

P-33.998

Nº 73.790

U.S. Serial Nº 516.708



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 26 de diciembre de 1.966, con el nº 334.932

en

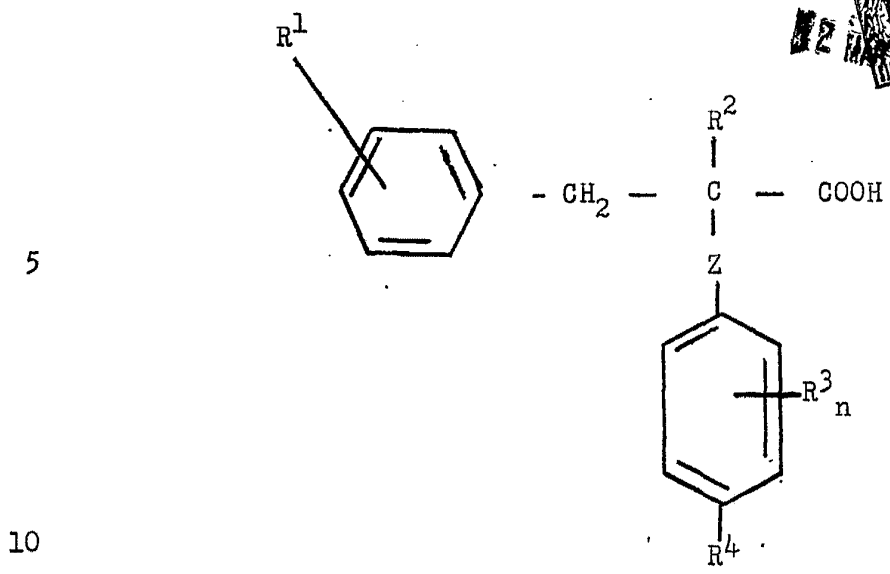
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 740 South Alabama Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDOS HIDROCINAMICOS ALFA-SUSTITUIDOS"

Esta invención se refiere a nuevos ácidos hidrocina-
máticos sustituidos en posición alfa y a ciertas nuevas sus-
tancias intermedias útiles para la preparación de los mismos,
y a los procedimientos para fabricar dichos compuestos. Los
nuevos compuestos proporcionados por esta invención son de
la fórmula:



(I)

en donde

- 15 R^1 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o alcoxí inferior;
- R^2 es hidrógeno o metilo;
- R^3 es halógeno;
- n es 0 ó 1;
- 20 R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxí inferior, fenilo o fenoxi; y
- Z es oxígeno o azufre;
- sus sales con metales alcalinos, metales alcalino-térreos o amonio; y
- 25 sus ésteres de alcoholo inferior o di(alcoholo inferior)amino alcoholo inferior.

El alcoholo inferior puede ser, de modo ilustrativo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o t-butilo.

30 El di(alcoholo inferior)amino alcoholo inferior



puede ser, de modo ilustrativo, dimetilaminometilo, dietilami-
noetilo, dimetilaminopropilo, di-n-propilaminoetilo, y simi-
lares.

5 El halógeno puede ser, de modo ilustrativo clo-
ro, bromo, yodo o flúor.

El alcoxi inferior puede ser, ilustrativamente,
metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isopropoxi, isobutoxi,
sec-butoxi y terc-butoxi.

10 Entre los compuestos de la invención se encuen-
tran los siguientes:

ácido alfa-metil-alfa-(m-toluiloxi)-3-clorohi-
drocinámico,

ácido alfa-metil-alfa-(m-anisiloxi)-2-bromo-
hidrocinámico,

15 ácido alfa-metil-alfa-(2,4-dibromofenilmercap-
to)-2-bromohidrocinámico,

ácido alfa-metil-alfa-(4-bromofenoxi)-2-metil-
hidrocinámico,

20 ácido alfa-metil-alfa-(4-fenoxifenoxi)-3-bro-
mohidrocinámico,

ácido alfa-(4-fenilfenilmercapto)-2-clorohidro-
cinámico,

ácido alfa-(4-clorofenoxi)-3-metoxihidrocinámi-
co,

25 ácido alfa-metil-2-(clorofenilmercapto)-2-bro-
mohidrocinámico,

sal de sodio del ácido alfa-metil-alfa-(4-me-
toxifenoxi)-2-clorohidrocinámico,

30 sal de potasio del ácido alfa-(4-clorofenil-
mercapto)-3-clorohidrocinámico,



sal de amonio del ácido alfa-metil-alfa(4-clorofenilmercapto)-3-metoxihidrocinámico,

sal de calcio del ácido alfa-metil-alfa-(2,4-diclorofenoxi)hidrocinámico,

5 alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)hidrocinamato de etilo, y similares.

Los nuevos compuestos de esta invención tienen útiles propiedades farmacológicas. Al administrarlos a ratas por vía oral, muestran la significativa y altamente deseable propiedad de reducir las concentraciones de colesterol y triglicéridos en el suero. Algunos de los compuestos de la invención muestran también una interesante actividad como agentes que disminuyen la concentración de azúcar en la sangre, cuando se administran por vía oral a ratas por el método de Root y otros, Diabetes, 8, 7 (1959).

15 Los compuestos activos de esta invención se formulan fácilmente para su administración por vía oral por mezcla con excipientes adecuados, y se preparan por medios conocidos en forma de tabletas, cápsulas, suspensiones, emul
20 siones, polvos dispersables, jarabes, elixires, y similares.

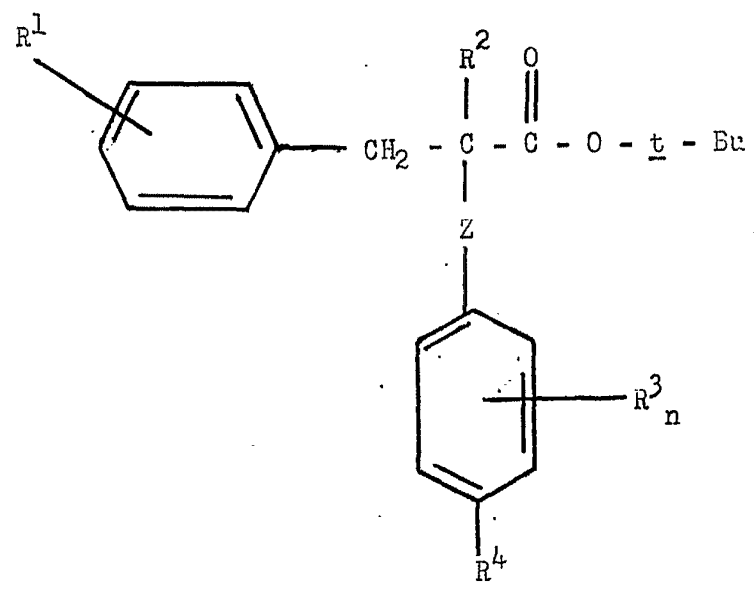
Por consiguiente, una provisión adicional de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden los nuevos compuestos definidos anteriormente, en una forma terapéuticamente útil de administración, por ej.
25 en mezcla con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aún otra provisión de la invención son los nuevos ésteres intermedios de la fórmula:



5

10



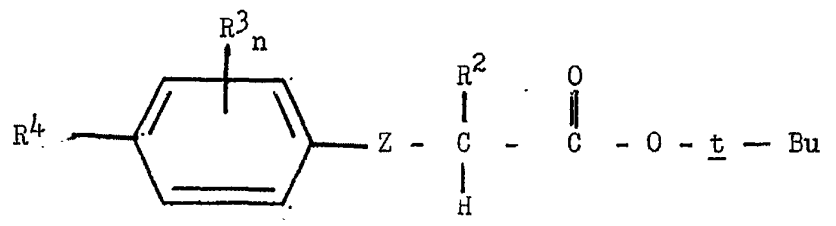
(II)

en la que R¹, R², R³, R⁴, n y Z tienen los mismos significados que anteriormente.

15

Esta invención proporciona también ciertos nuevos ésteres de terc-butilo intermedios esenciales de la fórmula:

20



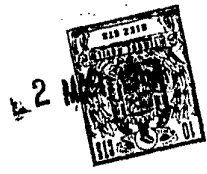
(III)

en la que R², R³, R⁴, n y Z tienen los mismos significados que anteriormente.

25

Está también incluido en el objeto de la invención proporcionar un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres definidos anteriormente, que comprende hidrolizar un éster de la fórmula (II), y, si se desea, convertir el ácido resultante en

30



una sal o un éster del mismo de la clase explicada anteriormente.

5 Otra provisión aún de la invención es un procedimiento para preparar los nuevos ésteres de la fórmula (II), que comprende mezclar una amida de metal alcalino y un halogenuro de bencilo en un disolvente orgánico inerte con terc-butyl-alfa-(ariloxi)-propionato, terc-butyl-alfa(arilmercapto)-propionato, terc-butyl-(ariloxi)acetato, ó terc-butyl (arilmercapto)acetato, y someter la mezcla resultante a
10 una temperatura aproximadamente igual a la ambiente durante un tiempo suficiente para completar su reacción.

Otra provisión más de la invención es un procedimiento para preparar los nuevos ésteres intermedios de la
15 fórmula (III), que comprende hacer reaccionar un fenol o tiofenol apropiado, en presencia de una base y un disolvente inerte, con un alfa-halopropionato de alcohol inferior, o un ácido alfa-halopropiónico adecuados, o con cloroacetato de terc-butilo, y si es necesario convertir el producto de reacción en el propionato o acetato deseado.

20 Los nuevos ácidos hidrocínámicos de esta invención se preparan por medio de una síntesis que les hace disponibles en buenos rendimientos. En la síntesis se emplea, como nueva sustancia intermedia clave, un éster de terc-butilo de la fórmula III anterior, que puede obtenerse por
25 uno de los procedimientos siguientes:

Cuando R^2 representa metilo en la fórmula general III anterior, se mezcla un alfa-halopropionato de alcohol inferior, por ejemplo alfa-bromopropionato de etilo o alfa-bromopropionato de terc-butilo, con un fenol o
30 tiofenol apropiado en presencia de una base en un disolvenu.



te adecuado, para producir un alfa-(ariloxi o arilmercapto) propionato de alcohol inferior. Las bases adecuadas incluyen el carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares, mientras que los disolventes adecuados incluyen la acetona, el etanol, benceno y similares. En el caso en que el éster obtenido es alfa-(ariloxi o arilmercapto)propionato de etilo, puede purificarse adecuadamente por destilación a presión reducida, u omitiendo la destilación, puede hidrolizarse de modo conveniente, bajo condiciones básicas, para producir un ácido alfa(ariloxi o arilmercapto)propiónico. Este ácido se convierte después en el halogenuro de ácido, y el halogenuro de ácido se deja reaccionar con alcohol terciario, para producir alfa-(ariloxi o arilmercapto)-propionato de terciario, el compuesto intermedio clave, de fórmula (III) anterior.

Alternativamente, el ácido alfa-halopropiónico puede añadirse a una mezcla acuosa de una base, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, y un fenol o tiofenol apropiado, y la mezcla resultante se calienta durante un período de tiempo suficiente para completar de modo sustancial su reacción, para producir el ácido alfa-(ariloxi o arilmercapto)propiónico, en forma de su sal de sodio o de potasio. Acidificando la mezcla, por ejemplo, con ácido clorhídrico acuoso concentrado, puede obtenerse de modo conveniente el ácido libre correspondiente. El ácido alfa-(ariloxi o arilmercapto)propiónico así obtenido puede convertirse de modo conveniente en su éster de terciario como se ha indicado antes previamente.

El nuevo compuesto intermedio clave, el alfa-



(ariloxi o arilmercapto)propionato de terc-butilo, se alcoholiza convenientemente con un halogenuro de bencilo apropiado, en presencia de una amida de metal alcalino en amoníaco en exceso, para producir un alfa-metil-alfa-(ariloxi o arilmercapto)hidrocinamato de terc-butilo de la fórmula(II) anterior. Las amidas de metal alcalino adecuadas incluyen la amida de sodio, la amida de potasio y la amida de litio. El éster obtenido por medio de esta reacción se hidroliza con un ácido acuoso diluído, para producir el ácido alfa-metil-alfa(ariloxi o arilmercapto)hidrocinámico deseado.

En un ejemplo específico de la síntesis, se deja reaccionar alfa-bromopropionato de etilo con una mezcla de p-clorotiofenol, carbonato de potasio y acetona, a temperatura de reflujo durante toda la noche, para producir alfa-(4-clorofenilmercapto)-propionato de etilo.

Aun cuando en esta etapa de la síntesis se prefiere el éster de etilo porque puede purificarse por destilación, si se desea más fácilmente que el éster de terc-butilo, en la operación siguiente de la reacción se prefiere el éster de terc-butilo, porque cuando se emplea se forman menos subproductos indeseables. Por lo tanto, el éster de etilo se hidroliza someténdolo a reflujo durante toda la noche en una disolución diluída de hidróxido de potasio en etanol. La mezcla de hidrólisis se acidifica para precipitar el ácido alfa-(4-clorofenilmercapto)propiónico, que se separa por filtración, se convierte en cloruro de alfa-(4-clorofenilmercapto)propioñilo por reacción con cloruro de tionilo, y se deja reaccionar con alcohol terc-butílico, para producir alfa-(4-clorofenilmercapto)propionato de terc-butilo.



Este éster se alcoholiza después convenientemente dejándolo reaccionar con cloruro de bencilo en presencia de amida de potasio en un exceso de amoníaco líquido, para producir alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocínamato de terc-butilo, que se hidroliza sometiénolo a reflujo durante toda la noche en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso al 10 por ciento y ácido acético acuoso al 50 por ciento, para producir ácido alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocínámico.

10 Cuando R es hidrógeno en la fórmula genérica (III) anterior, se lleva a cabo el mismo método general de preparación anteriormente descrito, pero con diferentes materiales de partida. Se deja reaccionar un fenol o tiofenol apropiado con cloroacetato de terc-butilo, en presencia de carbonato de potasio y un disolvente adecuado, tal como la acetona, para producir el (ariloxi o arilmercapto)acetato de terc-butilo.

15 Este éster se alcoholiza con un halogenuro de bencilo adecuado, en presencia de amida de litio en amoníaco líquido, para producir el alfa-(ariloxi o arilmercapto)hidrocínamato de terc-butilo. A su vez, éste último éster puede hidrolizarse convenientemente de la misma forma que se ha explicado previamente antes en la Memoria, empleando una mezcla de ácido clorhídrico acuoso diluido (por ej. de 10 por ciento) y ácido acético acuoso al 50 por ciento, para producir el ácido alfa-(ariloxi o arilmercapto)hidrocínámico deseado, de la fórmula (I) anterior cuando R es hidrógeno.

25 Los siguientes ejemplos describen con detalle ciertos compuestos ilustrativos de la presente invención y los métodos ideados para su preparación. No obstante, la



5 invención no ha de considerarse como limitada por los mismos, ni en su espíritu ni en su objeto, ya que para los expertos en la técnica será evidente que en el alcance y propósitos de esta exposición pueden ponerse en práctica muchas modificaciones, tanto de los materiales como de los métodos.

EJEMPLO 1

Alfa-(4-clorofenilmercapto)propionato de terc-butilo

10 A una mezcla de 216 g. (1,5 moles) de p-clorotiofenol, 276 g. de carbonato de potasio, y 1100 ml. de acetona, agitada y calentada hasta reflujo, se añadieron gota a gota 271 g. (1,5 moles) de alfa-bromopropionato de etilo, y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante toda la noche.

15 La mezcla de los productos de reacción se enfrió, y el material sólido que se separó se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. El material sólido obtenido de este modo se disolvió en agua, y la disolución acuosa se sometió a extracción tres veces con porciones de 500 ml. de
20 éter, y los extractos en éter se combinaron con el filtrado concentrado. La capa acuosa se acidificó y se sometió a extracción con el éter. Todas las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con 500 ml. de agua, 100 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 5 por ciento, y 500 ml. de agua, se secaron, se concentraron en vacío, y se destilaron para producir alfa-(4-clorofenilmercapto)propionato de etilo, que tenía un punto de ebullición de aproximadamente
25 93-94°C. a 0,01 mm. Producción: 347 g.

30 Una mezcla de 347 g. del éster anterior, 700 ml. de etanol y 400 ml. de hidróxido de potasio acuoso al 10 por



ciento se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de los productos de reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad, y el residuo se disolvió en 500 ml. de agua, y se sometió a extracción dos veces con porciones de 300 ml. de éter para separar el éster sin reaccionar. La capa acuosa básica se acidificó con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se sometió a extracción con éter. La capa de éter se lavó con agua hasta un pH neutro, se secó y se concentró hasta sequedad en vacío. El residuo sólido así obtenido se cristalizó a partir de una mezcla de éter de petróleo y éter, para producir ácido alfa-(4 - clorofenilmercapto)propiónico, con un punto de fusión de aproximadamente 102,5-103°C. Producción : 283,6 g.

Una mezcla de 283,6 g. (1,31 moles) de ácido alfa-(4-clorofenilmercapto)propiónico y 180 g. (1,5 moles) de cloruro de tionilo en 600 ml. de cloroformo se sometió a reflujo durante un período de tiempo para preparar el cloruro de ácido. El disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se separaron en vacío, y el cloruro de ácido crudo se añadió a una disolución enfriada de 500 ml. de Alcohol terc-butílico que contenía 103 g. de piridina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante dos horas, se enfrió, se disolvió en éter, y la disolución en éter se lavó sucesivamente con 500 ml. de agua, 125 ml. de disolución acuosa al 5 por ciento de hidróxido de sodio, y 500 ml. de agua, se secó, y el disolvente se separó en vacío. El residuo se destiló para producir alfa-(4-clorofenilmercapto)propionato de terc-butilo, con un punto de ebullición de aproximadamente 104-105°C. a 0,03 mm. Producción: 294,1 g.

$$n_D^{24} = 1,5279 - 1,5290.$$



Siguiendo este mismo procedimiento general, y utilizando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Alfa-(4-clorofenoxi)propionato de terc-butilo.

5 Punto de ebullición: 98-100°C. a 0,03 mm.

Alfa-(fenoxi)propionato de terc-butilo. Punto de ebullición : 85-86°C. a 0,04 mm. $n_D^{24} = 1,4810$.

Alfa-(p-toluiloxi)propionato de terc-butilo.

10 Punto de ebullición: 101-102°C. a 0,8 mm. $n_D^{24} = 1,4840$

Alfa-(m-clorofenoxi)propionato de terc-butilo.

Punto de ebullición: 89-90°C. a 0,04 mm. $n_D^{24} = 1,4909$.

EJEMPLO 2

15 Acido alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocinámico

A amida de litio preparada a partir de 6,9 g. (1,08 átomos-gramo) de litio y un exceso de amoníaco líquido, se añadió una disolución en éter de 294,1 g. (1,08 moles) de alfa-(4-clorofenilmercapto)propionato de terc-butilo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos aproximadamente. A la mezcla resultante se añadió rápidamente con cuidado una disolución en éter de 126,5 g. (1,08 moles) de cloruro de bencilo, y después un litro de éter anhidro, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. A la mezcla de productos de reacción se añadió una pequeña cantidad de etanol (50 ml.) para descomponer la amida de litio que no había reaccionado, y la mezcla de reacción se disolvió en aproximadamente 500 ml. de éter. La disolución en éter se lavó sucesivamente con 200 ml. de agua, 250 ml. de disolución acuosa al 5 por ciento de hidróxido

20

25

30



de sodio, y 500 ml. de agua, y después se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo crudo se hidrolizó después empleando una mezcla de 1000 ml. de ácido acético acuoso al 50 por ciento y 500 ml. de ácido clorhídrico acuoso al 10
5 por ciento, manteniendo reflujo durante toda la noche. .

La mezcla de productos de reacción se enfrió y se sometió a extracción con éter. La capa de éter se sometió a extracción con 750 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 5 por ciento y 500 ml. de agua. Los extractos acuosos combinados se acidificaron con ácido clorhídrico acuoso concentrado. El sólido blanco que se separó se sometió a extracción con éter. La capa de éter se lavó hasta llegar a la neutralidad con agua destilada, se secó y se concentró en vacío hasta sequedad, dejando un residuo sólido. El
10 residuo sólido así obtenido se recrystalizó a partir de una mezcla de éter y éter de petróleo, para producir ácido-
alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocínámico, con un punto de fusión de aproximadamente 120,5-122,5°C.

A 70 ml. de disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio se añadieron 21,46 g. de ácido alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocínámico, con agitación. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 45-50°C. y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado calentado. El filtrado se enfrió hasta aproximadamente 5°C., y el material cristalino que se separó se recogió en un embudo enfriado a baja temperatura, de vidrio sinterizado, y se lavó tres veces con porciones de 15 ml. de agua destilada fría. El producto cristalino se secó en vacío durante 24
25 horas a aproximadamente 50°C. El producto tenía un punto de fusión de aproximadamente 286-294°C., y se identificó,
30



2
por valoración potenciométrica y análisis elemental, como la sal de sodio del ácido alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto) hidrocínámico.

5 Siguiendo el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 2, y empleando materiales de partida apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

Acido alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)hidrocínámico. Punto de fusión: 100,5-101,5°C.

10 Acido alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)-4-metilhidrocínámico. Punto de fusión: 118-119,5°C.

Acido alfa-metil-alfa-(p-toluiloxi)hidrocínámico. Punto de fusión: 78-79°C.

Acido alfa-metil-alfa-(3-clorofenoxi)hidrocínámico. Punto de fusión: 111,5-113°C.

15 Acido alfa-metil-alfa-(4-fenilfenoxi)hidrocínámico. Punto de fusión: 143-145°C.

Acido alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)-4-metoxihidrocínámico. Punto de fusión: 75-77°C.

20 Acido alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)-4-clorohidrocínámico. Punto de fusión : 60-62°C.

Acido alfa-metil-alfa-(4-metoxifenoxi)hidrocínámico. Punto de fusión: 83-84°C.

EJEMPLO 3

25 (4-clorofenilmercapto)acetato de terc-butilo

A una mezcla de 144,8 g. (1 mol) de p-clorotiofenol, 200 g. de carbonato de potasio y 600 ml. de acetona, agitada y calentada hasta reflujo, se añadieron gota a gota 150,6 g. (1 mol) de cloroacetato de terc-butilo; y la
30 mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante



toda la noche.

La mezcla de productos de reacción se enfrió, y el material sólido que se separó se eliminó por filtración y se desechó. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida, el residuo así obtenido se disolvió en 700 ml. de éter, y la disolución se lavó sucesivamente con 500 ml. de agua y 250 ml. de disolución acuosa al 5 por ciento de hidróxido de sodio. La disolución lavada se secó, se concentró y se destiló, para producir (4-clorofenilmercapto)acetato de terc-butilo, con un punto de ebullición de aproximadamente 97-99°C. a 0,03 mm.;

$$n_D^{24} = 1,5398. \text{ Producción: } 105,1 \text{ g.}$$

15 Siguiendo el mismo procedimiento general, se prepararon los siguientes ésteres de terc-butilo:

(p-toluiloxi)acetato de terc-butilo. Punto de ebullición: 80-81°C. a 0,05 mm. $n_D^{24} = 1,4995$.

20 (fenoxi)acetato de terc-butilo. Punto de ebullición: 82-83°C. a 0,01 mm. $n_D^{24} = 1,4920$.

(o-clorofenoxi)acetato de terc-butilo. Punto de fusión: 61,5-64°C.

25 (p-anisiloxi)acetato de terc-butilo. Punto de ebullición: 86-88°C. a 0,01 mm.

(m-clorofenoxi)acetato de terc-butilo. Punto de ebullición: 77-78°C. a 0,01 mm. $n_D^{24} = 1,5077$.

30 (2,4-diclorofenoxi)acetato de terc-butilo. Punto de ebullición: 106-108°C. a 0,01 mm. $n_D^{24} = 1,5161$



(p-toluilmercapto)acetato de terc-butilo.

Punto de ebullición: 111-112°C. a 0,05 mm. $n_D^{24} = 1,5448$.

5 (4-clorofenoxi)acetato de terc-butilo. Identificado por su espectro de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 4

Acido alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocinámico

10 A amida de potasio preparada a partir de 13 g. (0,34 átomos-gramo) de potasio y un exceso de amoniacó líquido, se añadió una disolución en éter de 100 g. (0,34 moles) de (4-cloro-fenilmercapto)acetado de terc-butilo, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos. A la mezcla resultante se añadió rápidamente con 15 agitación una disolución en éter de 43 g. (0,34 moles) de cloruro de bencilo y después un litro de éter anhidro, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. A la mezcla de productos de reacción se añadió una pequeña cantidad de etanol (50 ml.) para descomponer la amida 20 de potasio que no había reaccionado, y la mezcla de reacción se disolvió en aproximadamente 500 ml. de éter. La disolución en éter se lavó sucesivamente con 200 ml. de agua, 250 ml. de disolución acuosa al 5 por ciento de hidróxido de sodio, y 500 ml. de agua, se secó y se concentró a presión reducida, para dejar un residuo. 25

El residuo crudo, el éster de terc-butilo, se hidrolizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, empleando una mezcla de ácido clorhídrico acuoso al 30 10 por ciento, y ácido acético acuoso al 50 por ciento. El



sólido crudo así obtenido se recristalizó a partir de una mezcla de éter y éter de petróleo, para producir ácido alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocinámico, con un punto de fusión de aproximadamente 103,5-105°C.

5 Utilizando el mismo procedimiento general del Ejemplo 4, se prepararon los compuestos siguientes:

Acido alfa-(4-clorofenilmercapto)-4-clorohidrocinámico. Punto de fusión: 136-138°C.

10 Acido alfa-(2,4-diclorofenoxi)hidrocinámico. Punto de fusión: 86,5-89°C.

Acido alfa-(4-fenilfenoxi)hidrocinámico. Punto de fusión: 152-153,5°C.

15 Acido alfa-(4-clorofenoxi)hidrocinámico. Punto de fusión: 112-113°C.

Acido alfa-(4-clorofenoxi)-4-clorohidrocinámico. Punto de fusión: 127°C.

EJEMPLO 5

20 Clorhidrato de alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)hidrocinamato de
2-dietilaminoetilo

Una mezcla de 14,5 g. (0,05 moles) de ácido alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)hidrocinámico, 9,5 g. (0,08 moles) de cloruro de tionilo y 250 ml. de cloroformo se sometió a reflujo durante toda la noche, se enfrió, se concentró en vacío, y se lavó dos veces con 200 ml. de benceno, para producir cloruro de alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)hidrocinamoilo.

30 El cloruro de alfa-metil-alfa-(4-cloro-

fenoxi)hidrocinamoilo crudo así obtenido, disuelto en 50 ml. de benceno seco, se añadió a una disolución en benceno, sometida a reflujo, de 8,7 g. (0,06 moles) de beta-dietilaminoetanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas aproximadamente, se enfrió, y se disolvió en 250 ml. de benceno. Esta disolución en benceno se lavó sucesivamente con 100 ml. de agua, 100 ml. de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y 100 ml. de agua, se secó, y se concentró en vacío para separar el disolvente de benceno. El material residual se disolvió en 250 ml. de éter, y la disolución en éter se saturó con cloruro de hidrógeno anhidro. El precipitado sólido que se formó se separó por filtración, y se recristalizó a partir de una mezcla de etanol y éter, para producir clorhidrato de alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)hidrocinamato de 2-dietilaminoetilo en forma de un sólido, con un punto de fusión de aproximadamente 53-55°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el día 27 de diciembre de 1965, bajo el nº 516.708 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

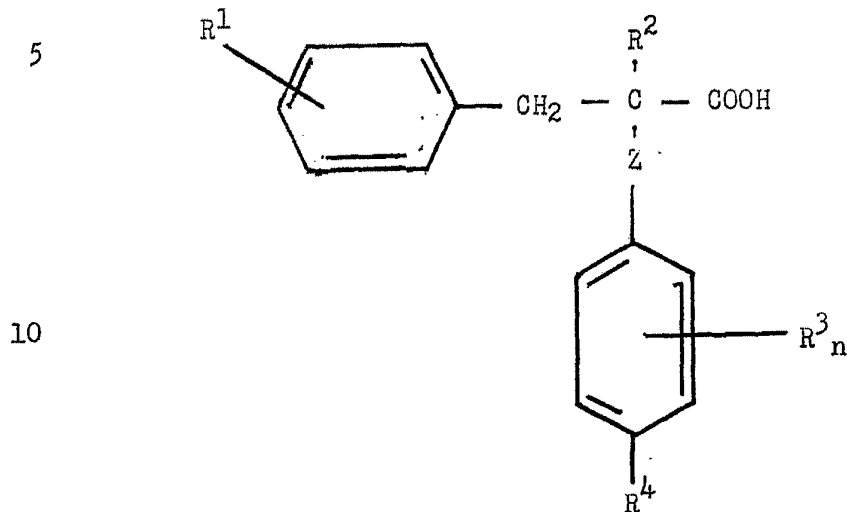
- N O T A -

25

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:



1.- Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



en la que

15 R¹ es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior;

R² es hidrógeno o metilo;

R³ es halógeno;

n es 0 ó 1;

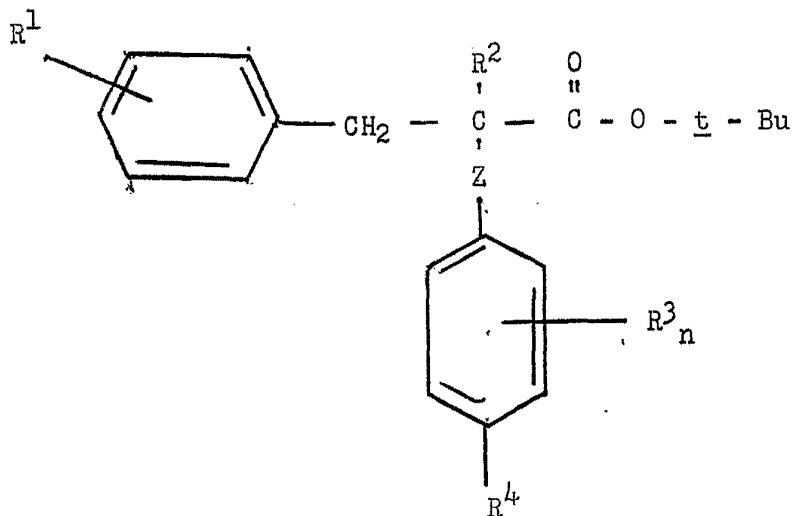
20 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenilo o fenoxi; y

Z es oxígeno o azufre;

sus sales con metales alcalinos, metales alcalinotérreos, o amonio; y

25 sus ésteres de alcoholo inferior o de di(alcoholo inferior)amino alcoholo inferior,

que se caracteriza por hidrolizar un éster de la fórmula:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y Z tienen los mismos significados que anteriormente, y, si se desea, convertir el ácido resultante en una de sus sales correspondientes de metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio, o en uno de sus ésteres de alcohol inferior o de di(alcohol inferior)amino alcohol inferior.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se forma ácido alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocínámico hidrolizando alfa-(4-clorofenilmercapto)propionato de terc-butilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se forma sal de sodio del ácido alfa-metil-alfa-(4-clorofenilmercapto)hidrocínámico tratando el ácido con hidróxido de sodio acuoso.

25 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se forma ácido alfa-metil-alfa-(4-clorofenoxi)hidrocínámico hidrolizando alfa-(4-clorofenoxi)propionato de terc-butilo.

30 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se forma ácido alfa-(4-clo-



rofenoxi)hidrocinámico hidrolizando alfa-(4--clo-
rofenoxi)acetato de terc-butilo.

5 6.- Procedimiento para preparar ésteres de
la fórmula de la reivindicación 1, que se caracteriza por
mezclar una amida de metal alcalino y un halogenuro de ben-
cilo en un disolvente orgánico inerte con alfa-(ariloxi)pro-
pionato de terc-butilo, alfa-(arilmercapto)propionato de terc-
butilo, (ariloxi)acetato de terc-butilo, o (arilmercapto)ace-
tato de terc-butilo, y someter la mezcla resultante a tem-
peratura aproximadamente igual a la ambiente durante un
10 tiempo suficiente para completar su reacción.

15 7.- Procedimiento para preparar los éste-
res de propionato o acetato según la reivindicación 5, que
se caracteriza por hacer reaccionar un fenol o tiofenol
apropiado en presencia de una base y un disolvente inerte,
con un alfa-halopropionato de alcohol inferior o un ácido
alfa-halopropiónico , o con cloroacetato de terc-butilo
adecuados, y, si es necesario, convertir el producto de
reacción en el propionato o acetato deseados.

20 8.- Procedimiento según la reivindica-
ción 7, caracterizado porque el fenol o tiofenol apropia-
do se hace reaccionar con alfa-halopropionato de etilo,
para formar un producto de reacción de alfa-(ariloxi o aril-
mercapto)propionato de etilo, y después convertir el pro-
ducto de reacción en el alfa-(ariloxi o arilmercapto)pro-
pionato de terc-butilo deseado hidrolizando el producto de
25 reacción para formar el ácido alfa-(ariloxi o arilmercapto)
propiónico, y hacer reaccionar el ácido con alcohol terc-
butílico.

30 9.- Procedimiento según la reivindi-
cación 7, caracterizado porque el fenol o tiofenol apropia-



1. 2 MAR

do se hace reaccionar con ácido alfa-halopropiónico para formar la sal del ácido alfa-(ariloxi o arilmercapto)propiónico, y la sal se convierte en el alfa-(ariloxi o arilmercapto)propionato de terc-butilo deseado convirtiendo la sal en su ácido libre y haciendo reaccionar dicho ácido libre con alcohol terc-butílico.

10.- Procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que se caracteriza por mezclar un ácido hidrocínámico, o una sal o un éster del mismo, tal y como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos hidrocínámicos alfa-sustituídos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 2 MAR 1967

P.A.

Alberto de Eizaburr
Por Poder