

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria aneja.

474241

(11) ES	(10) A1
(12)	FECHA DE PRESENTACION

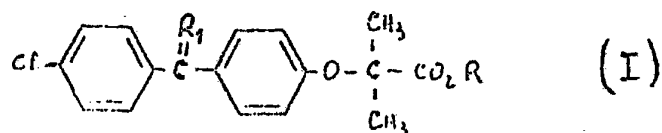
5 MAR 1979

PATENTE DE INVENCION

474241

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la obtención de compuestos de acción hipolipémica"		
(71) SOLICITANTE (S)		
Productos Frumtost, S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Calle Suiza, 9, Barcelona		
(72) INVENTOR (ES)		
D. José M ^a Torres Esteban, D. Teodoro de Mas Rocabayera, D. Santiago Aguilá Salomó y D. Arturo Bladé Font		
(73) TITULAR (ES)		
La solicitante		
(74) REPRESENTANTE		
D. Antonio Guilleumas Brosa		

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de compuestos de acción hipolipémica de fórmula general

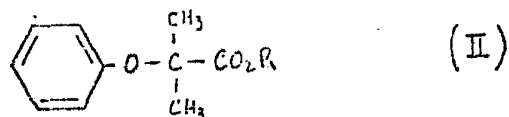


5. en la que R_1 puede representar un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno y R representa un átomo de hidrógeno o bien un radical alquil de 1 a 5 átomos de carbono.

10. Los compuestos en los que $\text{R}_1 = \text{O}$ son los que presentan un mayor interés desde el punto de vista farmacológico, pues poseen una interesante acción hipolipémica, y muy en especial el 2-[4-(p-cloro-benzoil) fenoxi]-2-metil-propionato de isopropilo, capaz de inhibir la esterificación de los ácidos grasos libres a nivel hepático, así como la síntesis del colesterol (R. Sornay y col., *Arzneim Forsch. (Drugs Res.)* 26, Nr. 5, 885, 15. 1976).

Los procedimientos de síntesis para la preparación de los nuevos derivados consisten en:

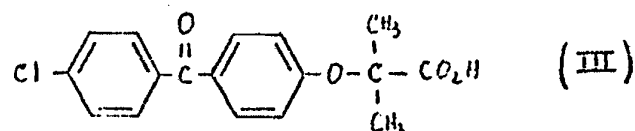
1) Hacer reaccionar los ésteres del ácido 2-fenoxi-2-metil-propiónico, de fórmula general



20. en la que R representa un radical alquilo de 1 a 5 áto-

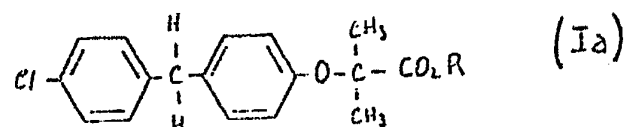
mos de carbono, con el anhídrido -clorobenzoico, utilizando como catalizador iodo o cualquier otro reactivo de las clásicas reacciones de Friedel y Crafts.

5. La hidrólisis alcalina de cualquiera de estos ésteres en medio hidroalcohólico conduce a la obtención del ácido 2-[4-(p-clorobenzil) fenoxi]-2-metil-propiónico



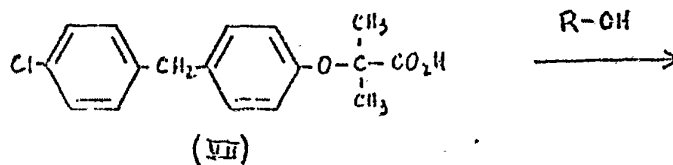
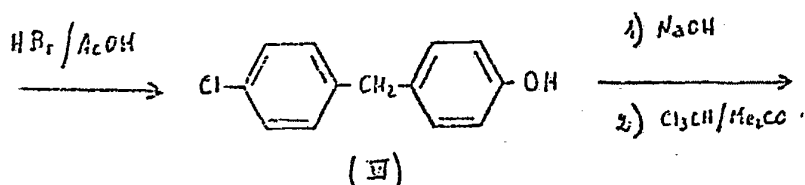
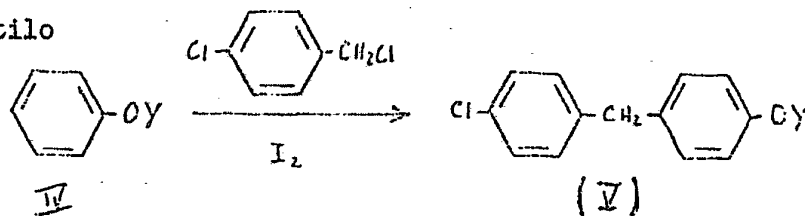
10. Por otra parte es posible pasar del éster metílico a ésteres de mayor peso molecular, por reacción del primero con el alcohol correspondiente del éster deseado en presencia de alcoholato sódico, y a una temperatura comprendida entre los 20 y 90° C, según la transesterificación de que se trate.

15. La reducción de cualquiera de estos ésteres conduce a la obtención del mismo éster del ácido 2-[4-(p-clorobenzil)-fenoxi]-2-metil-propiónico, de fórmula general



20. Esta reducción puede realizarse con cualquiera de los reactivos característicos de estas reacciones o por hidrogenación catalítica.

2) Según el método representado en el siguiente esquema a partir de un éter fenólico de fórmula general IV, donde Y es un grupo alcoholilo, preferentemente metilo o etilo



5.

Para la obtención del derivado V se utiliza el método clásico de Friedel y Crafts, habiéndose encontrado que el iodo es el mejor catalizador para esta reacción en particular.

10.

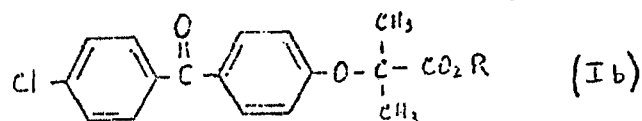
La hidrólisis del éter fenólico V para obtener el 4 (p-clorobenzil) fenol V se realiza en medio heterogéneo con bromhídrico acuoso/ácido acético o bien en solución de ácido bromhídrico en acético glacial.

La preparación del ácido 2 [4-(p-clorobenzil)

fenoxi]2-metil-propiónico VII se realiza por reacción de la sal sódica del fenol VI con cloroformo/acetona en presencia de un exceso de hidróxido sódico, según una reacción bien conocida.

5. La posterior esterificación del citado ácido o la transesterificación de los ésteres de bajo peso molecular por métodos clásicos permiten obtener los 2[4-(p-clorobenzil) fenoxi]-2-metil propionatos I_a.

- 3) Por oxidación de los derivados benzilados de fórmula general I_a se obtienen los correspondientes derivados cetónicos de fórmula general I_b.
- 10.



Para esta oxidación la utilización del óxido de Manganeso permite alcanzar unos óptimos rendimientos de la reacción.

15. Resumiendo:

El presente invento se refiere al método de preparación de derivados de fórmula general I según se indica en el siguiente esquema:

Para mejor comprensión de todo lo que antecede, se describen a continuación unos ejemplos ilustrativos, sin perjuicio de poder introducir aquellas variantes de detalle que se consideren oportunas.

5. Por todo lo dicho, los siguientes ejemplos no limitan la invención.

Ejemplo 1:

4 (p-clorobenzil) anisol

- 6 grs. de cloruro de p-clorobenzilo y 2'4 grs. de iodo se disuelven en 20 c.c. de anisol. La solución se agita durante 2 días a 100° C. Se destila al vacío el exceso de anisol y el residuo se extrae tres veces con n-hexano caliente. Se reúnen los extractos y se concentran al vacío. El residuo aceitoso presenta a la CCF un $R_f=0'2$ utilizando como soporte SiO_2 , eluyente n-hexano 95 : Tolueno 5. El IR presenta bandas características: $\nu_{C=C}$: 1610 cm^{-1} y 1585 cm^{-1} , ν_{C-O-C} : 1245 cm^{-1} . La RMN coincide con su estructura:
- 15.

20. $\delta = 3'65$ ppm, singulete de intensidad 3 correspondiente a los 2 metoxi.
- $\delta = 3'75$ ppm, singulete intensidad 2 correspondiente al - CH_2 -.
- $\delta = 6'9$ ppm, multiplete de intensidad 8 correspondiente a los protones aromáticos.

25. Ejemplo 2:

4 - (p-clorobenzil) fenol

2 grs. de 4-(p-clorobenzil) anisol, 2 c.c. de ác. acético y 4 c.c. de ác. bromhídrico en solución

acuosa al 40% se calientan al reflujo durante 56 horas. Se concentra la suspensión al vacío. Al residuo se le agrega n-hexano y cristaliza el fenol deseado. Se filtra y lava con n-hexano.

5. El producto cristalino de color rojizo funde a 88° C y se muestra homogéneo a la CCF realizada en soporte de SiO₂, eluyente: Tolueno, revelado: Iodo, Rf = 0'35. El IR presenta bandas características a: ν_{OH} : 3400 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=C}}$: 1615 cm⁻¹ y 1600 cm⁻¹, $\nu_{\text{C-O}}$: 1230 cm⁻¹.

RMN:

δ = 3,8 ppm, singulete de intensidad 2 correspondiente al - CH₂ -

δ = 4,6 ppm, singulete de intensidad 1 correspondiente al - OH

15. δ = 6,9 ppm, multiplete de intensidad 8 correspondiente a los protones aromáticos.

Ejemplo 3:

20. Acido 2-[4-(p-clorobenzil) fenoxi] - 2 metil - propiónico

25. 2,5 grs. de 4-(p-clorobenzil) fenol se disuelven en 10 c.c. de acetona. Se agregan 2 grs. de hidróxido sódico a la solución y se calienta a reflujo durante 15 minutos. A continuación se inicia la lenta adición de una solución formada por 3 c.c. de cloroformo en 4 c.c. de acetona. Finalizada la adición se deja a reflujo durante 3 horas. Se concentra a vacío y se disuelve el residuo en agua. La solución acuosa

- se extrae dos veces con cloruro de metileno y se acidifica con HCl 6N. La solución ácida se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos, secan sobre SO_4Na_2 anhidro, filtran y concentran al vacío. El residuo aceitoso es homogéneo a la CCF en soporte de SiO_2 , eluyente: Tolueno 100:acetato de etilo 20:ác. acético 2, $R_f = 0,37$. El IR presenta bandas características a: $\nu_{\text{C=O}}:1715 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}}:1610 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}}:1160 \text{ cm}^{-1}$.
- 5.
10. RMN:
 $\delta = 1,55 \text{ ppm}$, singulete de intensidad 6 correspondiente a los protones de los dos grupos metilo.
 $\delta = 3,85 \text{ ppm}$, singulete de intensidad 2 correspondiente al $-\text{CH}_2-$
15. $\delta : 7 \text{ ppm}$, multiplete de intensidad 8 correspondiente a los protones aromáticos.
 $\delta : 9,85 \text{ ppm}$, singulete de intensidad 1 correspondiente al protón del ácido carboxílico.
- 20.

Ejemplo 4:

- 2-[4-(p-clorobenzil) fenoxi] - 2 metil - propionato de isopropilo
 1 gr. de ácido 2-[4-(p-clorobenzil) fenoxi] - 2 metil - propiónico se disuelve en 6 c.c. de alcohol isopropílico. Se agregan lentamente 0,5 c.c. de ácido clorosulfónico y se calientan a 95°C durante 5 horas. Se concentra al vacío. El residuo se disuelve en clo-
- 25.

ruro de metileno y se lava con solución de bicarbonato sódico. Se decanta la capa orgánica, seca sobre SO_4Na_2 anhidro y concentra al vacío. El residuo aceitoso es homogéneo a la CCF en soporte de Gel de Sílice, eluyente: Tolueno 50 : n-hexano 50, $R_f = 0,45$. El IR presenta bandas características a: $\nu_{\text{C=O}}: 1730 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_{\text{C=C}}: 1615 \text{ cm}^{-1}$.

RMN:

10. $\delta = 1,15 \text{ ppm}$, doblete de intensidad 6 correspondiente a los protones metilo del resto isopropilo.
- $\delta = 1,55 \text{ ppm}$, singulete de intensidad 6 correspondiente a los protones metilo en posición 2.
15. $\delta = 3,7 \text{ ppm}$, singulete de intensidad 2 correspondiente al $-\text{CH}_2-$
- $\delta = 5 \text{ ppm}$, multiplete de intensidad 1 correspondiente al $-\text{CH}-$ del resto isopropilo.
- $\delta = 7 \text{ ppm}$, multiplete de intensidad 8 correspondiente a los protones aromáticos.
- 20.

Ejemplo 5:

2-[4-(p-clorobenzoil) fenoxi]-2 metil - propionato de isopropilo

25. 1,1 gr. de 2-[4-(p-clorobenzil) fenoxi]-2 metil propionato de isopropilo I_a y 0,3 grs. de óxido de manganeso se calientan a 110°C en frasco cerrado durante 20 horas. Se agrega cloruro de metileno y se filtra sobre Hyflo-Super-Cel. Se concentran los filtrados al

- vacío. Al residuo se le agrega un poco de n-hexano y cristaliza. Los cristales funden a 79° C mostrándose homogéneo a la CCF en soporte de SiO₂, eluyente: Tolueno, R_f = 0,4. El IR presenta bandas características a: $\nu_{\text{C=O}}$: 1740 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=O}}$: 1665 cm⁻¹ y $\nu_{\text{C=C}}$: 1610 cm⁻¹.

RMN:

10. δ = 1,20 ppm, doblete de intensidad 6 correspondiente a los dos metilos del isopropilo.
- δ = 1,65 ppm, singulete de intensidad 6, correspondiente a los dos metilos en α del carbonilo ester.
15. δ = 5,05 ppm, multiplete de intensidad 1 correspondiente al protón del -CH- del isopropil.
- δ = 7,40 ppm, multiplete de intensidad 8 correspondiente a los protones aromáticos.

20. Ejemplo 6:

2-[4-(p-clorobenzil) fenoxi]- 2 metil - propionato de isopropilo

- 1 gr. de 2-[4-(p-clorobenzil) fenoxi]- 2 metilpropionato de isopropilo I_b se disuelve en 10 c.c. de alcohol isopropílico en caliente. La solución se enfría a temperatura ambiente y se deja 5 horas en agitación en atmósfera de H₂, utilizando como catalizador Pd/C. Se filtra sobre Hyflo-Super-Cel y se
- 25.

concentra al vacío. El residuo se extrae 3 veces con n-heptano. Se reúnen los extractos y concentran al vacío. El residuo aceitoso presenta las mismas constantes que las obtenidas en el ejemplo 4.

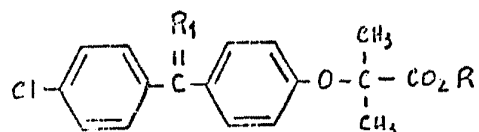
5. Ejemplo 7:

2-[4-(p-clorobenzoil) fenoxi]-2 metil -
propionato de isopropilo

- 2,2 grs. de 2-fenoxi-2-metil-propionato de isopropilo, 3 grs. de anhídrido p-clorobenzoico y 0,25 grs. de Iodo se calientan a 120° C durante 90 minutos. El producto deseado se extrae del medio reaccionante con n-hexano caliente. Los extractos se concentran parcialmente y cristalizan el producto que una vez seco da un punto de fusión de 85° C en el banco Kofler. El IR y la RMN son idénticos a los del producto descrito en el ejemplo 5.
- 10.
- 15.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de compuestos de acción hipolipémica, representados por la fórmula general



5. en la que R_1 representa dos átomos de hidrógeno o uno de oxígeno y R representa un átomo de hidrógeno o bien un radical alquil de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar los ésteres del ácido 2-fenoxi-2-metil-propiónico con el anhídrido p-clorobenzoico utilizando como catalizador algún ácido de Lewis

10. y en particular el yodo, dando compuestos de la fórmula general mencionada, en los que $\text{R}_1=\text{O}$.

2. Procedimiento para la obtención de compuestos de acción hipolipémica, según la reivindicación anterior, caracterizado por oxidar con óxido de manganeso los correspondientes ésteres del ácido 2[-4(p-clorobenzil)fenoxi]-2-metil-propiónico, dando compuestos de la fórmula general mencionada, en los que $\text{R}_1=\text{O}$.

15.

3. Procedimiento para la obtención de compuestos de acción hipolipémica, según la reivindicación 1, caracterizado por la obtención del ácido 2[-4(p-clorobenzil)fenoxi]-2-metil-propiónico por reacción del 4-(p-clorobenzil) fenol con cloroformo/acetona en medio básico y su eventual y posterior esterificación

20.

con los alcoholes correspondientes, es decir compuestos de la fórmula general mencionada en los que $R_1=H_2$ y $R=H$ ó un grupo alcohol de 1 a 5 átomos de carbono.

4. Procedimiento para la obtención de compuestos de acción hipolipémica, según la reivindicación 1, caracterizado por la obtención de ésteres del ácido 2[-4 (p-clorobenzil) fenoxi]-metil-propiónico, es decir compuestos de la fórmula general mencionada en los que $R_1=H_2$ y $R=a$ grupos alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, por reducción, en disolventes y reactivos adecuados, de los ésteres del ácido 2[-4 (p-clorobenzil) fenoxi]-metil-propiónico.
5. Procedimiento para la obtención de compuestos de acción hipolipémica.

15. La presente memoria consta de catorce hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid, a 16 OCT. 1978

PRODUCTOS FRUMTOST, S. A.

p.a.

