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-clorofenoxi]fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche y se vierte en 100 ml de agua. La mezcla se extrae con éter y los extractos de éter se lavan con NaOH al 5%, agua, solución de NaCl saturada y se seca ($MgSO_4$). El solvente

se elimina bajo vacío para proporcionar un aceite. Cromatografía sobre gel de sílice (solvente-benceno) proporciona el producto como un aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 52

5 Metil α -(p-ciclohexilfenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio y 4,4 g de p-ciclohexilfenol en 40 ml de metanol se agregan 50 mg de yoduro de potasio y 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La solución se somete a reflujo durante la noche, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 100 ml de agua. La mezcla se extrae con dos porciones de 60 ml de éter y los extractos combinados se lavan con dos porciones de 50 ml de hidróxido de sodio al 5%, 50 ml de agua y 50 ml de NaCl saturado. El extracto se seca (MgSO₄) y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se tritura con éter de petróleo para proporcionar el producto como cristales blancos p.f. 122°-123,5°C.

EJEMPLO 53

20 Metil α -(3,5-dimetil-4-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de yoduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 3,92 g de 3,5-dimetil-4-clorofenol. Luego de 1 hr se agrega una solución de 7,11 de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La solución se somete a reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 100 ml de agua y se extrae con dos porciones de 60 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con dos porciones de 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se seca (MgSO₄). Evaporación del solvente proporcio

un aceite amarillo que se cromatografía en 100 g de gel de sílice y se leviga con 400 ml de benceno. Evaporación del solvente bajo vacío proporciona el producto como un aceite incoloro.

EJEMPLO 54

5 Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]- α -(dietoxifosfinil)acetato

Una solución de 2,02 g de N,N-diisopropilamina en 15 ml de tetrahidrofurano seco se enfría a 0°C bajo argón y se agrega gota a gota una solución de 0,017 mol de n-butilatio de hexano manteniendo la temperatura a 0°C-5°C. Luego de 15 min, la solución se enfría a -70°C y se agrega en 15 min 6,05 g de metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de tetrahidrofurano mientras se enfría entre -65°C y -70°C. Luego de 15 min, se agregan 3,58 g de hexametilfosforamida y luego de 1/2 hr se agregan 5,17 g de dietil clorofosfato. Luego de 1 hr a -70°C la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con HCl al 10%, agua, NaHCO₃ saturado, salmuera saturada y se seca (MgSO₄). Eliminación de solvente bajo vacío proporciona un aceite castaño. El producto crudo se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice. Levigación 1 lt de 3:2 benceno-cloroformo y 1 lt de 1:1 benceno-cloroformo proporciona algunas fracciones que se descartan. Una levigación adicional con cloroformo proporciona un aceite amarillo que se purifica adicionalmente por cromatografía de capa delgada preparativa para proporcionar el producto como un aceite amarillo.

EJEMPLO 55

30 Metil 2-(p-clorofenoxi)-2-[p-(p-clorofenoxi)fenil]-propionato

Una solución de 2,02 g de N,N-diisopropilamina y 5 mg de 1,10-fenantrolina en 15 ml de tetrahidrofurano seco se enfría

a 0°C bajo argón y se agrega gota a gota una solución de 0,017 mol de n-butillitio en hexano manteniendo la temperatura a 0°C-5°C. Luego de 15 min, la solución se enfría a -70°C y se agrega en 15 min una solución de 6,05 g de metil (p-clorofenoxi)-[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de tetrahidrofurano mientras se mantiene la temperatura entre -70°C y -65°C. Luego de 15 min se agregan 3,58 g de hexametilfosforamida. Luego de 1/2 hr, se agrega en una porción 4,26 g de metil ioduro. El color se aclara lentamente en 1 hr. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla se vierte en 100 ml de agua y se extrae con dos porciones de 75 ml de éter. Los extractos se lavan con cuatro porciones de 50 ml de HCl al 10%, agua, NaHCO₃ saturado, salmuera saturada y se seca (MgSO₄). Evaporación del solvente proporciona un aceite castaño, que se filtra a través de 30 g de gel de sílice (benzeno como levigante) para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido, que se solidifica al reposar.

EJEMPLO 56

Dimetil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]malonato

Una solución de 2,02 g de N,N-diisopropilamina en 15 ml de tetrahidrofurano seco se enfría a 0°C bajo argón y se agrega gota a gota una solución de 0,017 mol de n-butillitio en hexano mientras que se mantiene la temperatura a 0°C-5°C. Luego de 15 min, la solución se enfría a -70°C y se agrega en 15 min 6,05 g de metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura entre -65°C y -70°C. Luego de 15 min se agregan 3,58 g de hexametilfosforamida y luego de 1/2 hr se agregan 2,82 g de metil clorofor-miato. La temperatura se eleva inmediatamente a -40°C. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante

la noche. La mezcla se vierte en 100 ml de agua y se extrae con dos porciones de 75 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con cuatro porciones de 50 ml de HCl al 10%, 50 ml de agua, NaHCO_3 saturado, salmuera saturada, y se seca (MgSO_4). Evaporación del solvente proporciona un aceite amarillo, que se tritura con éter de petróleo y se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (éter de petróleo al 50%-benceno) para proporcionar el producto como un vidrio amarillo.

EJEMPLO 57

Etil α -[p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato

Una mezcla de 2,21 g de p-fluorobenzonitrilo, 2,16 g de etil p-hidroxifenilacetato y 2,07 g de K_2CO_3 en 20 ml de N,N-dimetilacetamida se agita y se calienta a 155°C durante 18 hr. La mezcla se enfría y se vierte en 40 ml de solución de NaHCO_3 saturada fría. La mezcla se extrae con éter y los extractos se lavan con NaOH 2N frío y solución salina. Los extractos se secan (MgSO_4) y se concentran bajo vacío para proporcionar el producto como un aceite amarillo.

EJEMPLO 58

Etil α -bromo- α -[p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 1,17 g de etil [p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato en 20 ml de tetracloruro de carbono se agregan 0,75 g de N-bromosuccinimida y una gota de HBr al 48%. La mezcla se agita y se somete a reflujo durante 42 hr. El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar el producto.

EJEMPLO 59

Metil α -bromo- α -[p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 16,0 g de metil α -[p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato cristalino en 300 ml de tetracloruro de carbono

agregan 12,5 ml de N-bromosuccinimida y 1 gora de bromuro de hidrógeno al 48%. Luego de agitar y someter a reflujo durante 22 hr, se agregan 3 gotas de HBr al 48% y luego de someter a reflujo durante 46 hr, se agregan 50 mg de benzoil peróxido. La mezcla se somete a reflujo durante 3 hr y se agrega 2,54 cm de un alambre de nicromo de calibre 22. Luego de someter a reflujo durante 18 hr adicionales, la mezcla se irradia con dos lámparas fluorescentes de 50 vatios mientras se somete a reflujo durante 24 hr. Para completar la reacción se agregan varias goras de bromo y la mezcla se somete a reflujo durante 3 días. La mezcla se filtra y al filtrado se agrega 2,5 g de N-bromosuccinimida. La mezcla se somete a reflujo durante 48 hr. La mezcla se hace pasar a través de una columna de gel de sílice y se leviga con tetracloruro de carbono y con benceno. Los cortes que contienen el producto se obtienen cristales, p.f. 60^o-63^oC (en CCl₄ - éter de petróleo).

EJEMPLO 60

Metil [p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato

Una solución de 22,25 g de ácido [p-(p-cianofenoxi)-fenil]acético en 55 ml de cloruro de tionilo se somete a reflujo durante 1 hr. El solvente se elimina bajo vacío, se agraga benceno (tres veces) y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se disuelve en 135 ml de metanol y se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar una goma. La goma se disuelve en 50 ml de metanol caliente y la solución se enfría y se filtra para proporcionar el producto, p.f. 58^o-60^oC.

EJEMPLO 61

Metil α-bromo-α-[p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]-acetato

A una suspensión de 1,6 g de metil α-[p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acetato en 25 ml de tetracloruro de carbono se

agregan 0,98 g de N-bromosuccinimida y 1 gota de HBr al 48%. La mezcla se somete a reflujo durante 19,5 hr con agitación y se agregan 10 mg de benzoil peróxido. La mezcla se somete a reflujo durante 3 hr y se agrega 1,27 cm de alambra de nicromo de ca
 5 libre 22. Luego de someter a reflujo 18 hr adicionales el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar el producto como una goma.

EJEMPLO 62

Metil α -bromo- α -(p-fluorofenoxi)[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

10 A una solución de 1,87 g de p-fluorofenol en 50 ml de metanol se agrega 1,07 g de metóxido de sodio. A esta solución se agrega 5,4 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato y la mezcla se somete a reflujo durante 18 hr. La mezcla se concentra hasta 1/2 en volumen y se vierte en 150 ml de hie
 15 lo y agua. La mezcla se extrae con éter y los extractos fríos se lavan con 50 ml de NaOH 2N y con solución salina. Luego de secar ($MgSO_4$), los extractos se concentran bajo vacío para proporcionar el producto como un aceite color ámbar.

EJEMPLO 63

20 Metil [p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acetato

Una solución de 14,2 g de [p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acético en 28 ml de tionil cloruro se somete a reflujo du
 25 rante 1 hr. El solvente se elimina bajo vacío, se agrega benceno varias veces y el solvente se elimina bajo vacío. Al residuo se agregan 70 ml de metanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se tritura con 35 ml de éter. La mezcla se filtra y el sólido se lava con 15 ml de éter y con éter de petróleo (p.e. 30º
 30 -60°C) para proporcionar cristales de color canela, p.f. 93º-98º C. Recristalización en diclorometanopéter de petróleo (p.e. 30º

-60°C) proporciona el producto como cristales de color canela, p.f. 100°-102°C.

EJEMPLO 64

Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acetato

5 A una solución de 1,38 de p-clorofenol y 0,585 g de me
tóxido de sodio en 10 ml de metanol se agrega una solución de
3,53 g de metil α -bromo- α -[p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]ace-
tato en 15 ml de metanol. La mezcla se somete a reflujo durante
20 hr, se enfría y se filtra para proporcionar 2,71 g de crista
10 les blancos, p.f. 182°-183°C. Recristalización por calentamien-
to en 75 ml de acetona y la adición de 20 ml de diclorometano,
seguido por la adición de hexano proporciona con enfriamiento
el producto como cristales blancos, p.f. 182°-183°C.

EJEMPLO 65

15 Acido [p-(p-cianofenoxi)fenil]acético

Una mezcla de 17,4 g de p-fluorobenzonitrilo, 31,0 g
de etil p-hidroxifenilacetato, 23,8 g de carbonato de potasio
y 175 ml de N,N-dimetilacetamida se calienta a 158°C durante 18
hr. La mezcla se enfría y se vierte en 300 ml de solución de bi
20 carbonato de sodio fría. La mezcla se extrae con éter y los ex-
tractos de éter se lavan con dos porciones de 200 ml de NaOH 2N.
Las soluciones acuosas se saturan con sal y se extraen con éter.
La capa acuosa alcalina se acidifica con ácido clorhídrico frío
25 para proporcionar un sólido que se filtra y se lava con agua pa
ra proporcionar cristales de color canela. Recristalización por
disolución en 300 ml de metanol, la adición de 200 ml de agua y
enfriamiento proporciona el producto como agujas amarillas, p.f.
125°-127°C.

EJEMPLO 66

Metil α -(α , α , α -trifluoro-*m*-toliloxi)- α -[*p*-(*p*-cianofenoxi)fenil]acetato

5 A una solución de 3,16 g de *m*-hidroxibenzotrifluoruro y 1,07 g de metróxido de sodio en 50 ml de metanol se agrega 5,4 g de metil α -bromo- α -[*p*-(*p*-cianofenoxi)fenil]acetato. La mezcla se somete a reflujo durante 18 hr y se concentra hasta 1/2 con volumen bajo vacío. La mezcla se vierte en 150 ml de hielo y agua y se extrae con éter. Los extractos de éter frío
10 se lavan con 50 ml de NaOH 2N y con solución salina y se seca (mgSO_4). Evaporación del solvente bajo vacío proporciona el producto como un aceite ámbar.

EJEMPLO 67

Metil α -bromo- α -[*p*-(*p*-metilsulfonilfenoxi)fenil]-acetato

15 A una mezcla de 0,80 g de metil α -[*p*-(*p*-metilsulfonilfenoxi)fenil]acetato y 0,49 g de N-bromosuccinimida en 12,5 ml de tetracloruro de carbono se agregan varias gotas de bromo que contiene tetracloruro de carbono. La mezcla se agita y se somete a reflujo durante 3 días y el solvente se elimina bajo vacío.
20 El residuo se disuelve en diclorometano y se filtra a través de una columna de gel de sílice de 2,54 cm X 12,70 cm. Evaporación del filtrado proporciona el producto como un aceite.

EJEMPLO 68

Metil α -(3,4-diclorofenoxi)- α -[*p*-(*p*-clorofenoxi)fenil]acetato

25 A una solución de 4,08 g de 3,4-diclorofenol, 1,188 g de metóxido de sodio, y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[*p*-(*p*-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se mantiene bajo reflujo durante la noche y luego se vierte en 100 ml de agua.
30 El producto se extrae con éter y los extractos se lavan con

NaOH al 5%, agua y salmuera y se seca (MgSO_4). Evaporación del solvente proporciona un aceite que se cromatografía en 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) para proporcionar un aceite amarillo.

5

EJEMPLO 69

Metil α -(2-cloro-4-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

10

A una solución de 4,62 g de 2-cloro-4-t-butilfenol, 1,188 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se calienta bajo reflujo durante la noche. La mezcla se trata como se describe en el Ejemplo 68 para proporcionar un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) proporciona un aceite que se solidifica, Recristalización en hexano proporciona placas blancas, p.f. 85,5-88°C.

15

EJEMPLO 70

Metil α -(3,5-diclorofenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

20

A una solución de 4,08 g de 3,5-diclorofenol, 1,188 g de metóxido de sodio, y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se agrega a 100 ml de agua. El producto luego se extrae con éter, y el éter se lava con hidróxido de sodio al 5%, agua, salmuera y se seca (MgSO_4). Evaporación del solvente proporciona un aceite que se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) para proporcionar un aceite amarillo.

25

EJEMPLO 71

Metil α -(3,5-di-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

30

5 A una solución de 5,16 g de 3,5-di-t-butilfenol, 1,188 g de metóxido de sodio, y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La solución se calienta a reflujo durante la noche y se trata como se describe en el Ejemplo 70 para proporcionar un aceite amarillo que se purifica por cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) y se bombea en vacío a 120°C (0,05 mm) para proporcionar un vidrio amarillo.

10 EJEMPLO 72

Metil α -(5-cloro-8-quinoliloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

15 A una mezcla de 4,49 g de 5-cloro-8-hidroxiquinolina 1,188 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol y 2 ml de hexametilfosforamida se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de metanol. La mezcla (que no es homogénea) se mantiene bajo reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución roja se vierte en 100 ml de agua y se extrae con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 2 x 50 ml de NaOH al 5%, 2 x 50 ml de agua, 50 ml de NaCl saturado y se seca (MgSO₄). Evaporación del solvente bajo presión reducida proporciona un aceite verde. El producto crudo se cromatografía sobre 100 g de sílice con 500 ml de benceno y 20 ml de cloroformo. Levigación adicional con 400 ml de cloroformo proporciona dos fracciones que contienen el producto deseado que se purifica por cromatografía en capa delgada preparativa sobre placas de gel de sílice 20 x 20 (2 mm) con cloroformo levigante. El producto se obtiene luego de eliminación del solvente bajo vacío para proporcionar un vidrio amarillo.

20

25

EJEMPLO 73

Metil α -(4-indaniloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

5 A una solución de 3,36 g de 4-indanol, 1,188 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche y luego se vierte en 100 ml de agua. La mezcla se extrae con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada, y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) proporciona el producto como un aceite amarillo claro que se solidifica al reposar.

EJEMPLO 74

15 Metil α -(4-cloro-3-metilfenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 3,665 g de 4-cloro-3-metilfenol, 1,188 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche y se vierte en 100 ml de agua. La mezcla se extrae con 2 x 75 ml de éter y los extractos combinados se lavan con 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice proporciona un aceite incoloro.

EJEMPLO 75

Metil α -(3,4-dimetilfenoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)-fenil]acetato

30 A una solución de 3,055 g de 3,4-dimetilfenol, 1,188 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de

metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 100 ml de agua y se extrae con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) proporciona el producto como un aceite amarillo.

EJEMPLO 76

Metil α -(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 3,70 g de 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol, 1,188 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno), proporciona el producto como un aceite amarillo.

EJEMPLO 77

Metil α -(1-naftoxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

A una solución de 3,60 g 1-naftol, 1,188 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La solución se somete a reflujo durante la noche y luego se vierte en 100 ml de agua. La mez-

5 cla se extrae con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavan con 2 x 50 ml de NaOH, 50 ml de agua, salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporciona un aceite rojo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) proporciona un aceite rosado que se solidifica al triturarse con éter de petróleo para proporcionar un sólido rosado, p.f. 107^o-109,5^oC.

EJEMPLO 78

Metil α -bromo- α -[p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acetato

10 Una solución de 3,06 g de ácido [p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acético y 6 ml de tionil cloruro se somete a reflujo durante 1 hr. El solvente se elimina bajo vacío y se agrega benceno varias veces y se elimina bajo vacío. El residuo en tetracloruro de carbono y se agrega 1,96 g de N-bromosuccinimida.
15 La mezcla se somete a reflujo durante 5,5 hr. Se agrega metanol y la mezcla se somete a reflujo durante 1/2 hr. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se disuelve en diclorometano y se hace pasar a través de una columna de gel de sílice de 2,54 cm X 30,48 cm. Los primeros tres cortes (100 ml) proporciona,
20 al eliminarse el solvente, el producto como un aceite.

EJEMPLO 79

Metil α -(5-indaniloxi)- α -[p-clorofenoxi)fenil]-acetato

25 A una solución de 3,36 g de 5 indanol, 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante la noche y se agrega a 100 ml de agua. La mezcla se extrae luego con 2 x 75 ml de éter y los extractos combinados se lavan con 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente propor
30

ciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) proporciona un aceite amarillo claro.

EJEMPLO 80

Metil α -(2-naftiloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]-acetato

5 A una solución de 3,60 g de 2-naftol, 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La solución se mantiene a reflujo durante la noche y luego se vierte en 100 ml de agua. La mezcla luego se extrae con
10 2 x 75 ml de éter y los extractos combinados se lavan con 2 x 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (400 ml de benceno) proporciona un vidrio verde. Levigación adicional con 200
15 ml de benceno proporciona el producto como un vidrio.

EJEMPLO 81

Metil α -(2-oxo-2H-1-benzopirán-7-iloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

20 A una mezcla de 4,05 g de 7-hidroxycoumarin, 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. El sólido se disuelve y después se precipita un sólido blanco luego de 15 min. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante la noche y luego se vierte en 100
25 ml de agua. Se separa un sólido cristalino de color canela. El sólido se lava con acetona caliente para proporcionar un sólido cristalino blanco, p.f. 179,5 $^{\circ}$ C-182,5 $^{\circ}$ C. Al enfriarse el filtrado se obtiene un sólido blanco, p.f. 177 $^{\circ}$ C-180 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 82

30 Metil α -(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)

fenil/acetato

A una solución de 3,70 g de 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol, 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregan 7,11 g de metil -bromo- -/p-clorofeno-
 5 xi)fenil/acetato en 40 ml de benceno. La mezcla se mantiene a re-
 flujo durante la noche y luego se vierte en 100 ml de agua. La
 mezcla luego se extrae con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combi-
 nados se lavan con 2 x 50 ml de NaOH al 5%, ml de agua, 50 ml de
 10 salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del solvente pro-
 porciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g de gel de
 sílice proporciona un aceite amarillo.

EJEMPLO 83

Metil α -(α, α, α -trifluoro-p-toliloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]
 acetato

15 A una solución de 4,08 g de α, α, α -trifluoro-p-cresol,
 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml
 de metanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofeno-
 xi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a re-
 flujo durante la noche y luego se vierte en 100 ml de agua. La
 20 mezcla luego se extrae con 2 x 75 ml de éter. Los extractos com-
 binados se lavan con 2 x 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, 50
 ml de salmuera saturada y se seca ($MgSO_4$). Evaporación del sol-
 vente proporciona un aceite amarillo. Cromatografía sobre 100 g
 de gel de sílice (400 ml de benceno), proporciona el producto
 25 como un aceite incoloro.

EJEMPLO 84

Metil α -[p-(1-adamantil)fenoxi]- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

30 A una solución de 5,7 g de p-(1-adamantil)fenol, 1,19 g
 de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de me-
 tanol se agregan 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fe-

nil/acetato en 10 ml de benceno. Luego de 20 min, se separa un sólido blanco. La mezcla se somete a reflujo durante la noche, se enfria y se filtra para eliminar el sólido blanco. El sólido se calienta en 50 ml de cloroformo caliente y se filtra para eliminar una pequeña cantidad de residuo insoluble. El filtrado se diluye con 50 ml de hexano y se filtra para proporcionar el producto como cristales blancos, p.f. 148,4-150,5°C.

EJEMPLO 85

Metil α -(p-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-aminofenoxi)fenil]acetato

A una suspensión de 2,18 g de metil α -(p-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-nitrofenoxi)fenil]acetato en 50 ml de metanol se agregan 160 mg de paladio sobre carbón al 10% y la mezcla se hidrógenó con agitación. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 2,1 g del producto como una goma.

EJEMPLO 86

Metil α -(p-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-nitrofenoxi)-fenil]acetato

A una solución de 3,75 g de 4-t-butilfenol en 40 ml de tetrahidrofurano se agregan 0,88 g de hidruro de sodio (dispersión de aceite). Luego de agitar 30 min, se agregó 1 ml de hexametilfosforamida y se agregó en un período de 30 min 7,36 g de metil α -bromo- α -[p-(p-nitrofenoxi)fenil]acetato en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se sometió a reflujo durante 30 min. La mezcla se vertió en 130 ml de agua helada y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada y se enfrió. La filtración proporcionó 2,1 g del producto. El filtrado se concentró hasta un aceite bajo vacío y se cromatografió sobre gel de sílice (levigante-CCl₄). De las primeras reacciones se obtuvieron 4,3 g de sólido que se disolvió en me-

tanol caliente y el volumen se redujo. Un enfriamiento proporcionó 3,7 g de producto como cristales amarillo pálido, p.f. 101^o-103^oC.

EJEMPLO 87

Metil α -bromo- α -[p-(p-nitrofenoxi)fenil]acetato

5 A una solución de 10,9 g de ácido α -[p-(p-nitrofenoxi)fenil]acético en 30 ml de tionil cloruro se sometió a reflujo durante 1 hr. La mezcla se concentró bajo vacío, se agregó benceno (dos veces) y el solvente se eliminó bajo vacío para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en 200 ml de tetracloruro de carbono y 8,2 g de N-bromosuccinimida. La mezcla se
10 sometió a reflujo durante 96 hr y se agregaron 16 ml de metanol. Luego de someter a reflujo durante 1 hr, el solvente se eliminó bajo vacío. Cromatografía del residuo sobre gel de sílice proporcionó 8,4 g del producto como una goma.
15

EJEMPLO 88

Metil α -(p-fluorofenoxi)- α -[p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acetato

20 A una solución de 2,7 g de p-fluorofenol en 20 ml de metanol se agregó 1,89 g de metóxido de sodio. A la solución se agregaron 7,98 g de metil α -bromo- α -[p-(p-metilsulfonilfenoxi)fenil]acetato en 40 ml de metanol. La mezcla se sometió a reflujo y agitó durante 18 hr, se enfrió y se filtró para proporcionar 4,3 g de cristales blancos, p.f. 135^o-137^oC. Recristalización
25 ción en acetona-hexano proporcionó el producto como cristales blancos, p.f. 136^o-138^oC.

EJEMPLO 89

Metil α -(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

30 A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio, 4,57 g

de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol, 100 mg de ioduro de potasio se agregaron 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en 100 ml de agua. La mezcla luego se extrajo con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 2 x 50 ml de NaOH al 5%, 2 x 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada, y se secó (MgSO₄). Evaporación del solvente proporcionó un aceite que se cromatografió sobre 100 g de gel de sílice (benceno). Con centración de los cortes proporcionó una goma amarilla que se solidificó al reposar para proporcionar el producto como un sólido blanco, p.f. 87,5°-90°C (6,4 g).

EJEMPLO 90

Metil α -(7-cloro-4-indaniloxi)- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

15

A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio, 4,22 g de 7-cloro-4-indanol, y 100 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregaron 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió, y luego se vertió en 100 ml de agua. La mezcla se extrajo con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 2 x 50 ml de NaOH al 5%, 2 x 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada, y se secó (MgSO₄). Evaporación del solvente proporcionó un aceite amarillo que se solidificó al triturarse con éter de petróleo para proporcionar 7,14 g de producto como un sólido de color crema, p.f. 94°-96°C. El sólido se absorbió en 75 ml de hexano caliente, se decantó de una pequeña cantidad de aceite, y el líquido sobrenadante se enfrió para proporcionar 5 g de un cristal color crema, p.f. 97°-98,5°C.

30

EJEMPLO 91

Metil α -(p-t-butilfenoxi)- α -[p-(4-cloro-1-naftiloxi)fenil]acetato

5 A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio, 3,76 g de p-t-butilfenol, y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregaron 8,12 g de metil α -bromo- α -[p-(4-cloro-1-naftiloxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en 100 ml de agua. La mezcla luego se extrajo con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 2 x 50 ml de NaOH al 5%, 2 x 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se secó ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporcionó un aceite ámbar que se cromatografió sobre 100 g de gel de sílice (benceno) para proporcionar 6,60 g de un vidrio ámbar.

EJEMPLO 92

15 Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(4-cloro-1-naftiloxi)-fenil]acetato

20 A una solución de 1,19 g de metóxido de sodio, 3,21 g de p-clorofenol y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregaron 8,12 g de metil α -bromo- α -[p-(4-cloro-1-naftiloxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se vertió en 100 ml de agua. La mezcla se extrajo con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 2 x 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada, y se secó ($MgSO_4$). Evaporación del solvente proporcionó un aceite ámbar que se sometió a cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (benceno) para proporcionar 6,7 g de un vidrio ámbar.

EJEMPLO 93

30 Metil p-(4-cloro-1-naftiloxi)fenilacetato

Una solución de 24 g de p-(4-cloro-1-naftiloxi)acetofeno na en 250 ml de metanol que contenía 42 ml de ácido perclórico al 70% y 39,5 g de trihidrato de nitrato de talio se agitó a 0°C durante la noche luego de lo cual se agregaron 250 ml adicionales de metanol, y la agitación se continuó durante 3 hr a temperatura ambiente. La solución color castaño luego se filtró en 1000 ml de agua. La mezcla luego se extrajo con 3 x 150 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavaron con 2 x 150 ml de agua, 150 ml de NaHCO₃ saturado, 150 ml de NaCl saturado y se secó (MgSO₄). Evaporación del solvente proporcionó un líquido anaranjado que se filtró a través de 100 g de alúmina neutra con benceno y se concentró para proporcionar 21,85 g de un líquido anaranjado homogéneo. Se preparó una muestra analítica por destilación de ampolla a ampolla (196°C a 0,1 mm) para proporcionar un líquido amarillo claro.

EJEMPLO 94

Metil α -(p-ciclohexilfenoxi)- α -[p-(p-t-butilfenoxi)-fenil]acetato

De una manera similar a la del Ejemplo 16, se trataron 7,54 g de metil α -bromo- α -[p-(p-t-butilfenoxi)fenil]acetato con 4,4 g de p-ciclohexilfenol para proporcionar 7,44 g de producto como un vidrio amarillo pálido.

EJEMPLO 95

Metil α (m-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-t-butilfenoxi)fenil]acetato

De una manera similar a la del Ejemplo 16, se trataron 7,54 g de metil α -bromo- α -[p-(p-t-butilfenoxi)fenil]acetato con 3,75 g de m-t-butilfenol para proporcionar 7,4 g de producto como un vidrio amarillo pálido.

EJEMPLO 96

Metil α -(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)- α -[p-(p-t-butilfenoxi)fenil]acetato

5 De una manera similar a la del Ejemplo 16, se trataron 7,54 g de metil α -bromo- α -[p-(p-t-butilfenoxi)fenil]acetato con 4,05 g de m-trifluorometilfenol para proporcionar 8,07 g de producto como un vidrio amarillo pálido.

EJEMPLO 97

Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-t-butilfenoxi)fenil]acetato

10 A una solución de 3,21 g de p-clorofenol, 1,19 g de metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de potasio se agregaron 7,54 g de metil α -bromo- α -[p-(p-t-butilfenoxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla luego se vertió en 15 100 ml de agua y se extrajo con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 50 ml de NaOH, 2 x 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se secó (MgSO_4). Evaporación del solvente proporcionó un aceite ámbar. Cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (benceno) proporcionó 7,36 g de producto como 20 un vidrio amarillo pálido.

EJEMPLO 98

Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato

25 De una manera similar a la del Ejemplo 16, se hicieron reaccionar 7,62 g de metil α -bromo- α -[p-(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato con 3,21 g de p-clorofenol para proporcionar un gel que se cristalizó al triturarse con 50 ml de éter de petróleo (6,45 g). Recristalización en 50 ml de hexano proporcionó 5,8 g de un sólido blanco, p.f. 79°-82°C.

EJEMPLO 99

Metil α -(p-t-butilfenoxi)- α - \sqrt{p} -(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato

5 De una manera similar a la del Ejemplo 16, se hicieron reaccionar 7,62 g de metil α -bromo- α - \sqrt{p} -(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato con 3,75 g de p-t-butilfenol para proporcionar 6,6 g de producto como un aceite ámbar.

EJEMPLO 100

Metil α -(p-ciclohexilfenoxi)- α - \sqrt{p} -(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato

10 De una manera similar a la del Ejemplo 16, se hicieron reaccionar 7,62 g de metil α -bromo- α - \sqrt{p} -(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]-acetato con 4,4 g de p-ciclohexilfenol para proporcionar 6,5 g de producto como un aceite ámbar.

EJEMPLO 101

15 Metil α -(p-fluorofenoxi)- α - \sqrt{p} -(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato

20 A una solución de 2,8 g de p-fluorofenol, 1,19 g de metóxido de sodio, y 50 mg de ioduro de potasio en 40 ml de metanol se agregaron 7,62 g de metil α -bromo- α - \sqrt{p} -(α, α, α -trifluoro-m-toliloxi)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 50 ml de NaOH al 5%, 2 x 50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada y se secó ($MgSO_4$). Evaporación del solvente bajo presión reducida proporcionó un aceite ámbar que se cromatografió sobre 25 100 g de gel de sílice (benceno) para proporcionar 6,7 g de un aceite ámbar que se solidificó al triturarse con éter de petróleo, p.f. 70°-72,5°C.

EJEMPLO 102

Metil α -(p-clorofenoxi)- α -[p-(p-clorofeniltio)fenil]acetato

5 De una manera similar a la del Ejemplo 16, se hicieron reaccionar 7,43 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofeniltio)fenil] acetato con 3,21 g de p-clorofenol. Tratamiento con éter, cro- matografía y recristalización en 150 ml de hexano: cloroformo (15:1) proporcionó 5,2 g de un sólido blanco, p.f. 90,5 $^{\circ}$ -94,5 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 103

10 Metil α -(p-t-butilfenoxi)- α -[p-(p-clorofeniltio)-fenil]acetato

15 De una manera similar a la del Ejemplo 16 se hicieron reaccionar 7,43 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofeniltio)fenil] acetato con 3,75 g de p-t-butilfenol. Filtración de la mezcla de reacción cruda proporcionó 5,4 g de plaquetas blancas, que proporcionaron 4,8 g de cristales blancos, p.f. 106,5 $^{\circ}$ -108,5 $^{\circ}$ C al recristalizarse en 100 ml de 80:20 hexano:cloroformo.

EJEMPLO 104

Metil α -(p-ciclohexilfenoxi)- α -[p-(p-clorofeniltio)-fenil]ace-
tato

20 De una manera similar a la del Ejemplo 16, se hicieron reaccionar 7,43 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofeniltio)fenil] acetato con 4,4 g de 4-ciclohexilfenol. Filtración de la mez- cla de reacción cruda proporcionó 7,12 g de plaquetas blancas que proporcionaron 5,5 g de cristales blancos, p.f. 122,5 $^{\circ}$ - 25 124,5 $^{\circ}$ C al recristalizarse en 100 ml de metanol-cloroformo (4:1).

EJEMPLO 105

Metil α -(p-fluorofenoxi)- α -[p-(p-clorofeniltio)-fenil]acetato

A una solución de 2,8 g de p-fluorofenol, 1,19 g de

metóxido de sodio y 50 mg de ioduro de ptasio en 40 ml de metanol se agregaron 7,43 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofeniltio)fenil]acetato en 10 ml de benceno. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con 2 x 75 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 50 ml de NaOH al 5%, 50 ml de agua, salmuera saturada, y se secó ($MgSO_4$). Evaporación del solvente a presión reducida proporcionó un aceite ámbar, que se cromatografió sobre 100 g de gel de sílice (benceno). Concentración del levigante proporcionó un aceite ámbar que se cristalizó al triturarse con 100 ml de éter de petróleo, p.f. 84,5 \circ -86,5 \circ C (Peso 6,05 g). Recristalización en 50 ml de hexano proporcionó 5,3 g de un sólido blanco, p.f. 84,5 \circ -87 \circ C.

EJEMPLO 106

Metil [p-(1-metilciclohexil)fenoxi] [p-clorofenoxi]fenil]acetato

De una manera similar a la del Ejemplo 16, se hicieron reaccionar 7,11 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato con 4,75 g de p-(1-metilciclohexil)fenil. Filtración de la mezcla de reacción cruda proporcionó un sólido blanco que se recristalizó en metanol para proporcionar 6,3 g de producto, p. f. 111 \circ -112,5 \circ C.

EJEMPLO 107

Metil (α,α,α -trifluoro-p-toliloxi) [p-(p-clorofeniltio)fenil]acetato

De una manera similar a la del Ejemplo 16, se trataron 7,54 g de metil α -bromo- α -[p-(p-clorofeniltio)fenil]acetato con 4,05 g de p-trifluorometilfenol. La mezcla de reacción se trató para proporcionar un aceite amarillo que se trituró con éter de petróleo para proporcionar el producto como un sólido blanco (6,12 g), p.f. 75 \circ -81,5 \circ C. Recristalización en hexano proporcio

nó plaquetas blancas, p.f. 80-81°C.

EJEMPLO 108

Metil (p-t-butilfenoxi) [p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato

5 A una solución de 3,6 g de p-t-butilfenol y 1,3 g de metóxido de sodio en 60 ml de metanol se agregaron 4,0 g de metil bromo [p-(p-cianofenoxi)fenil]acetato. La mezcla se sometió a reflujo durante 18 hr y se concentró hasta la mitad del volumen bajo vacío. Se agrega agua a la mezcla y la mezcla se extrae con éter. La capa de éter se seca (MgSO₄) y se concentra
10 bajo vacío para proporcionar una goma. Cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo al 25% (30-60°C)-diclorometano proporciona 3,2 g de producto, p.f. 106-108°C. Recristalización en acetona: hexano proporciona 2,5 g de cristales blancos, p.f. 122-124°C.

EJEMPLO 109

Metil (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenilsulfinil)fenil]acetato

15 A una solución de 1,8 g de metil α-(p-clorofenoxi)-α-[p-(p-clorofeniltio)fenil]acetato en 10 ml de diclorometano se agregan gota a gota una solución de 0,891 g de ácido m-cloroperbenzoico al 83% en 10 ml de diclorometano. La mezcla se enfría
20 durante la noche, y se filtra y el filtrado se lava con solución de sulfito de sodio al 10%, solución de bicarbonato de sodio saturada y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se
25 cristaliza en diclorometano:hexano para proporcionar 1,65 g de producto como cristales blancos, p.f. 134-144°C. Recristalización en metanol proporciona cristales blancos, p.f. 138-148°C.

EJEMPLO 110

2-acetamidoetil éster de ácido (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acético

30

Una mezcla de 3,89 g de ácido (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acético y 10 ml de tionil cloruro se calienta en un baño de vapor hasta que se disuelve el solvente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 20 hr y el solvente se elimina bajo vacío. Al residuo se agrega diclorometano (dos veces) y el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar el producto como cristales. El producto precedente se suspende en 5 ml de tetrahidrofurano seco frío y se agregan 3 ml de N-2-hidroxietil-acetamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17 hr y el solvente se elimina bajo vacío a 35°-45°C. Luego de reposar a temperatura ambiente durante 6 días el residuo se disuelve en diclorometano, se lava con agua y se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como levigante. El producto se leviga con diclorometano:metanol (9:1) para proporcionar una goma que se cristaliza al reposar. Trituración con hexano y adición de benceno y etanol proporciona 1,95 g de producto como cristales blancos, p.f. 110-113°C. Los cristales se calientan con 75 ml de metilciclohexano mientras se agrega etanol hasta que ocurre una solución. La solución se enfría y se filtra para proporcionar cristales blancos, p.f. 114-116°C.

EJEMPLO 111

2-hidroxipropil (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

El compuesto precedente se prepara cuando se hace reaccionar 2,3-dihidroxi propano con (p-clorofenoxi) /p-(p-clorofenoxi)fenil/acetil cloruro preparado como en el Ejemplo 110.

EJEMPLO 112

3-hidroxipropil (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

El compuesto precedente se prepara cuando se hace reaccionar 1,3-dihidroxi propano con (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetil cloruro de la manera descrita en el Ejemplo

110.

EJEMPLO 113

Acido (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acético

5 A una solución de 10 g de KOH en 80 ml de metanol al 50% se agregan 30,2 g de metil (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 hr, se enfrió, y se vertió en 100 ml de agua. La solución re-
sultante se extrajo con 2 x 100 ml de éter. La capa acuosa se
10 acidificó hasta pH 2 con HCl, concentrado, provocando la separación de un aceite. La mezcla resultante se extrajo con 2 x 100 ml de éter. Los extractos se lavaron con agua, salmuera y se secaron (MgSO₄). Evaporación del solvente proporcionó un aceite que se trituró con éter de petróleo para proporcionar 27,5 g de un sólido blanco. Recristalización en hexano:cloroformo
15 proporcionó placas blancas, p.f. 141-142°C.

EJEMPLO 114

(p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato de sodio

20 A una solución de 250 g de etanol absoluto en 3 lt de benceno se agregan 1,5 g de sodio. Cuando se completó la solución, la solución se sometió a reflujo sobre 454 g de tamices moleculares 3A durante 36 hr. A la solución se agregan 146 g de metil (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato. Los tamices viejos se reabactecieron, y la mezcla se calentó a re-
flujo durante 2 días, durante cuyo tiempo se separó un sólido
25 blanco. Los tamices nuevamente se combinaron, y el reflujo se mantuvo durante otro día. El sólido se eliminó por filtración, para proporcionar 21,5 g de sal sódica que se caracterizó disolviendo en agua y acidificando para proporcionar el ácido, p.f. 140-142°C.

EJEMPLO 115

Etil (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

El filtrado del ejemplo anterior se concentró hasta un aceite color castaño que se filtró a través de 400 g de gel de sílice con benceno levigante para proporcionar un aceite incoloro que al triturarse con hexano frío proporcionó 112,5 g de cristales blancos, p.f. 52,5-54°C.

EJEMPLO 116

(2,3-dihidroxi)propil p-clorofenoxi [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

Una mezcla de 8,22 g de (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato de sodio, 3,3 g de 1-cloro-2,3-propanodiol y 3,3 g de ioduro de potasio en 100 ml de N,N-dimetilacetamida se calentó bajo argón a 130-135°C durante 7 hr durante cuyo tiempo la solución ámbar se clarificó y se separó un sólido blanco esponjoso. La mezcla se enfrió y se agregó a 1 lt de agua, provocando la separación de un aceite. La mezcla se extrajo con 3 x 200 ml de éter. Los extractos combinados se lavaron con 100 ml de NaOH al 5%, 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada y se secó. El solvente se evaporó y el aceite resultante se colocó en una columna que contenía 100 g de sílice. Luego de varias pasadas con cloroformo para eliminar material menos polar el producto purificado se levigó con éter para proporcionar 5,4 g de un aceite opaco que se disolvió en metanol y se filtró a través de una almohadilla de Celite para proporcionar un aceite incoloro.

EJEMPLO 117

2,3-epoxipropil (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato

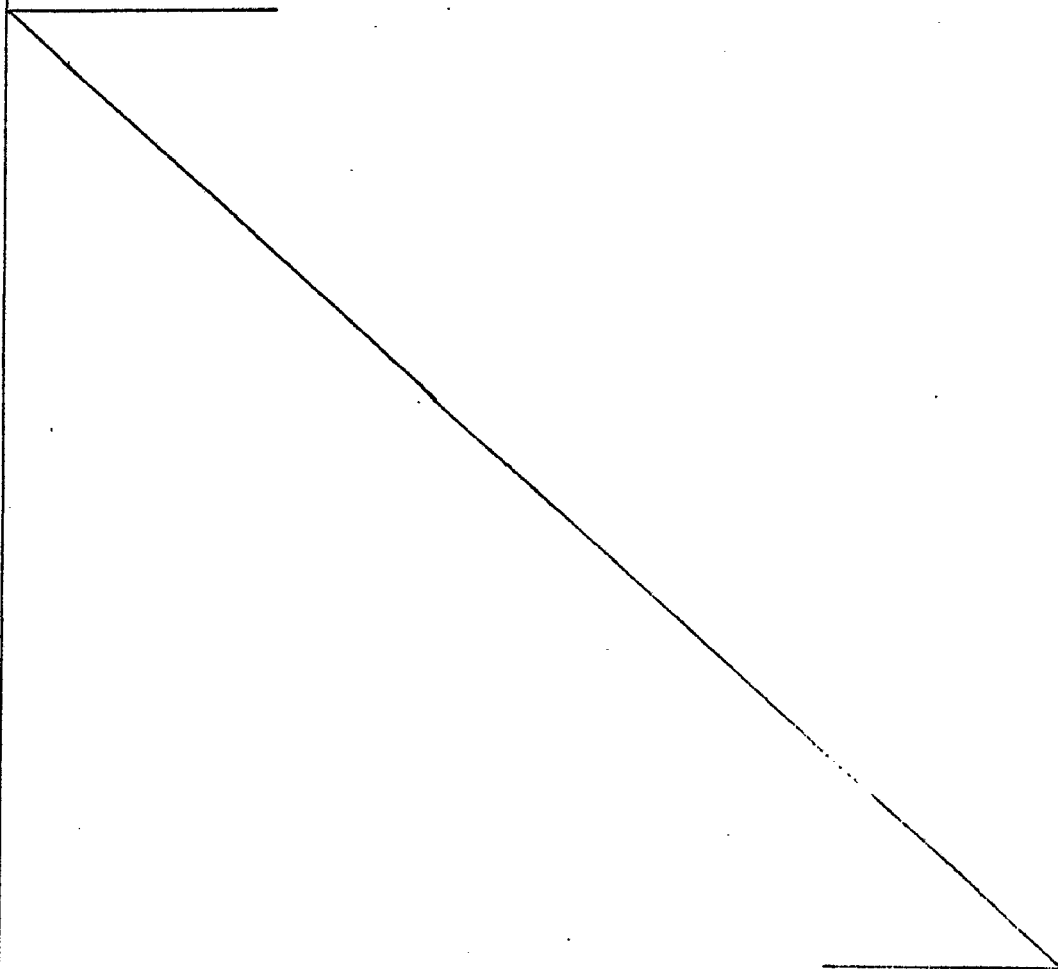
El compuesto precedente se prepara cuando se hace reaccionar 1-cloro-2,3-epoxipropano con (p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato de la manera descrita en el Ejemplo 116.

EJEMPLO 118

(p-clorofenoxi) [p-(p-clorofenoxi)fenil]acetato de cobre (II)

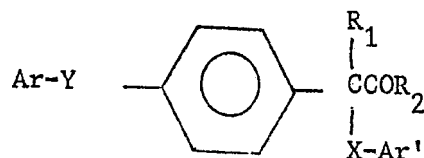
5 A una solución de 4,11 g de (p-clorofenoxi) [p-(p-cloro
fenoxi)fenil]acetato de sodio se agregó 1,25 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Se
formó inmediatamente un sólido verde pálido que se filtro y se
lavó con agua, etanol, y luego con éter (4 g).

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así
como la manera de realizarse la practica debe hacerse constar que
las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de mo
dificación de detalle en cuanto no alteren su principio fundamen
tal.

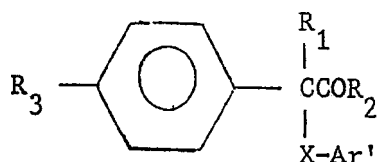


REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos hipolipemicos, de fórmula:



5 en donde X es oxígeno o azufre; Y es oxígeno, azufre o sulfini-
 lo; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxicarbonilo
 inferior o dialquiloxifosfinilo inferior; R₂ es hidróxi alcoxi
 inferior, 2,3-dihidroxi propoxi, 3-hidroxi propoxi, 2-hidroxi pro-
 10 poxi, 2-acetamidoetoxi ó 2,3-epoxi propoxi; Ar es un grupo ari-
 lo tal como fenilo, naftilo, 4-cloro-1-naftilo, o fenilo subs-
 tituido en donde los substituyentes de fenilo son ciano, halóge-
 no, triahalometilo, nitro, amino, alquilo inferior, alquilsulfo-
 nilo inferior, alquilamino inferior, o dialquilamino inferior;
 Ar' es un grupo arilo tal como fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahi-
 15 dro-1-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 5-cloro-8-quinolilo, 2-oxo-1-
 benzopirán-7-ilo, 4-indanilo, 5-indanilo, 7-halo-4-indanilo o
 fenilo substituido en donde los substituyentes son halógeno, tri-
 halometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcanoilami-
 20 no inferior, fenilo, fenoxi, halofenoxi, benciloxi, cicloalqui-
 lo tal como ciclohexilo, ciclopentilo, o adamantilo; y cuando R₂
 es OH, las sales de ácido carboxílico de metales o bases orgáni-
 cas del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar
 un compuesto de la fórmula:



en donde R_1 , R_2 , X y Ar' son como se han definido anteriormente aquí y R_3 es halógeno con un compuesto de fórmula:



5 en donde Ar e Y son como se han definido anteriormente y M es un metal del grupo I ó II de la tabla periódica y recuperar dicho producto.

2.- Procedimiento para preparar compuestos hipolipémicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 65 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 de Julio de 1977

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. DE CORTES ABENY Y CAJAL
E. S. Fundada en 1912

