



ESPAÑA

457.882

(19) ES	(11) NUMERO (21) 457.882	(10) A1
(23)	FECHA DE PRESENTACION 15-4-77	

457882

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
15777	15-4-76	Inglaterra

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

(52) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS
N-FENIL-FENOXI-PROPIONICOS

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
50 Avenue des Champs Elysées 75008 PARIS (Francia)

(72) INVENTOR (ES)
Bernard Majoie, de nacionalidad francesa.

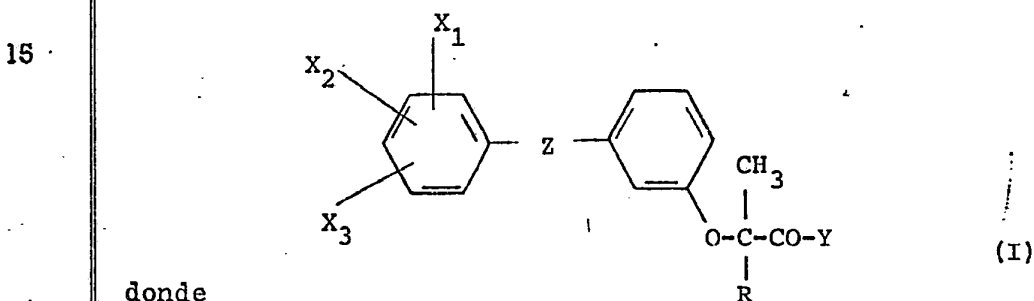
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere, como productos industriales
nuevos, a los compuestos de fórmula I, dada a continuación,
que son derivados de ácidos fenoxi-propiónicos, sustituidos
5 en posición meta con un resto "fenil(eventualmente susti-
tuído)-Z" (donde Z se define más adelante). Se refiere igual-
mente al procedimiento de preparación de los compuestos de
fórmula I y a su aplicación en terapéutica como agentes hipo-
lipidémicos, hipocolesterolémicos, hipotrigliceridéticos o
en agricultura como herbicidas selectivos.

10 Los nuevos compuestos de la invención están seleccio-
nados entre el grupo formado por:

a) los derivados de ácidos fenoxi-propiónicos m-susti-
tuídos de fórmula general:



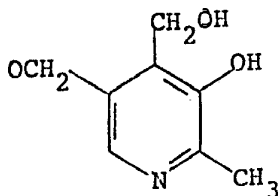
donde

- 20 X_1 , X_2 y X_3 , iguales o diferentes, representan cada uno
de ellos H, F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o
alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- 25 Z representa un grupo $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$,
 $-\text{COCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$,
 $-\text{SO}_2-$ o $-\text{NH}-$;
- R representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ e
- 30 Y representa OH, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (cuyo resto hi-
drocarbonado es de cadena lineal o ramificada), un
grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, un grupo alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$.

1

un grupo 2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-piridilmetilenoxi o un grupo 5-(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil)metilenoxi de fórmula:

5



10

un grupo NZ_1Z_2 , $NH(CH_2)_mNZ_1Z_2$, $O(CH_2)_mNZ_1Z_2$ y $O(CH_2)_mCONZ_1Z_2$ (donde m es 2, 3 ó 4; Z_1 y Z_2 , iguales o diferentes, representan cada uno de ellos H, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo CH_2CH_2OH y Z_1 y Z_2 juntos pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 eslabones que puede contener un segundo heteroátomo y puede estar sustituido), con la condición suplementaria de que, cuando $X_1 = X_2 = X_3 = H$, si $Z = O$ y $R = H$ o CH_3 , Y es diferente de OH y OC_2H_5 y si $Z = CH_2O$ y $R = H$, Y es diferente de OH, OCH_3 y OC_2H_5 y

15

20

b) sus sales de adición de ácidos cuando Y contiene un grupo básico.

25

Entre los grupos alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 incluidos en las definiciones de X_1 , X_2 y X_3 , los grupos preferidos son metilo y metoxi.

30

Cuando R representa un grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo preferido es el grupo metilo.

Entre los grupos alcoxi C_1-C_{12} incluidos en las definiciones de Y, podemos mencionar principalmente los grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, t-butiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 1-cetiloxi y 1-dodeciloxi, siendo los grupos

1 alcoxi preferidos OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

5 Por grupos NZ_1Z_2 N-heterocíclicos de 5 a 7 eslabones, que pueden contener un segundo heteroátomo y pueden estar sustituidos, se entienden principalmente los grupos pirroli-

10 para $\text{Y} = \text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NZ}_1\text{Z}_2$ son los grupos β -dimetilaminoetilamino y β -dietilaminoetilamino; los grupos preferidos para $\text{Y} = \text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NZ}_1\text{Z}_2$ son los grupos β -hexameteniminoetoxi, β -morfolinoetoxi, β -piperidinoetoxi, β -dimetilaminoetoxi y β -dietilaminoetoxi.

15 Entre las sales de adición de ácidos convenientes, podemos citar las sales de adición obtenidas por reacción de la base con ácidos minerales y orgánicos, principalmente los ácidos clorhídrico, oxálico, fumárico y maléico.

20 La síntesis de los compuestos de fórmula I es ilustrada por los mecanismos de reacción del diagrama I dado a continuación y donde R_1 representa el grupo:

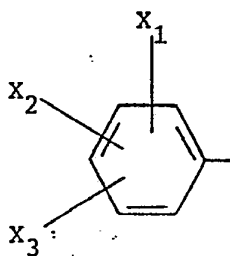
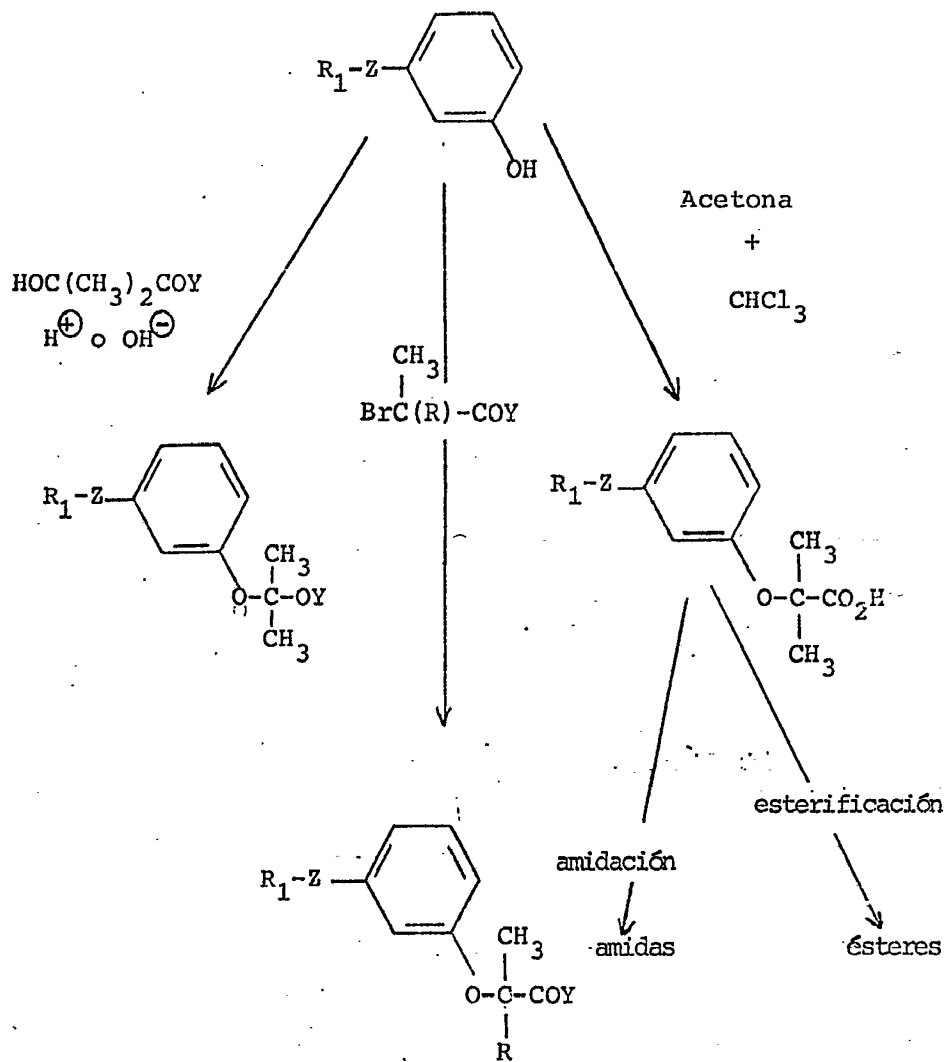


DIAGRAMA I

1
5
10
15
20
25
30



El esquema de síntesis descrito en el diagrama I se aplica directamente al fenol sustituido en posición meta con el grupo $\text{R}_1\text{-Z}$ si Z es $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ y $-\text{NH}-$. Cuando Z es $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, se procede según dos varian-

1

tes:

5

(i) se bloquea la función OH de Z antes de hacer reaccionar uno de los tres reactivos $\{ \text{HOC}(\text{CH}_3)_2\text{COY}, \text{BrC}(\text{R})\text{COY}$ o una mezcla de acetona + cloroformo $\}$ y después se regenera dicha función OH o

10

(ii) se hace reaccionar el fenol m-sustituído de partida donde Z representa $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{O}-$ y, respectivamente, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$, con uno de los tres reactivos y después el producto resultante se somete a reducción, principalmente mediante KBH_4 , para obtener el compuesto de fórmula I donde Z representa $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$ y, respectivamente, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$.

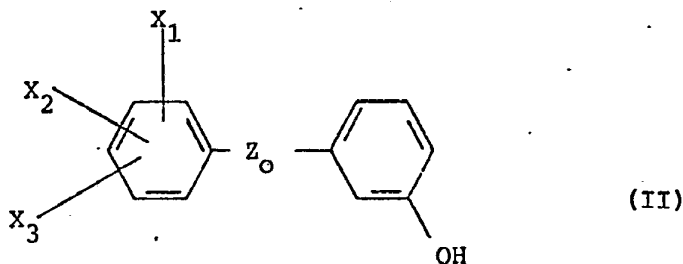
15

Si es necesario, quede bien entendido que es posible, aplicando los mecanismos de reacción del diagrama I, transformar un ácido de fórmula I ($\text{Y} = \text{OH}$) en el éster o la amida correspondiente, haciendo reaccionar un haluro de dicho ácido (principalmente el cloruro) con un alcohol o una amina. Además, si es necesario, es igualmente posible transformar un éster de alquilo inferior de fórmula I ($\text{Y} = \text{OCH}_3$ y OC_2H_5 principalmente) en el ácido correspondiente por hidrólisis o en el éster y la amida correspondientes por transesterificación y, respectivamente, transamidación.

20

25

El procedimiento preconizado de la invención se caracteriza por hacer reaccionar un m-fenol de fórmula:

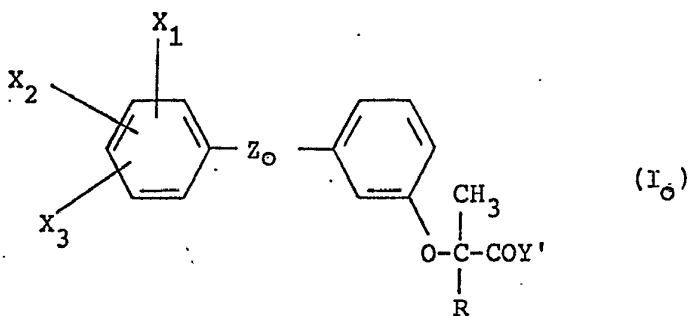


30

1 (donde X_1 , X_2 y X_3 son los definidos anteriormente y Z_0 re-
presenta un grupo $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-COCH_2-$,
5 $-CH_2CO-$, $-OCH_2CO-$, $-COCH_2O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ y $-SO_2-$, con un
reactivo seleccionado entre el grupo formado por $HOC(CH_3)_2COY$,
6 $BrC(R)COY$ (donde Y es el definido anteriormente) y una mez-
cla de acetona-cloroforno, siendo transformado, dado el caso
el producto de fórmula I (donde $R = CH_3$ e $Y = OH$) obtenido
por reacción con la mezcla de acetona-cloroforno en compues-
to I (donde Y es diferente de OH) por esterificación y ami-
10 dación; y por someter, si es necesario, el compuesto de fór-
mula I (donde Z es $-COCH_2-$, $-CH_2CO-$, $-OCH_2CO-$ y $-COCH_2O-$
respectivamente) así obtenido a una reacción de reducción,
principalmente mediante KBH_4 , para obtener un compuesto de
15 fórmula I (donde Z es $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-OCH_2CH(OH)-$
y $-CH(OH)CH_2O-$) respectivamente .

Una de las formas preferidas de puesta en práctica de
este procedimiento consiste en: (i) preparar un compuesto de
fórmula:

20



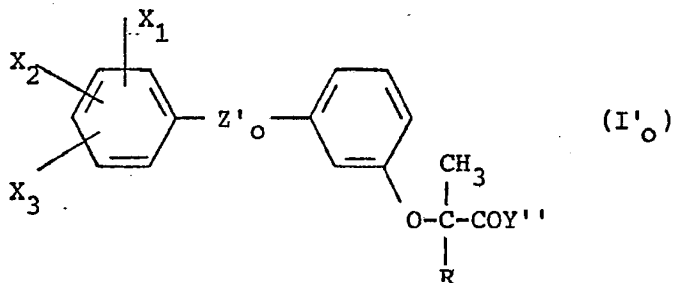
25

(donde X_1 , X_2 , X_3 , R y Z_0 son los definidos anteriormente e
Y' representa OH, OCH_3 y OC_2H_5), (ii) dado el caso, transfor-
mar el compuesto I_0 , donde Z_0 contiene un grupo carbonilo
e Y' es OCH_3 u OC_2H_5 , en el compuesto:

30

1

2



5

{donde X_1 , X_2 , X_3 y R son los definidos anteriormente, Y'' es OCH_3 u OC_2H_5 y Z'_0 es $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-OCH_2CH(OH)-$, o $-CH(OH)CH_2O-$ } y (iii) dado el caso, transformar por una de las técnicas dadas más adelante, los grupos Y' e Y'' de I_0 y I'_0 en un grupo Y .

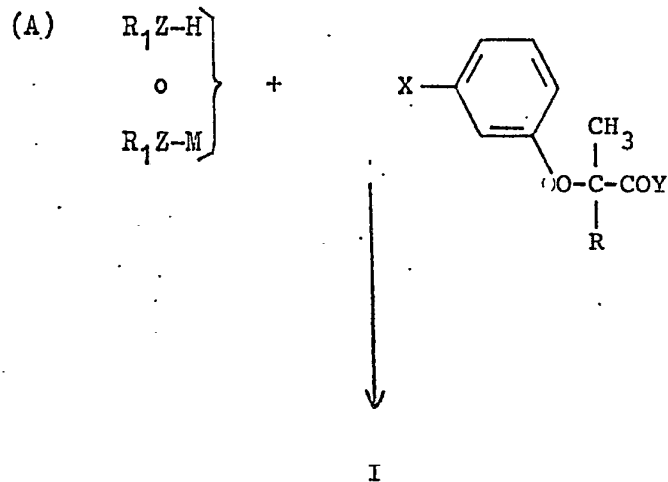
10

Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados por un método conocido mediante aplicación de los principios de reacción ya clásicos.

15

Bien entendido, es igualmente posible preparar los compuestos de fórmula I según mecanismos de reacción equivalentes a los del diagrama I. Por ejemplo, cuando Z es $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2CO-$, $-COCH_2O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ y $-NH-$, se puede utilizar una de las dos reacciones siguientes:

20



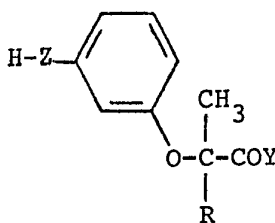
25

30

1

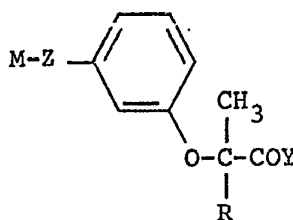
(B)

5



I

10



15

(donde R, R₁ e Y son los definidos anteriormente, X representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o Br y M representa un átomo metálico, principalmente Na).

20

Asimismo, los compuestos de fórmula I, donde Z es CH=CH, pueden ser preparados por el método de Wittig {véase Merck Index (1968), 8ª edición, págs. 1226 y 1227}. Los compuestos de fórmula I donde Z es CH₂CH₂ pueden prepararse a partir de los derivados etilénicos (CH=CH) correspondientes.

25

En la Tabla I dada a continuación se han consignado, de forma no limitativa, un cierto número de compuestos de fórmula I que se han obtenido según el procedimiento de la invención.

30

Los compuestos de fórmula I de la invención pueden ser utilizados en terapéutica y en agricultura. En terapéutica, son útiles como agentes hipolipidémicos, hipocolesterolémicos e hipotrigliceridémicos, en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y de las enfermedades arteriales, principalmente las asociadas a la patología del siste-

1 ma cardiovascular.

5 Con este objeto, se preconiza en esta invención una composición terapéutica caracterizada por contener, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales de adición de ácidos no tóxicos.

10 Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados al hombre, principalmente por vía oral, por vía inyectable o por implantación. La forma preferida de administración para los ésteres y las amidas es la vía oral. Los ácidos son preferiblemente administrados por vía inyectable en forma de sal metálica (principalmente Na, K, Mg, Zn y Al).

15 En la Tabla II dada a continuación, se ha resumido una parte de los ensayos farmacológicos realizados en la rata normal, siendo administrados los productos a ensayar por vía oral a la dosis de 50 mg/kg para los ácidos ($Y = OH$) y de 100 mg/kg para los ésteres y las amidas ($Y \neq OH$). El protocolo operatorio, que ha sido puesto en práctica para determinar las variaciones de las tasas de colesterol y de lípidos totales en la sangre, es el preconizado por R. Sornay y colaboradores, *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* (1976), 26, 885-889.

20 Además, en la Tabla III dada a continuación, se ha seleccionado un cierto número de casos clínicos dados a título indicativo, en modo alguno limitativo y relativos a una parte de las experimentaciones realizadas con el compuesto del Ejemplo 2.

25 Por otra parte, los compuestos de fórmula I son útiles en agricultura como agentes herbicidas selectivos principalmente frente a plantas adventicias.

30

1 Las propiedades herbicidas selectivas de los compues-
tos de fórmula I han sido apreciadas principalmente frente
a gramíneas adventicias. Con este fin, se han sembrado gra-
nos de plantas cultivadas (trigo y cebada) y gramíneas adven-
5 ticias (cola de zorra, avena loca) en macetas y se han cul-
tivado en un invernadero. Cuando las plantas tienen tres o
cuatro hojas, se riegan con soluciones o suspensiones acuo-
sas de los compuestos de fórmula I y de un producto compa-
rativo conocido, el ácido 2-(2,4-diclorofenoxi)propiónico,
10 siendo administrada cada sustancia en una proporción de
aplicación del orden de 0,80 a 1,20 kg/ha. Se observa que
los productos de la invención, después de varias semanas de
tratamiento (por ejemplo 4 semanas), no describen los cerea-
les pero destruyen las dos gramíneas adventicias utilizadas
15 para los ensayos, la cola de zorra y la avena loca.

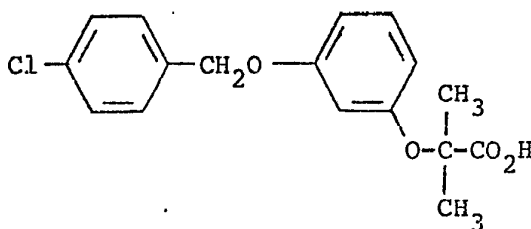
En agricultura, los compuestos de la invención deben
ser administrados en las formas habituales, especialmente en
polvo para suspensiones, en emulsión y/o en gránulos.

20 Otras ventajas y características de la invención serán
mejor comprendidas mediante la lectura de las preparaciones
siguientes, en modo alguno limitativas sino dadas a título
ilustrativo.

Preparación I

25 Síntesis del ácido 2{3-(4-clorobenciloxi)fenoxi}-2-metilpro-
piónico

(producto del Ejemplo 19)



30

1 nº de clave 667.

El producto de partida utilizado es el 3-(4-clorobenciloxi)fenol, preparado por condensación del cloruro de para-clorobencilo con la sal monopotásica del resorcinol.

5 En un matraz de 1 litro, se calienta a reflujo una mezcla de 23,5 g del fenol antes mencionado, 24 g de sosa y 250 cm³ de acetona; desde el momento en que se forma la sal, se suprime la fuente de calefacción y se agrega gota a gota una mezcla de 36 g de cloroformo en 50 cm³ de acetona; la adición debe ser regulada de manera que el reflujo se mantenga durante los 2/3 de esta adición; hacia el final se restituye la fuente de calor y se mantiene a reflujo durante 2 horas después de terminada la adición; a continuación, se evapora la acetona a vacío y el residuo oleoso se recoge en 300 cm³ de agua y esta fase acuosa básica se extrae con éter; se acidula la fase acuosa y el ácido que precipita se extrae de nuevo con éter; se procede a dos nuevas extracciones con éter y las fases etéreas reunidas se extraen con una solución saturada de bicarbonato sódico, la nueva fase acuosa obtenida se acidula de nuevo en presencia de éter, se extrae dos veces con éter y las fases etéreas reunidas se secan y decoloran con negro animal; después de evaporar el disolvente a vacío, el ácido obtenido cristaliza poco a poco.

25 p.f. 74°C. Peso = 26 g. Rendimiento = 81 %.

Preparación I bis

Otra síntesis del ácido 2-{3-(4-clorobenciloxi)fenoxi}-2-metilpropiónico

30 a) Obtención de 2-(3-hidroxifenoxi)-2-metilpropionato de isopropilo

1 En un matraz de 100 ml se calienta durante 3 horas a
3 reflujo una mezcla de 19 g de la sal monopotásica de resor-
cinol, 21 g de α -bromoisobutirato de isopropilo y 20 ml de
5 alcohol isopropílico; se deja enfriar, se hidroliza y se
extrae con éter; se seca, se decolora la fase etérea y se
concentra a vacío; se destila el aceite residual. P.e.
0,3 mm Hg = 137°C. Peso = 23,8 g.

b) Preparación del ácido 2-{3-(4-clorobenciloxi)fenoxi}-2-
metilpropiónico

10 En un matraz de 500 cm³ se calientan a 40°C 23,8 g del
producto anterior, 5,6 g de potasa y 100 ml de isopropanol;
a continuación se agrega gota a gota una solución de 19,3 g
de cloruro de para-clorobencilo y, una vez terminada esta
15 adición, se lleva durante 5 horas a reflujo; se deja en-
friar, se hidroliza y se extrae con éter; las fases etéreas
se lavan con sosa a una concentración de 20 g/l y después
con agua; se seca, se decolora y se concentra a vacío. Se
obtiene el 2-{3-(4-clorobenciloxi)fenoxi}-2-metilpropionato
20 de isopropilo en forma de un aceite que se saponifica por
ejemplo en potasa alcohólica; después de acidular y recrís-
talizar en una mezcla de éter di-isopropílico-hexano (1:1
en volumen), se obtiene el ácido deseado.

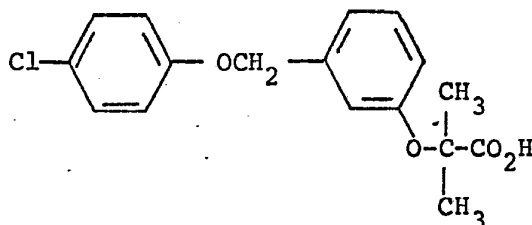
P.f. 74°C. Peso = 15 g.

Preparación II

25 Síntesis del ácido 2-{3-(4-clorofenoximetil)fenoxi}-2-metil-
propiónico

(producto del Ejemplo 1)

30



Nº de clave 666.

En un matraz de 250 cm³ se introducen 23,5 g de 3-(4-clorofenoximetil)fenol (obtenido por condensación de la sal sódica de para-clorofenol con el derivado α-bromado del metacresol), 120 cm³ de isopropanol, 32 g de α-bromoisobutirato de isopropilo y 21 g de carbonato potásico anhidro. La mezcla se calienta durante 12 horas a reflujo y después de enfriar se filtra el medio de reacción y el precipitado se lava sobre el filtro con éter. Se concentra el filtrado a vacío y se recoge en una mezcla de 500 cm³ de éter y 100 cm³ de agua; la fase acuosa se alcaliniza con sosa 2 N y se extrae dos veces con éter; las fases etéreas reunidas se lavan con agua hasta neutralidad, se secan y se decoloran con negro de humo; después de evaporar el disolvente a vacío, se obtiene un aceite que se saponifica directamente con potasa alcohólica. Después de acidular, precipita el ácido que se recristaliza en una mezcla de alcohol-agua (4:1 en volumen).

P.f. 139°C. Peso = 25 g.

Preparación II bis

Otra síntesis del ácido 2-{3-(4-clorofenoximetil)fenoxi}-2-metilpropiónico

a) Obtención de 2-(3-metilfenoxi)-2-metilpropionato de isopropilo

1

En un matraz de 1000 cm³ se introducen 54 g de meta-cresol, 120 g de sosa y 500 ml de acetona. Se calienta a reflujo durante media hora y, después de retirar la fuente de calor, se agrega una solución de 180 g de cloroformo y

5

100 cm³ de acetona; a continuación se lleva a reflujo durante 3 horas, se enfría y se filtra el cloruro sódico; se evapora la acetona y el residuo se recoge en agua y se acidula y extrae con éter.

10

La fase etérea se extrae a continuación con bicarbonato (solución saturada), se acidula la fase acuosa y se extrae con éter; las fases etéreas reunidas se secan, se decoloran con negro animal y se concentran a vacío; el ácido obtenido es un aceite (40 g) que se esterifica en 250 ml de benceno con 38 g de isopropanol y 4 g de ácido p-toluen sulfónico; se lleva a reflujo durante 16 horas (separando el

15

agua por destilación azeotrópica), se hidroliza, se extrae con éter, se concentra el disolvente a vacío y el residuo oleoso se destila para obtener el éster deseado.

P.e. 1 mm Hg = 100°C. Peso = 28 g.

20

b) Obtención de 2-(3-bromometilfenoxi)-2-metilpropionato de isopropilo

25

Los 28 g del compuesto anterior se disuelven en 150 cm³ de tetracloruro de carbono; se agregan 22,4 g de N-bromosuccinimida y 2,4 g de peróxido de benzoilo, se lleva durante 8 horas a reflujo y después se filtra la succinimida, se evapora el filtrado a vacío y el residuo oleoso se destila para obtener el derivado α -bromometílico esperado.

P.e. 1 mm Hg = 138°C. Peso = 33 g.

30

1 c) Preparación del ácido 2-{3-(4-clorofenoximetil)fenoxi} -
2-metilpropiónico

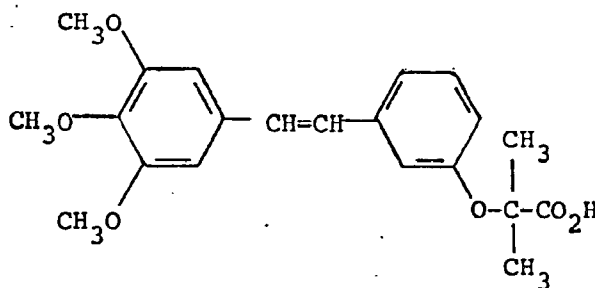
5 Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de
17 g del compuesto anterior, 120 cm³ de isopropanol, 6,8 g
de para-clorofenol y 2,93 g de potasa; se deja enfriar, se
evapora el alcohol a vacío y el residuo se recoge en agua
y éter; la fase etérea se lava con sosa y después con agua;
a continuación la fase etérea se seca y se decolora con negro
animal; concentrando a vacío se obtiene un aceite que
10 se saponifica directamente en potasa alcohólica; después de
acidular precipita el ácido que se recristaliza en una mezcla
de alcohol-agua (4:1 en volumen).

P.f. = 139°C. Peso = 12 g.

15 Preparación III

15 Síntesis del ácido 2-{3-(3,4,5-trimetoxi-estiril)fenoxi} -2-
metilpropiónico

(producto del Ejemplo 37)



25 Este ácido se obtiene a partir del 3-(3,4,5-trimetoxi-
estiril)fenol (preparado a su vez por condensación de Wittig
entre el derivado ilida del 3-(α -bromometil)fenol y el 3,4,5-
trimetóxibenzaldehído); a partir de 28,6 g de este estiril-
fenol y aplicando el método operatorio descrito en I para el
30 compuesto del Ejemplo 19, se obtienen 30 g del producto del
Ejemplo 37.

1

P.f. = 141°C. Rendimiento = 80 %.

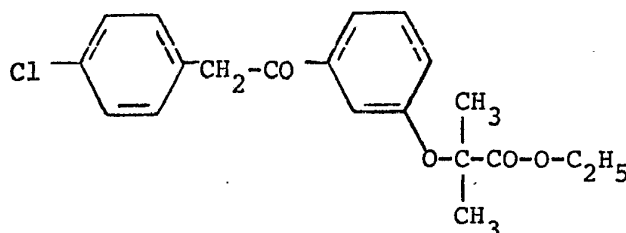
Preparación IV

Síntesis de 2-[3-(4-clorobencil-carbonil)fenoxil]-2-metil-
propionato de etilo

5

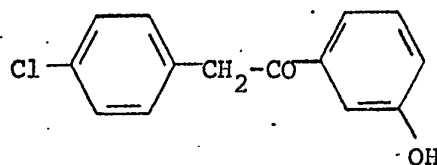
(Producto del Ejemplo 40)

10



Este éster se obtiene por condensación del α -bromo-
isobutirato de etilo con un fenol de fórmula:

15



20

La reacción se lleva a cabo en presencia de K_2CO_3 an-
hidro en alcohol etílico, según el método operatorio ante-
riormente descrito. Se obtiene el éster deseado con un ren-
dimiento del 78 % (p.f. 92°C). Saponificado en potasa alco-
hólica, conduce al ácido correspondiente (Ejemplo 39).

P.f. 160°C.

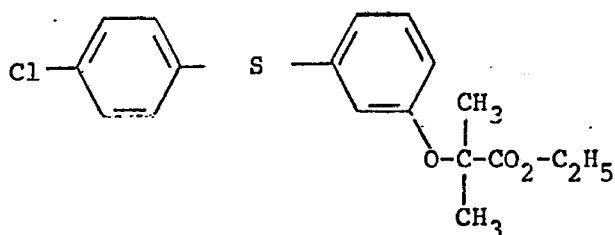
25

30

Preparación V

Síntesis de 2-{3-(4-clorofeniltio)fenoxi}-2-metilpropionato
de etilo

(Producto del Ejemplo 62)



10

Nº de clave: 700.

En un matraz de 250 cm³ se introducen 23,6 g de 3-(4-clorofeniltio)fenol, 5 g de ácido paratoluensulfónico y 15 g de α -hidroxi-isobutirato de etilo; se agregan 75 cm³ de dimetilformamida anhidra y se lleva durante 5 horas a reflujo; después de enfriar, el medio de reacción se vierte en agua y se extrae con éter. Las fases etéreas se lavan con sosa 2 N, se secan, se decoloran y se concentran a vacío; el aceite residual se destila.

15

20

P.e. 0,1 mm Hg = 180-184°C. Peso = 17 g.

Por saponificación de este éster en potasa alcohólica, se obtiene cuantitativamente el ácido del Ejemplo 61.

P.f. = 77°C.

25

30

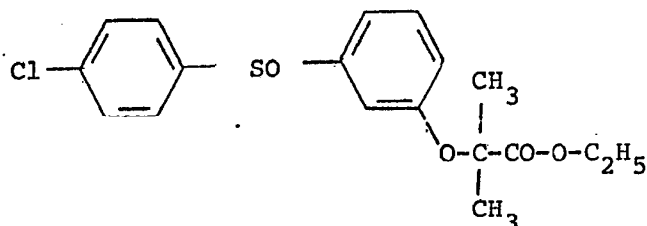
1

Preparación VI

Síntesis de 2-[3-(4-clorofenilsulfinil)fenoxil]-2-metilpropio-
nato de etilo

(Producto del Ejemplo 64)

5



10

Este éster se prepara fácilmente a partir del producto del Ejemplo 62 por oxidación con peryodato sódico en medio hidroalcohólico y a la temperatura ambiente; el éster deseado es un aceite cuyo índice de refracción es $n = 1,57$. Por saponificación en potasa alcohólica, este éster conduce al ácido correspondiente que es el producto del Ejemplo 62.

15

P.f. 81°C.

Preparación VII

Síntesis de 2-[3-(4-clorofenilsulfonil)fenoxil]-2-metilpropio-
nato de etilo

20

(Producto del Ejemplo 66)

Este éster se prepara igualmente a partir del éster del Ejemplo 62; esta vez se procede a una oxidación más intensa con agua oxigenada en ácido acético; el éster deseado se obtiene con un rendimiento del 87 % (p.f. = 70°C). Por saponificación en potasa alcohólica, este éster conduce al ácido del Ejemplo 65, p.f. 64-100°C; en efecto, este ácido comienza a fundir a 64°C y después solidifica y vuelve a fundir a 100°C.

25

30

Preparación VIII

Síntesis del ácido 2-[3-(4-fluoranilino)fenoxi]-2-metilpro-
piónico

(Producto del Ejemplo 75)

Este ácido se obtiene fácilmente a partir del 3-(4-fluoranilino)fenol (p.f. = 98°C) por aplicación de la reacción "acetona-cloroformo" descrita para la preparación del ácido del Ejemplo 19. En este caso se obtiene el producto del Ejemplo 75 con un rendimiento del 73 %, p.f. 105°C .

Por esterificación de este ácido en alcohol etílico en presencia de ácido sulfúrico, se obtiene el éster correspondiente que es el producto del Ejemplo 76, p.f. 64°C .

15

20

25

30

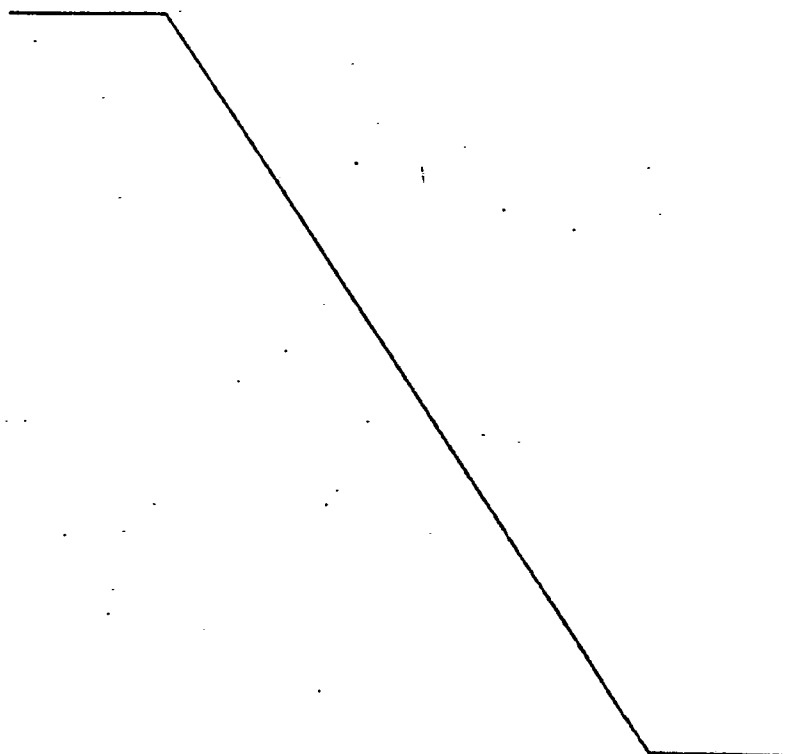
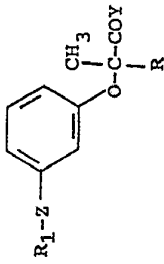


TABLA I



Ej.	R ₁	Z	R	Y
1	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OH
2	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
3	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅
4	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl
5	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₆ ·HCl
6	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl
7	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	H	OH
8	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂	H	OCH ₃
9	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OH
10	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
11	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₆ ·HCl
12	2,4-(Cl ₂)-C ₆ H ₃	OCH ₂	CH ₃	OH
13	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OCH ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅
14	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OCH ₂	H	OCH(CH ₃) ₂
15	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OCH ₂	H	OH
16	4-F-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OH
17	4-F-C ₆ H ₄	OCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
18	C ₆ H ₅	OCH ₂	CH ₃	OH
19	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ O	CH ₃	OH

1

5

10

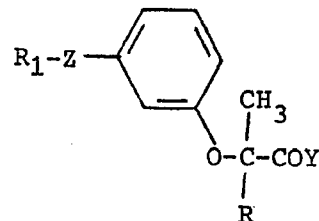
15

20

25

50

TABLE I



1

5

10

15

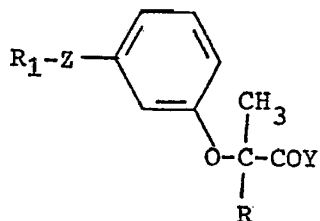
20

25

30

Ej.	R_1	Z
1	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
2	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
3	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
4	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
5	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
6	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
7	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
8	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂
9	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂
10	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂
11	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂
12	2,4-(Cl ₂)-C ₆ H ₃	OCH ₂
13	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OCH ₂
14	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OCH ₂
15	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OCH ₂
16	4-F-C ₆ H ₄	OCH ₂
17	4-F-C ₆ H ₄	OCH ₂
18	C ₆ H ₅	OCH ₂
19	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ O

TABLA I




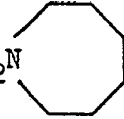

Z	R	Y
OCH_2	CH_3	OH
OCH_2	CH_3	$OCH(CH_3)_2$
OCH_2	CH_3	OC_2H_5
OCH_2	CH_3	$OCH_2CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl$
OCH_2	CH_3	OCH_2CH_2N  $\cdot HCl$
OCH_2	CH_3	$NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$
OCH_2	H	OH
OCH_2	H	OCH_3
OCH_2	CH_3	OH
OCH_2	CH_3	$OCH(CH_3)_2$
OCH_2	CH_3	OCH_2CH_2N  $\cdot HCl$
OCH_2	CH_3	OH
OCH_2	CH_3	OC_2H_5
OCH_2	H	$OCH(CH_3)_2$
OCH_2	H	OH
OCH_2	CH_3	OH
OCH_2	CH_3	$OCH(CH_3)_2$
OCH_2	CH_3	OH
CH_2O	CH_3	OH

TABLA I (continuación)

Ej.	R ₁	Z	R	Y
20	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ O	CH ₃	OH
21	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ O	CH ₃	OC ₂ H ₅
22	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ O	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
23	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ O	CH ₃	 ·HCl
24	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ O	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl
25	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ O	CH ₃	OH
26	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ O	CH ₃	OH
27	C ₆ H ₅	CH ₂ O	CH ₃	OH
28	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH
29	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅
30	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH
31	4-Cl-C ₆ H ₄	CH=CH	CH ₃	OH
32	4-Cl-C ₆ H ₄	CH=CH	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
33	4-Cl-C ₆ H ₄	CH=CH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl
34	4-Br-C ₆ H ₄	CH=CH	CH ₃	OH
35	4-Br-C ₆ H ₄	CH=CH	CH ₃	OC ₂ H ₅
36	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH=CH	CH ₃	OH
37	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	CH=CH	CH ₃	OH
38	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	CH=CH	H	OH
39	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CO	CH ₃	OH
40	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CO	CH ₃	OC ₂ H ₅
41	4-Cl-C ₆ H ₄	COCH ₂	CH ₃	OH
42	4-Cl-C ₆ H ₄	COCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
43	4-Cl-C ₆ H ₄	CHOHCH ₂	CH ₃	OH
44	4-Cl-C ₆ H ₄	CHOHCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I (continuación)

Ej.	R_1	Z	
20	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ O	
5	21	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ O
	22	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ O
	23	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ O
10	24	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ O
	25	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ O
	26	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ O
	27	C ₆ H ₅	CH ₂ O
	28	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂
15	29	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂
	30	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂
	31	4-Cl-C ₆ H ₄	CH=CH
	32	4-Cl-C ₆ H ₄	CH=CH
	33	4-Cl-C ₆ H ₄	CH=CH
	34	4-Br-C ₆ H ₄	CH=CH
	35	4-Br-C ₆ H ₄	CH=CH
20	36	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH=CH
	37	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	CH=CH
	38	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	CH=CH
	39	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CO
	40	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CO
	41	4-Cl-C ₆ H ₄	COCH ₂
25	42	4-Cl-C ₆ H ₄	COCH ₂
	43	4-Cl-C ₆ H ₄	CHOHCH ₂
	44	4-Cl-C ₆ H ₄	CHOHCH ₂
	30	4-Cl-C ₆ H ₄	CHOHCH ₂

TABLA I (continuación)

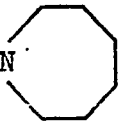
Z	R	Y
CH ₂ O	CH ₃	OH
CH ₂ O	CH ₃	OC ₂ H ₅
CH ₂ O	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
CH ₂ O	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N  .HCl
CH ₂ O	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ .HCl
CH ₂ O	CH ₃	OH
CH ₂ O	CH ₃	OH
CH ₂ O	CH ₃	OH
CH ₂ O	CH ₃	OH
CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH
CH ₂ CH ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅
CH ₂ CH ₂	CH ₃	OH
CH=CH	CH ₃	OH
CH=CH	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
CH=CH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ .HCl
CH=CH	CH ₃	OH
CH=CH	CH ₃	OC ₂ H ₅
CH=CH	CH ₃	OH
CH=CH	CH ₃	OH
CH=CH	H	OH
CH ₂ CO	CH ₃	OH
CH ₂ CO	CH ₃	OC ₂ H ₅
COCH ₂	CH ₃	OH
COCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
CHOHCH ₂	CH ₃	OH
CHOHCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂

TABLA I (cont: ración)

Ej.	R ₁	Z	R	Y
45	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CHOH	CH ₃	OH
46	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CHOH	CH ₃	OC ₂ H ₅
47	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂ CO	CH ₃	OC ₂ H ₅
48	4-Cl-C ₆ H ₄	COCH ₂ O	CH ₃	OC ₂ H ₅
49	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂ CHOH	CH ₃	OC ₂ H ₅
50	4-Cl-C ₆ H ₄	CHOCH ₂ O	CH ₃	OC ₂ H ₅
51	4-Cl-C ₆ H ₄	O	CH ₃	OH
52	4-Cl-C ₆ H ₄	O	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
53	4-Cl-C ₆ H ₄	O	H	OH
54	4-Cl-C ₆ H ₄	O	H	OC ₂ H ₅
55	4-F-C ₆ H ₄	O	CH ₃	OC ₂ H ₅
56	4-F-C ₆ H ₄	O	CH ₃	OH
57	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	O	CH ₃	OH
58	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	CH ₃	OH
59	4-Br-C ₆ H ₄	O	CH ₃	OH
60	4-Br-C ₆ H ₄	O	CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OH
61	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	O	CH ₃	OH
62	4-Cl-C ₆ H ₄	S	CH ₃	OH
63	4-Cl-C ₆ H ₄	S	CH ₃	OC ₂ H ₅
64	4-Cl-C ₆ H ₄	SO	CH ₃	OH
65	4-Cl-C ₆ H ₄	SO	CH ₃	OC ₂ H ₅
66	4-Cl-C ₆ H ₄	SO ₂	CH ₃	OH
67	4-Cl-C ₆ H ₄	SO ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅
68	C ₆ H ₅	S	CH ₃	OH
69	C ₆ H ₅	SO	CH ₃	OH
70	C ₆ H ₅	SO ₂	CH ₃	OH
71	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	S	CH ₃	OH

TABLA I (cont.)

1

5

10

15

20

25

30

<u>Ej.</u>	<u>R₁</u>	<u>Z</u>
45	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CHOH
46	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CHOH
47	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂ CO
48	4-Cl-C ₆ H ₄	COCH ₂ O
49	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂ CHOH
50	4-Cl-C ₆ H ₄	CHOHCH ₂ O
51	4-Cl-C ₆ H ₄	O
52	4-Cl-C ₆ H ₄	O
53	4-Cl-C ₆ H ₄	O
54	4-Cl-C ₆ H ₄	O
55	4-F-C ₆ H ₄	O
56	4-F-C ₆ H ₄	O
57	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	O
58	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	O
59	4-Br-C ₆ H ₄	O
60	4-Br-C ₆ H ₄	O
61	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	O
62	4-Cl-C ₆ H ₄	S
63	4-Cl-C ₆ H ₄	S
64	4-Cl-C ₆ H ₄	SO
65	4-Cl-C ₆ H ₄	SO
66	4-Cl-C ₆ H ₄	SO ₂
67	4-Cl-C ₆ H ₄	SO ₂
68	C ₆ H ₅	S
69	C ₆ H ₅	SO
70	C ₆ H ₅	SO ₂
71	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	S

TABLA I (cont: uación)

Z	R	Y
CH ₂ CHOH	CH ₃	OH
CH ₂ CHOH	CH ₃	OC ₂ H ₅
OCH ₂ CO	CH ₃	OC ₂ H ₅
COCH ₂ O	CH ₃	OC ₂ H ₅
OCH ₂ CHOH	CH ₃	OC ₂ H ₅
CHOHCH ₂ O	CH ₃	OC ₂ H ₅
O	CH ₃	OH
O	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
O	H	OH
O	H	OC ₂ H ₅
O	CH ₃	OC ₂ H ₅
O	CH ₃	OH
O	CH ₃	OH
O	CH ₃	OH
O	CH ₃	OH
O	CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OH
O	CH ₃	OH
S	CH ₃	OH
S	CH ₃	OC ₂ H ₅
SO	CH ₃	OH
SO	CH ₃	OC ₂ H ₅
SO ₂	CH ₃	OH
SO ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅
S	CH ₃	OH
SO	CH ₃	OH
SO ₂	CH ₃	OH
S	CH ₃	OH

TABLA I (continuación)

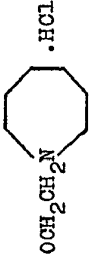
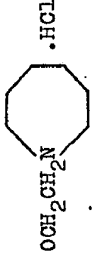
Ej.	R ₁	Z	R	Y
72	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	S	CH ₃	OH
73	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	S	CH ₃	OH
74	4-Cl-C ₆ H ₄	S	CH ₃	
75	4-Cl-C ₆ H ₄	SO	CH ₃	
76	4-F-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OH
77	4-F-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OC ₂ H ₅
78	4-Cl-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OH
79	4-Cl-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OC ₂ H ₅
80	4-Cl-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl
81	4-Cl-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OC(CH ₃) ₃
82	4-Br-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OC ₂ H ₅
83	4-Br-C ₆ H ₄	NH	CH ₃	OH

TABLA I (continuación)


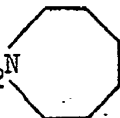
Z	R	Y
S	CH ₃	OH
S	CH ₃	OH
S	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N  .HCl
SO	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N  .HCl
NH	CH ₃	OH
NH	CH ₃	OC ₂ H ₅
NH	CH ₃	OH
NH	CH ₃	OC ₂ H ₅
NH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ .HCl
NH	CH ₃	OC(CH ₃) ₃
NH	CH ₃	OC ₂ H ₅
NH	CH ₃	OH

TABLA II

Variación

Ej.	Número de clave	P. f. o n. D	DI-50, I.P., mg/kg	Colesterol		Lípidos	
				vía oral (dosis mg/kg)	%	vía oral (dosis mg/kg)	%
1	666	p.f. 139°C	450	(50)	-39,3 %	(50)	-20,1 %
19	667	p.f. 74°C	320	(50)	-39,8 %	(50)	-27,4 %
20	692	p.f. 74°C	350	(50)	-34	(50)	-28
21	693	n = 1,523	>1600	(100)	-29	(100)	-30
31	698	p.f. 145°C	400	(50)	-22	(50)	-29
39	696	p.f. 160°C	480	(50)	-20	(50)	-19
40	697	p.f. 92°C	>1600	(100)	-18	(100)	-21
47	728	p.f. 48°C	>1600	(100)	-18	(100)	-20
48	727	n = 1,550	>1600	(100)	-15	(100)	-18
51	683	p.f. 67°C	190	(50)	-33	(50)	-30
53	706	p.f. 107°C	210	(50)	-30	(50)	-25
54	705	n = 1,557	1000	(100)	-25	(100)	-25
55	717	p.f. 48°C	1200	(100)	-22	(100)	-20
56	718	p.f. 74°C	180	(50)	-26	(50)	-29
62	700	p.f. 77°C	200	(50)	-18	(50)	-25
63	731	n = 1,553	1300	(100)	-20	(100)	-21
64	711	p.f. 88°C	600	(50)	-16	(50)	-11
2	666A	p.f. 54°C	>1600	(100)	-41	(100)	-35
65	715	n = 1,570	>1600	(100)	-18	(100)	-15
66	716	(a)	600	(50)	-28	(50)	-32
67	713	p.f. 70°C	>1600	(100)	-25	(100)	-30
76	720	p.f. 105°C	370	(50)	-27	(50)	-33
77	719	p.f. 64°C	1400	(100)	-27	(100)	-32

(a) Doble punto de fusión, p.f. 64°C y después 100°C

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II

	Ej.	Número de clave	P.f. o n ^D ₂₀	DL-50, ratón, I.P., mg/kg	Colesterol vía oral (dosis mg/kg)	
1	1	666	p.f. 139°C	450	(50)	-39,
	19	667	p.f. 74°C	320	(50)	-39,
	20	692	p.f. 74°C	350	(50)	-34
	21	693	n = 1,523	>1600	(100)	-29
10	31	698	p.f. 145°C	400	(50)	-22
	39	696	p.f. 160°C	480	(50)	-20.
	40	697	p.f. 92°C	>1600	(100)	-18
	47	728	p.f. 48°C	>1600	(100)	-18
	48	727	n = 1,550	>1600	(100)	-19
15	51	683	p.f. 67°C	190	(50)	-33
	53	706	p.f. 107°C	210	(50)	-30
	54	705	n = 1,557	1000	(100)	-25
	55	717	p.f. 48°C	1200	(100)	-22
	56	718	p.f. 74°C	180	(50)	-26
20	62	700	p.f. 77°C	200	(50)	-18
	63	731	n = 1,553	1300	(100)	-20
	64	711	p.f. 88°C	600	(50)	-16
	2	666A	p.f. 54°C	≥1600	(100)	-41
	65	715	n = 1,570	≥1600	(100)	-18
25	66	716	(a)	600	(50)	-28
	67	713	p.f. 70°C	≥1600	(100)	-25
	76	720	p.f. 105°C	370	(50)	-27
	77	719	p.f. 64°C	1400	(100)	-27

30

(a) Doble punto de fusión, p.f. 64°C y después 100°C

TABLA II

Variación

DL-50, tón, I.P., mg/kg	Colesterol		Lípidos	
	vía oral (dosis mg/kg)	%	vía oral (dosis mg/kg)	%
450	(50)	-39,3 %	(50)	-20,1 %
320	(50)	-39,8 %	(50)	-27,4 %
350	(50)	-34	(50)	-28
1600	(100)	-29	(100)	-30
400	(50)	-22	(50)	-29
480	(50)	-20	(50)	-19
1600	(100)	-18	(100)	-21
1600	(100)	-18	(100)	-20
1600	(100)	-19	(100)	-18
190	(50)	-33	(50)	-30
210	(50)	-30	(50)	-25
1000	(100)	-25	(100)	-25
1200	(100)	-22	(100)	-20
180	(50)	-26	(50)	-29
200	(50)	-18	(50)	-25
300	(100)	-20	(100)	-21
600	(50)	-16	(50)	-11
600	(100)	-41	(100)	-35
600	(100)	-18	(100)	-15
600	(50)	-28	(50)	-32
600	(100)	-25	(100)	-30
370	(50)	-27	(50)	-33
400	(100)	-27	(100)	-32

3 y después 100°C

TABLA III

Resultados

Nombre	Sexo	Edad	Peso	Hiperlipidemia	Resultados		Tolerancia
					Antes del tratamiento	Después del tratamiento*	
BLA	H	59	55	tipo IV	LT = 10,20 CT = 3 TG = 2,70	LT = 7,50 CT = 2,25 TG = 1,70	excelente
DAL	V	50	70	tipo IIa con xan- toma	LT = 10,30 CT = 3,50 TG = 1,50	LT = 7,50 CT = 2,35 TG = 1,50	excelente
BAR	V	69	64	tipo IIb	LT = 8,20 CT = 2,75 TG = 0,95	LT = 6,80 CT = 2,25 TG = 0,90	excelente
BER	V	63	64	tipo IIa con xantoma	LT = 12 CT = 4,75 TG = 1,15	LT = 11,25 CT = 3,70 TG = 1,15	excelente
HUE	V	48	66	tipo IIa con xantoma	LT = 8,68 CT = 2,95 TG = 1,27	LT = 6,92 CT = 2,57 TG = 1,20	excelente
GAL	V	28	74	tipo IIa	LT = 8,10 CT = 3,13 TG = 0,61	LT = 7,45 CT = 2,58 TG = 0,60	excelente
BOU	H	62	67	tipo IIb	LT = 8,79 CT = 3,26 TG = 1,97	LT = 6,25 CT = 2,46 TG = 0,94	excelente

* (después de 3 meses de tratamiento a 300 mg/día por vía oral)

LT: Lípidos totales; CT: Colesterol total; TG: Triglicéridos

TABLA III

						Resultado
	<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Peso</u>	<u>Hiperlipidemia</u>	<u>Antes del tratamiento</u> <u>D</u>
1						
5	BLA	H	59	55	tipo IV	LT = 10,20 CT = 3 TG = 2,70
10	DAL	V	50	70	tipo IIa con xan- toma	LT = 10,30 CT = 3,50 TG = 1,50
15	BAR	V	69	64	tipo IIb	LT = 8,20 CT = 2,75 TG = 0,95
20	BER	V	63	64	tipo IIa con xantoma	LT = 12 CT = 4,75 TG = 1,15
25	HUE	V	48	66	tipo IIa con xantoma	LT = 8,68 CT = 2,95 TG = 1,27
30	GAL	V	28	74	tipo IIa	LT = 8,10 CT = 3,13 TG = 0,61
	BOU	H	62	67	tipo IIb	LT = 8,79 CT = 3,26 TG = 1,97

* (después de 3 meses de tratamiento a 300 mg/día por vía oral)

LT: Lípidos totales; CT: Colesterol total; TG: Triglicéridos

TABLA III

Resultados

<u>Dislipidemia</u>	<u>Antes del tratamiento</u>	<u>Después del tratamiento^a</u>	<u>Tolerancia</u>
Dislipidemia tipo IV	LT = 10,20 CT = 3 TG = 2,70	LT = 7,50 CT = 2,25 TG = 1,70	excelente
Dislipidemia tipo IIa con xantoma	LT = 10,30 CT = 3,50 TG = 1,50	LT = 7,50 CT = 2,35 TG = 1,50	excelente
Dislipidemia tipo IIb	LT = 8,20 CT = 2,75 TG = 0,95	LT = 6,80 CT = 2,25 TG = 0,90	excelente
Dislipidemia tipo IIa con xantoma	LT = 12 CT = 4,75 TG = 1,15	LT = 11,25 CT = 3,70 TG = 1,15	excelente
Dislipidemia tipo IIa con xantoma	LT = 8,68 CT = 2,95 TG = 1,27	LT = 6,92 CT = 2,57 TG = 1,20	excelente
Dislipidemia tipo IIa	LT = 8,10 CT = 3,13 TG = 0,61	LT = 7,45 CT = 2,58 TG = 0,60	excelente
Dislipidemia tipo IIb	LT = 8,79 CT = 3,26 TG = 1,97	LT = 6,25 CT = 2,46 TG = 0,94	excelente

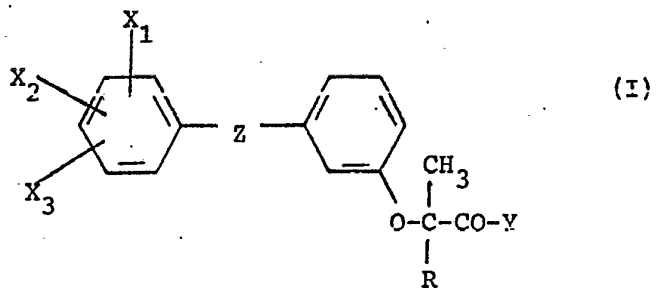
a 300 mg/día por vía oral)

total; TG: Triglicéridos

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de preparación de nuevos de-
rivados de ácidos m-fenil-fenoxi-propionicos de fórmula ge-
neral.



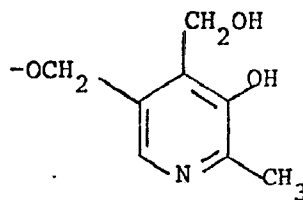
donde

15 X_1 , X_2 y X_3 , iguales o diferentes, representan cada uno
de ellos H, F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ó
alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

Z representa un grupo $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{COCH}_2\text{O}-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$,
 $-\text{NH}-$ u $-\text{OCH}_2\text{CO}-$

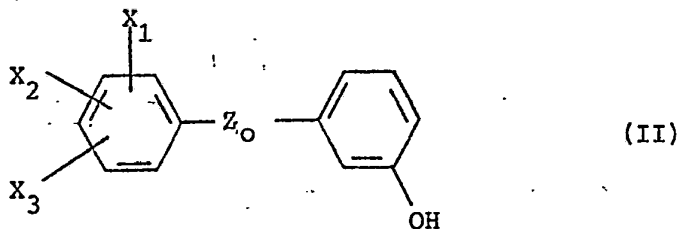
20 R representa H, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ e

Y representa OH, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (cuyo resto
hidrocarbonado es de cadena lineal o ramificada), un
grupo cicloalquiloxi $\text{C}_3\text{-C}_8$, un grupo alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$,
un grupo 2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-piridil-
metilenoxi, un grupo 5-(2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-
25 metil-piridil)metilenoxi de fórmula:



1 un grupo NZ_1Z_2 , $NH(CH_2)_mNZ_1Z_2$, $O(CH_2)_mNZ_1Z_2$ y
 3 $O(CH_2)_mCONZ_1Z_2$ (donde m es 2, 3 ó 4 y Z_1 y Z_2 , igua-
 les o diferentes, representan cada uno de ellos H,
 un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo CH_2CH_2OH y Z_1 y Z_2
 5 unidos pueden formar con el átomo de nitrógeno al que
 están enlazados un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 es-
 labones que puede contener un segundo heteroátomo y
 puede estar sustituido), con la condición suplementa-
 ria de que, cuando $X_1 = X_2 = X_3 = H$,
 10 - si $Z = O$ y $R = H$ o CH_3 , Y es diferente de OH y de
 OC_2H_5 y
 - si $Z = CH_2O$ y $R = H$, Y es diferente de OH, OCH_3 y
 OC_2H_5 y

15 sus sales de adición de ácidos cuando Y contiene un grupo
 básico; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccio-
 nar un m-fenol de fórmula:



25 (donde X_1 , X_2 y X_3 son los definidos anteriormente y Z_0 re-
 presenta un grupo $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-COCH_2-$,
 $-CH_2CO-$, $-OCH_2CO-$, $-COCH_2O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ y $-SO_2-$) con
 un reactivo seleccionado entre el grupo formado por
 $HOC(CH_3)_2COY$, $BrC(CH_3)(R)COY$ (donde Y es el definido anterior-
 mente) y una mezcla de acetona-cloroformo, siendo transfor-
 mado el producto de fórmula (I) (donde $R = CH_3$ e $Y = OH$),
 30 obtenido por reacción con la mezcla de acetona-cloroformo,
 dado el caso, en un compuesto I (donde Y es diferente de OH)

1 por esterificación y amidación y porque, si es necesario,
el compuesto de fórmula (I) (donde Z es $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$,
5 $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ y $-\text{COCH}_2\text{O}-$ respectivamente) así obtenido se somete a
una reacción de reducción principalmente mediante KBH_4 para ob-
tener un compuesto de fórmula I [donde Z es $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ y $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$ respectivamente].

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-
terizado porque se prepara un compuesto de fórmula (I) donde
Z representa Z_0 e Y representa un grupo OCH_3 u OC_2H_5 y por-
10 que, si es necesario, se transforma dicho grupo Y en un
grupo ácido, éster o amida por hidrólisis, transesterifica-
ción y transamidación, respectivamente, después de haber re-
ducido, dado el caso, con KBH_4 el grupo carbonilo de Z_0 a
un grupo alcohol secundario correspondiente.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-
terizado porque NZ_1Z_2 representa un grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, pirrolidino, morfolino, piperidino, 4-metilpi-
perazino, 4-(p-clorofenil)piperazino o hexametenimino.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-
terizado porque Y representa OH , OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, piperidino, morfolino, β -dimetilaminoetilamino,
 β -dietilaminoetilamino, β -hexameteniminoetoxi, β -morfoli-
noetoxi, β -dimetilaminoetoxi o β -dietilaminoetoxi.

25 5. Se reivindica por último como objeto que ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDI-
MIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS M-FENIL
FENOXI-PROPIONICOS.

1

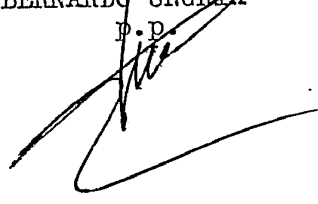
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 15 de Abril de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25

30

