

389399

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 A61
SUBCLASE D h

PATENTE DE INVENCION

r-20 13 376.

389399

Memoria Descriptiva

sobre.

20

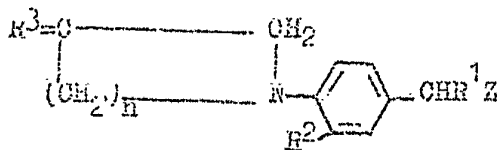


Procedimiento para la obtención de derivados
del ácido fenil-acético.

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT mit beschränkter Haftung,
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana.

=====

La invención se refiere a compuestos de fórmula
la general I



en la que R¹ significa H ó metilo, R² significa Cl, Br

20 MAR. 1958



ó metilo, R^3 significa (H,OH) ú 0, Z significa COOH ó COOH⁴, R^4 significa aquello con 1-4 átomos de carbono y n significa 2 ó 3, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

5. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles, con buena compatibilidad, poseen un excelente efecto antiflogístico que vá acompañado de un buen efecto analgésico y antipirético.

10. Además presentan efectos bacterioestáticos, bactericidas; antiprotozoicos, diuréticos, reductores del azúcar de la sangre y coleréticos, reductores del nivel de la colessterina y protectores contra los rayos. Los compuestos de fórmula I, y sus sales de compatibilidad fisiológica, se pueden emplear por lo tanto como medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

15. El objeto de la invención son, por lo tanto, los compuestos de fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , Z y n tienen los significados arriba indicados, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

20. Son además objeto de la presente invención los compuestos de las siguientes fórmulas Ia a In preferentes, que corresponden a la fórmula I, y en las que los restos no denominados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero sin embargo:

25. Ia R^3 significa (H,OH);
 Ib R^3 significa =0,
 Ic R^3 significa (H,OH) y Z significa COOH;
 Id R^3 significa =0 y Z significa COOH;
 Ie n significa 3;
 If R^3 significa (H,OH) y n significa 3;
 30. Ig Z significa COOH y n significa 3;

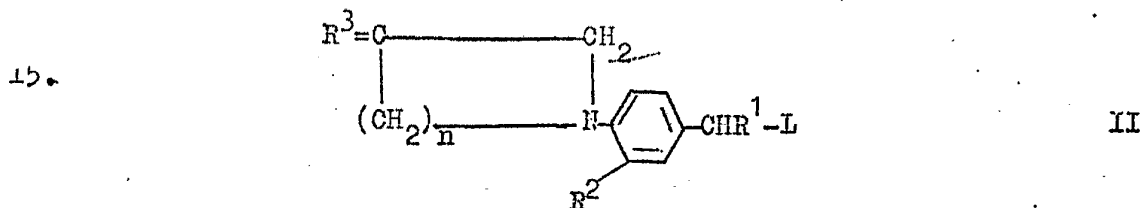
389399

- 3 -

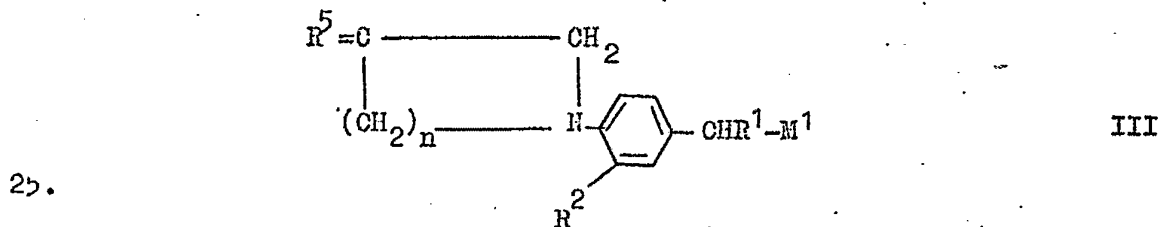


- In R^3 significa (H,OH), Z significa COOH y n significa 3;
- Ii R^2 significa Cl ó Br;
- Ij R^2 significa Cl ó Br y Z significa COOH;
- Ik R^2 significa Cl ó Br y n significa 3;
- 5. Il R^2 significa Cl ó Br, Z significa COOH y n significa 3;
- Im R^2 significa Cl ó Br, R^3 significa (H,OH) y n significa 3;
- In R^2 significa Cl ó Br, R significa (H,OH), Z significa COOH y n significa 3.

10. Objeto de la invención es además, un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula II



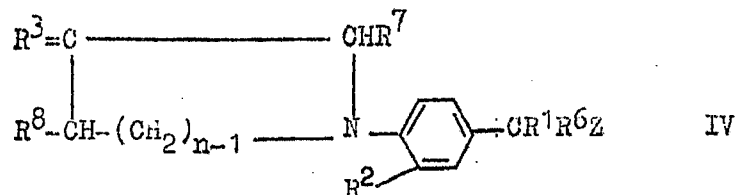
20. en la que L significa CHO ó CH₂OH y R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados arriba indicados, se tratan con agentes oxidantes, ó si un compuesto de fórmula III



30. en la que M^1 significa un equivalente de un átomo de metal ó Mg-Hal, Hal significa Cl, Br ó J, R^2 significa (H,OH) y M^2 significa H ó M^1 y R^1 , R^2 y n tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con CO₂, ó si un compuesto de fórmula



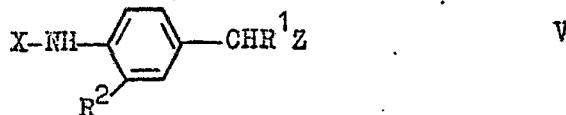
IV:



5.

en la que R^b , R^i y R^o significan H ó COOH, pero como mínimo uno de éstos restos es COOH y R^1 , R^2 , R^3 , Z y n tienen el significado arriba indicado, se tratan con agentes descarboxilantes, ó sí un compuesto de fórmula V

10.



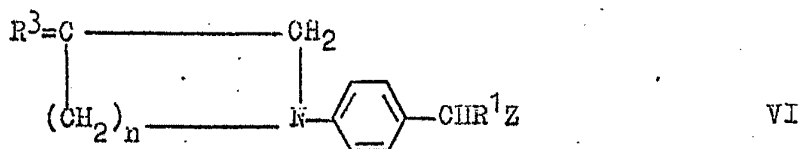
en la que X significa $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{CR}^3-\text{CH}_2-$, $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CR}^3-(\text{CH}_2)_n-$,

$\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ó $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}-\text{CH}_2-$ é Y significa un grupo macro-

15.

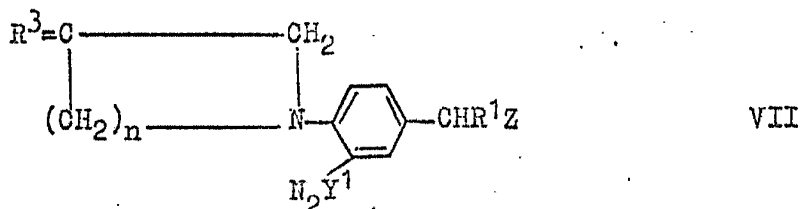
xi esterificado, capaz de reacción y R^1 , R^2 , R^3 , Z y n tienen el significado arriba indicado, se trata con agentes ciclantes ó sí un compuesto de fórmula VI

20.



en la que R^1 , R^3 , Z y n tienen el significado arriba indicado, se trata con agentes clorantes ó bromantes, ó sí en un compuesto de fórmula VII

25.



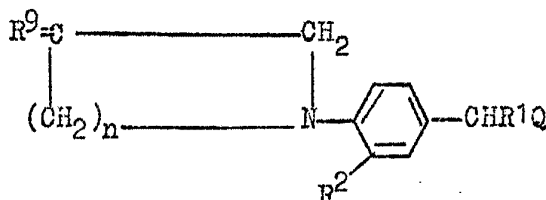
30.

en la que Y^1 significa Cl ó Br y R^1 , R^3 , Z y n tienen el signifi-



cado arriba indicado, el grupo N_2Y^1 se intercambia por cloro ó bromo, ó sí en un compuesto de fórmula VIII

5.



VIII

- en la que Q significa un grupo COOH, en caso dado funcionalmente modificado, y R^9 significa un resto R^3 , en caso dado funcionalmente modificado, donde sin embargo como mínimo uno de éstos
10. restos ha de estar funcionalmente modificado y R^1 , R^2 , R^3 y n tienen el significado arriba indicado, los restos Q ó bien R^9 se transforman, mediante tratamiento con agentes solvolizantes, termolizantes ó formadores de éster en los restos Z ó bien R^3 , ó si un compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula I,
15. donde sin embargo se encuentren adicionalmente uno ó varios grupos sustituibles por hidrógeno y/o enlaces múltiples C-C, se trata con agentes reductores y/o si un compuesto de fórmula Ia se transforma, en caso dado, mediante tratamiento con agentes oxidantes, en un compuesto de fórmula Ib y/o un compuesto de fórmula
20. la Ib por tratamiento con agentes reductores en un compuesto de fórmula Ia y/o un compuesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o antípodos ópticos, y/o un compuesto de fórmula I se transforma, mediante tratamiento con un ácido ó base, en sus sales de compatibilidad fisiológica y/o un compuesto de fórmula I
25. se libera de sus sales mediante tratamiento con una base ó bien ácido.

- En las fórmulas anteriores R^4 significa preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ó isobutilo; pero también puede significar sec.-butilo ó terc.-butilo; M^1 significa preferentemente MgCl, MgBr, MgI ó Li, además un equiva-
- 30.

20 MAR.



- lente de Zn ó Cd. Y es preferentemente Cl ó Br; pero también puede ser, por ejemplo, J, alquilsulfoniloxi con especialmente 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, metansulfoniloxi) ó arilsulfoniloxi, con, especialmente 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi).
- 5.

- Los aldehídos ó bien alcoholes de fórmula II se pueden oxidar a los ácidos fenólicos de fórmula I, como descrito en la literatura, especialmente con aire ú oxígeno, preferentemente bajo adición de catalizadores, tales como Mn, Co, Fe, Ag, V_2O_5 ; con Ag_2O , preferentemente junto con CuO ; con H_2O_2 , preferentemente en presencia de alcalis, con perácidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido perbenzóico ó ácido perftálico; con $KMnO_4$ en medio ácido, neutro ó alcalino, en caso dado bajo adición es $MgSO_4$; con ácido crómico ó CrO_3 , preferentemente en ácido acético glacial, en caso dado bajo adición de benceno ó ácido sulfúrico; con ácido nitroso, con ácido nítrico, preferentemente al 2 - 68 %, en caso dado bajo presión (hasta 100 atm.); con óxidos de nitrógeno; ó con $NaOH$ fundido y/o KOH y O_2 en la fusión; ó con hipohalogenitos. En esta oxidación se trabaja preferentemente en disolventes inertes, tales como agua, ácido acético glacial, dioxano, benceno, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, etanol, metanol, ó en mezclas de estos disolventes y a temperaturas entre -30 y 300° , convenientemente a temperatura ambiente.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- Los compuestos metal-orgánicos de fórmula III (donde M^1 significa preferentemente Li ó $MgHal$) se obtienen por metalización de los haluros bencílicos correspondientemente sustituidos, especialmente con metales alcalinos ó alcalino-térreos, preferentemente con litio ó magnesio ó con compuestos de cada uno
- 30.

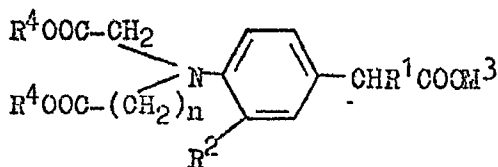


389399

ó de cinc dialquílico.

Estos suministran con CO₂, sólido ó gaseoso, según los métodos descritos en la literatura, los ácidos fenilacéticos de fórmula general I. La metalización, tal como por ejemplo, el tratamiento según Grignard, se efectúa en disolventes, tales como éter, tetrahidrofurano, dioxano ó sus mezclas con hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, a temperaturas entre, preferentemente, -10° y temperatura de ebullición del disolvente empleado. Preferentemente se emplea un exceso grande de una mezcla de virutas de magnesio y de polvo de magnesio y, yá durante el tratamiento según Grignard, se introduce una fuerte corriente de dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción para desplazar la síntesis metaloorgánica de los compuestos de Grignard formados con el haluro aún sin reaccionar.

Los compuestos de fórmula IV, donde R³ significa especialmente =O, cuando R⁶ ó R⁷ es COOH, obtenibles, por ejemplo, por condensación según Dieckmann de un compuesto de fórmula IX



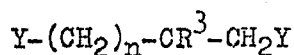
25. donde M³ significa metal alcalino, preferentemente sodio ó potasio y R¹, R², R⁴ y n tienen el significado arriba indicado, en solución ó suspensión alcohólica, anhidro, en presencia de un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo, etilato sódico ó terc.-butilato potásico y ulterior saponificación alcalina parcial ó total, se pueden descarboxilar como se ha descrito en la literatura, por ejemplo, mediante calentamiento en seco ó mediante

30.

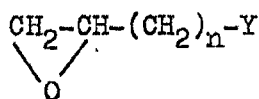


calentamiento en disolventes, tales como agua, etanol, dioxano ó xileno, a temperaturas entre 50° y 250° a los compuestos de fórmula I. Convenientemente se calienta hasta terminar el desarrollo de dióxido de carbono.

5. Los compuestos de fórmula V se pueden ciclar según procedimientos conocidos mediante calentamiento en solución ó suspensión acuosa, en caso dado, en presencia de un catalizador ácido ó básico, ó en un disolvente orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético ó ácido propiónico, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, tal como HCl, a compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula V se obtienen por reacción de compuestos de fórmula X:

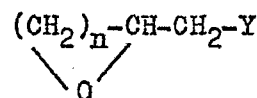


10. en la que R³ é Y tienen el significado arriba indicado, ó de compuestos de fórmula XIa ú XIb:



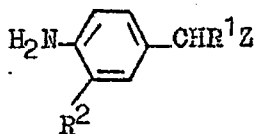
XIa

ó



XIb

20. en las que Y tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula XII:



XII

25.

en la que R¹, R² y Z tienen el significado arriba indicado.

30. Un modo de trabajo ventajoso y especialmente preferido es no aislar los compuestos de fórmula V, sino prepararlos in statu nascendi con ó sin disolvente, en caso dado bajo adición de un catalizador adecuado, y ciclarlos directamente a los com-

20 MAR. 1971

389399

- puestos de fórmula I. Como disolventes entran, en consideración por ejemplo, el agua, los alcoholes alifáticos inferiores, etilenglicol, benceno, tolueno, cloroformo, diclorobenceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo ó dimetilformamida ó las mezclas de tales disolventes. Según los materiales de partida que se empleen se trabaja a temperaturas bajas, por ejemplo, a temperatura ambiente, ó temperaturas más elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. En casos individuales pudiera ser necesario efectuar la reacción bajo presión (hasta 200 atm.) ó a temperatura más elevada (hasta 300°).

El empleo de un catalizador, por ejemplo, de una base, tal como NaOH, KOH, carbonato sódico ó potásico, es posible, pero no es imprescindible.

15. El resto R^2 se puede introducir en los compuestos de fórmula VI según los métodos descritos en la literatura, mediante sustitución directa.

- Una cloración se efectúa, por ejemplo, por reacción directa con cloro elemental en un disolvente inerte, tal como agua, CCl_4 , ácido acético, sin o bajo adición de catalizadores específicos, tales como, por ejemplo, $FeCl_3$, $AlCl_3$, $SbCl_3$ ó $SnCl_4$, preferentemente entre -10° y 100° ; ó por reacción en solución fuertemente ácido clorhídrica con H_2O_2 ó con $NaClO_3$, produciéndose la cloración por el cloro que se forma in statu nascendi; ó por reacción con SO_2Cl_2 en un disolvente inerte, tal como clorobenceno, en presencia de catalizadores formadores de radicales, por ejemplo, peróxidos, preferentemente a $80^\circ-180^\circ$; ó por reacción con NO_2Cl ó $NOCl$ en CS_2 ó hexano. Una bromación se efectúa, por ejemplo, con especial facilidad por reacción directa con bromo elemental en un disolvente inerte, tal como por



- ejemplo, CS_2 , ácido acético ó CCl_4 especialmente bajo adición de catalizadores específicos que actúan como transmisores de bromo, tal como, por ejemplo, virutas de hierro, AlCl_3 , AlBr_3 , FeCl_3 , yodo ó piridina, preferentemente entre -30° y 90° , ó
5. reacción con ácido subbromico, hipobromitos acílicos, N-bromoimidias tales como N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida ú otros agentes cededores de bromo, tales como 1,3-bromo-5,5-dimetilhidantoina, en disolventes inertes, tales como nitrobenceno ó CS_2 , preferentemente a -10° hasta 150° ; ó por reacción con NOBr ó
10. NO_2Br en CS_2 ó ciclohexano.

- En los compuestos diazócicos de fórmula VII se puede intercambiar la agrupación diazócica según los métodos descritos en la literatura por cloro ó bromo. Los compuestos de fórmula VII se obtienen según métodos descritos en la literatura por diazotación de los correspondientes compuestos amino (fórmula I, NH_2 en lugar de R^2), por ejemplo, en soluciones acuosas ácido clorhídricas ó ácido bromhídricas mediante adición de la cantidad calculada de un nitrito inorgánico, preferentemente NaNO_2 ó KNO_2 a temperaturas entre -20° y $+5^\circ$ ó en un disolvente inerte,
15. tal como dietiléter, isopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, dietilenglicoldimetiléter ó dietilenglicoldietiléter, mediante adición de un nitrito orgánico, tal como n-butilnitrito, n-amilnitrito ó isoamilnitrito a temperaturas entre -20° y $+5^\circ$.
- 20.

25. El grupo diazócico se intercambia por cloro, preferentemente en solución acuosa en presencia de Cu_2Cl_2 , según el método de Sandmeyer. El intercambio por bromo se puede efectuar, por ejemplo, en solución acuosa en presencia de Cu_2Br_2 según Sandmeyer ó por reacción con bromo al perbromuro diazócico y ulterior hervor en disolventes, tales como agua ó alcoholes infe-
- 30.

389399



riores. Pero también se logra transformar los bromuros diazó-
icos con $HgBr_2$ en los bromuros de mercurio diazóicos y descompo-
ner éstos térmicamente a los compuestos de bromo deseados.

Los compuestos de fórmula I se obtienen además por sol-

5. vólisis, termólisis, esterización ó reesterización de compuestos
de fórmula VIII. En caso de que Q signifique un grupo carboxi-
lo funcionalmente modificado representa especialmente uno de los
siguientes restos:

10. $-CHal_3$; $-COF$; $-COHal$; $COOR^4$; $-C(OR^4)_3$; $-CN$; $-CONH_2$; $-CONHR^4$;
 $-CONR^4R^{10}$, donde R^{10} significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono
y R^4 y R^{10} pueden ser iguales ó diferentes y juntos significar
también tetrametileno ó pentametileno, en caso dado interrumpi-
dos por O; $-CONHOH$; $-C(OH)=NOH$; $-CONHNH_2$; $-CON_3$; $-C(OR^4)=NH$;
 $-C(NH_2)=NNH_2$; $-C(NHNH_2)=NH$; $-CSOH$; $-COSH$; $-CSOR^4$; $-COSR^4$;
15. $-CSNH_2$; $-CSNHR^4$; ó $-CSNR^4R^{10}$.

En caso de que R^9 es (H, grupo hidroxil funcionalmente
modificado) significa éste último especialmente Cl, Br, J, O-aci-
lo, O-alquilo, O-arilo, O-aralquilo, O- SO_2 -alquilo, O- SO_2 -arilo,
ONO₂, O-CHO, tetrahidropiranyl-2-oxi, O-Oalquilo, -OOH, pero tam-
20. bién BH_2 , BHR^4 , BR^4R^{10} ó NH_2 . Acilo significa preferentemen-
te un resto ácido graso especialmente con 1 - 6 átomos de carbo-
no, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, va-
lerianilo ó capronilo. Alquilo significa especialmente metilo,
etilo, propilo, sec.-propilo, butilo, sec-butilo, isobutilo,
25. terc.-butilo, amilo, isoamilo ó hexilo, arilo significa espe-
cialmente fenilo, p-tolilo, p-bromofenilo, α -nftilo ó β -naf-
tilo. Aralquilo significa especialmente bencilo ó trifenilmeti-
lo.

Si el resto R^9 es un carboniloxígeno, funcionalmente
30. modificado, entonces se trata en los compuestos de fórmula VIII



preferentemente de cetales, especialmente cetales etilénicos, hemicetales, oximas, hidrazonas, semicarbazonas ó bases de Schiff.

- Estos derivados VIII funcionales de los compuestos de fórmula I se pueden solvolizar, ó bien termolizar, especialmente hidrolizar según los métodos descritos en la literatura, a los compuestos de fórmula general I. La hidrólisis se efectúa en medio ácido ó, en caso dado alcalino, a temperaturas entre -20° y 300°, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente seleccionado. Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico ó bromhídrico; como catalizadores básicos se emplea convenientemente el hidróxido sódico, potásico ó calcico, el carbonato sódico ó potásico. Como disolvente se selecciona preferentemente agua; alcoholes inferiores tales como etanol; metanol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano; amidas tales como dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfonas tales como tetrametilsulfona; ó sus mezclas, especialmente las mezclas que contienen agua.
5.
10.
15.

- Los derivados de ácido se pueden saponificar sin embargo también, por ejemplo, en éter ó benceno, bajo adición de bases fuertes, tales como carbonato potásico ó sin disolventes mediante fusión con alcalis, tales como KOH y/o NaOH ó alcalis no térreos a ácidos fenilacéticos de fórmula I.
- 20.

- Una forma de ejecución de la invención, especialmente preferente, es la saponificación de tioamidas correspondientes, por ejemplo, de los feniltioaceto-morfolidos, -piperididos, -pirrolididos, -dimetilamidas ó dietilamidas, correspondientemente sustituidas. Tales tioamidas se obtienen también por reacción de las acetofenonas, correspondientemente sustituidas, con azufre y el amida correspondiente.
25.
30.

389399



También las amidas, obtenibles por reacción de las acetofenonas con polisulfuroamónico según el método de Willgerodt, conocido por la literatura, se pueden emplear bien como productos de partida. La hidrólisis de los tioamidas ó bien de las amidas se efectúa preferentemente por calentamiento con ácido clorhídrico acuoso.

5.

Las tioamidas ó bien amidas no necesitan aquí ser necesariamente aisladas sino someter la mezcla de reacción, en la cual se han formado, directamente a la hidrólisis.

10.

Mediante calentamiento seco de ésteres alquílicos, especialmente terciarios, de fórmula VIII ($Q = \text{COO-terc.-alquilo}$) a temperaturas entre 50 y 350° se obtienen los ácidos de fórmula I ($Z = \text{COOH}$). La termólisis se puede efectuar, también en disolventes inertes, tales como benceno, agua, dimetilformamida, etilenglicol, glicerina, dimetilsulfóxido, ciclohexanol, preferentemente bajo adición de cantidades catalíticas de ácidos, tales como ácido p-toluenosulfónico.

15.

Los ésteres de fórmula I ($Z = \text{COOR}^4$) se pueden obtener según los métodos descritos en la literatura. Así se puede, por ejemplo, hervir un ácido de fórmula I ($Z = \text{COOH}$) con R^4OH en exceso en presencia de un ácido inorgánico ú orgánico, tal como por ejemplo, HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, benceno, tolueno ó xileno. Los ésteres metílicos se pueden obtener también por reacción de los ácidos libres según los métodos descritos en la literatura con diazometano en un disolvente inerte.

20.

25.

30.

Además, se pueden obtener los ésteres de fórmula I ($Z = \text{COOR}^4$) por reacción de sales metálicas de fórmula VIII



$\Delta R^9 = (H, OH)$ ú 0; Q = COOM¹⁷ preferentemente de las sales alcalinas ó de plata con naitros alquílicos de fórmula R^4-Hal , en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, benceno ó con alquiloclorosulfitos de fórmula R^4OSOCl y termólisis de los productos de adición obtenidos.

5.

Pero también se pueden transformar los naitros de ácido ó nitrilos correspondientes, nitrviendo con un alcohol de fórmula R^4OH , en caso dado en presencia de un catalizador ácido, según los métodos descritos en la literatura, en ésteres de fórmula I ($Z = COOR^4$).

10.

Finalmente se pueden obtener los ésteres de fórmula I ($Z = COOR^4$) por reesterificación de otros ésteres de fórmula I ($Z = COOR^{11}$; R^{11} = un resto orgánico arbitrario) con un alcohol R^4OH en exceso.

15.

Además es posible obtener un compuesto de fórmula I partiendo de un producto previo con el mismo armazón básico pero que, adicionalmente ó en lugar de átomos de hidrógeno, contiene uno ó varios grupos reducibles y/o sustituibles por hidrógeno y/o enlaces múltiples C-C y tratar éstos con agentes cededores de hidrógeno. Los grupos sustituibles por hidrógeno son, especialmente Hal ú oxígeno en un grupo carbonilo, así como agrupaciones diazónicas. Un grupo reducible es especialmente el grupo N-óxido.

20.

Fundamentalmente entran en consideración como métodos de reducción, según el material de partida que se haya seleccionado, todos los procedimientos usuales descritos en la literatura.

25.

Para la hidrogenación de los enlaces múltiples y en la hidrólisis de grupos vencílicos se trabaja preferentemente a presión normal, de manera que la hidrogenación se interrumpa des-

30.

389399



- pués de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. Se puede trabajar fundamentalmente en medio ácido, neutro ó básico. Para las hidrogenaciones catalíticas y/o hidrogenólisis son adecuados como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, níquel y cobalto. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, paladio sobre carbón, carbonato cálcico ó carbonato de estroncio), como catalizadores de óxido, (por ejemplo, óxido de platino) ó como catalizadores de metal de partícula fina. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales de Raney, el níquel también sobre gel de sílice ó piedra pómez como soporte. La hidrogenación se puede efectuar a temperatura ambiente y presión normal ó también a temperatura más elevada y/o bajo presión más elevada.
5. Preferentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atms. y a temperaturas entre -80° y 200° , ante todo entre temperatura ambiente y $+100^{\circ}$. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente, tal como agua, metanol, isopropano, n-butanol, acetato de etilo, dioxano, ácido acético ó tetrahidrofurano; pero también se pueden emplear las mezclas de estos disolventes entre sí.
10. Como método de reducción general se puede emplear también la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, por tratamiento de metales con ácidos ó bases.
15. Así se puede, por ejemplo, emplear una mezcla de cinc con ácido ó lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico ó ácido acético, ó de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio ú otro metal alcalino en un alcohol inferior, tal como etanol, isopropanol ó butanol. También se puede emplear, además, una aleación de aluminio-níquel en solución alcalina-acuo
- 20.
- 25.
- 30.



sa, en caso dado bajo adición de etanol. También es adecuada la amalgama de sodio ó aluminio en solución acuoso-alcohólica ó acuosa para la producción de hidrógeno nascente. La reacción se puede efectuar también en fase heterogénea; empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.

10. Los compuestos hidroxí obtenidos de fórmula I ($R^3 = H, OH$) se pueden transformar, mediante tratamiento con agentes oxidantes ó bien deshidrantes según los métodos que están descritos con más detalle en la literatura, en los correspondientes compuestos 3-oxopirrolidino ó bien 3-oxopiperidino. Preferentemente se emplea CrO_3 en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, dimetilformamida ó ácido acético glacial, ó dimetilsulfóxido junto con dicitclohexilcarbodiimida y, en caso dado, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo benceno ó tolueno.

20. Los compuestos oxo obtenidos de fórmula I ($R^3 = O$) se pueden reducir con agentes de reducción adecuados preferentemente hidruros de metal complejos, según métodos conocidos a los correspondientes compuestos 3-hidroxipirrolidino ó bien 3-hidroxipiperidino. Las condiciones de reacción se deben seleccionar aquí, por ejemplo, mediante empleo de $NaBH_4$ en metanol, en caso dado en presencia de cloruro de aluminio ó de bromuro de litio, de manera que el grupo Z (donde Z tiene el significado indicado al principio) se mantenga intacto. Se trabaja convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol inferior, éter, tetrahidrofurano ó etilenglicoldimetiléter. La reacción se efectúa ventajosamente hirviendo la

mezcla de reacción hasta el final. La descomposición de los complejos de metal formados se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, con una solución acuosa de cloruro amónico.

Un compuesto de fórmula I se puede transformar con un ácido en

5. la correspondiente sal de adición de ácido. Para ésta reacción entran aquellos ácidos en consideración que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos orgánicos e inorgánicos, tales por ejemplo, los ácidos carboxílicos ó sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ó
10. heterocíclicos, mono ó polibásicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dimetilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico,
15. ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido β -hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalinmono- y -disulfónico, ácido sulfúrico, ácido ní-
20. trico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico ú ácido bromhídrico ó ácidos fosfóricos tales como el ácido ortofosfórico.

Por otra parte se pueden transformar los compuestos de fórmula I ($Z = \text{COOH}$), por reacción con una base, en una de sus sales amónicas ó metálicas fisiológicamente compatibles.

25. Como sales entran especialmente en consideración las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además las sales amónicas sustituidas, tales como, por ejemplo, las sales dimetil- y dietil-amónicas, monoetanol-, dietanol- y trietanolamónicas,
30. ciclohexilamónicas, dicitclohexilamónicas y dibenciletilendiamó-

389399



nicas.

5. A la inversa se pueden liberar los compuestos de fórmula I de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico ó potásico, carbonato sódico o potásico o bien de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico ó sulfúrico.

10. En caso de que los compuestos de fórmula I contengan un centro asimétrico se presentarán generalmente en forma racémica. Si muestran dos centros asimétricos entonces se obtienen en la síntesis, por lo general, como mezclas de dos racematos de los cuales, en forma conocida, se pueden aislar y obtener en forma pura los distintos racematos, por ejemplo, mediante recristalización repetida en disolventes adecuados.

15. Los racematos se pueden separar en sus antípodas ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como están indicados en la literatura. Así se pueden precipitar algunas mezclas racémicas como eutécticos, en lugar de en forma de cristales mixtos, y separar de ésta manera, pudiendo en éstos casos ser también posible una precipitación selectiva. Se dará sin embargo preferencia al método de la separación química. Según ésta se forman de la mezcla racémica los diastereómeros. por

20. reacción con un adyuvante ópticamente activo. Así se puede reaccionar, en caso dado, una base ópticamente activa con el grupo carboxilo, ó un ácido ópticamente activo con el grupo amino,

25. de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, se pueden formar las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula I con sales ópticamente activas, tales como quinina, quinconidina, brucina, cinconina, hidroxihidrindamina, morfina, 1-feniletilamina, 1-naftiletilamina, feniloxinartilamina, quinidina, estricina,

30.



- aminoácidos básicos tales como lisina, arginina, ésteres de aminoácidos, ó con ácidos ópticamente activos tales como el ácido (+)- y (-)-tartárico, ácido dibenzoil-(+)- y (-)-tartárico, ácido diacetyl-(+)- y (-)-tartárico, ácido canférico, ácido
5. -canfersulfónico, ácido (+)- y (-)-mandélico, ácido (+)- y (-)-málico, ácido (+)- y (-)-2-fenilbutírico, ácido (+)- y (-)-dinitrodifénico ó ácido (+)- y (-)-láctico. En forma similar se pueden obtener los éster-diasreómeros por esterificación de los compuestos de fórmula I ($Z = \text{COOH}$) con alcoholes ópticamente
10. te activos, tales como borneol, mentol, octanol-2. La diferencia en la solubilidad de las sales diastereómeras ó bien ésteres obtenidos permite la cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de los compuestos ópticamente activos de las mezclas.
15. Los hidroxiácidos de fórmula Ic ó hidroxiésteres de fórmula Ia ($Z = \text{COOR}^4$) se pueden transformar, además, por re-esterificación con uno de los ácidos ópticamente activos, arriba mencionados, en ésteres diastereómeros adecuados, que ya se pueden separar debido a sus diferentes solubilidades. Los com-
20. puestos ópticamente activos de fórmula I se obtienen por saponificación de los diastereómeros puros. Pero también se puede preparar primeramente, con anhídrido itálico ó anhídrido succínico, los ésteres ácidos del ácido itálico ó bien succínico y los ácidos débiles así obtenidos transformar, con una de las
25. bases ópticamente activas arriba indicadas, en las sales diastereómeras y de éstas obtener los enantiómeros puros. De los cetoácidos de fórmula Id y los cetoésteres de fórmula Ib se pueden obtener, por reacción con reactivos de cetona ópticamente
30. activos, tales como, por ejemplo, mentilnicrazina ó mentil-semicarbacida, las correspondientes hidrazonas ó bien semicar-



- bazonas diastereómeras, de las cuales se puede obtener asimismo los enantiómeros puros. Especialmente ventajosa es la separación de los racematos ó bien de las mezclas de racematos con ayuda de métodos cromatográficos. Se pueden emplear ó bien materiales soporte ópticamente activos, tales como por ejemplo, ácido tartárico, fécula, azúcar de caña, celulosa, acetil celulosa y un eluyente ópticamente activo, para la separación en los enantiómeros puros, ó un material soporte ópticamente inactivo, tal como, por ejemplo, gel de sílice u óxido de aluminio en combinación con un eluyente ópticamente activo. Los antipodas ópticos se pueden separar también bioquímicamente empleando reacciones selectivas enzimáticas. Así se pueden someter los ácidos racémicos de fórmula I ($Z = \text{COOH}$) a una oxidación asimétrica ó, en caso dado, a una descarboxilación que, por oxidación ó descarboxilación, destruye una de las formas, mientras la otra forma se mantiene invariable. También es posible el empleo de una hidrólisis en un derivado de ácido funcional de la mezcla racémica para la formación preferente de una forma ópticamente activa. Así se pueden someter los ésteres ó amidas de los ácidos de fórmula I ($Z = \text{COOH}$) a los efectos de una hidrólisis que saponifica selectivamente uno de los enantiómeros y deja el otro invariable.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Naturalmente también es posible obtener los compuestos ópticamente activos según los métodos descritos empleando productos de partida que ya son ópticamente activos.

25.

Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semi-líquidos, como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias vehículo entran aquellas sustancias orgánicas ó inorgánicas en consideración, que son adecuadas para aplicación paren-

30.



teral, enteral ó topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleosas o acuosas así como las suspensiones, emulsiones ó implantados.

5. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, jarabes, zumos ó supositorios, para la aplicación topical los unguentos, cremas ó polvos.

10. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados y mezclarse con adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, estabilización ó humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes.

15. Las sustancias se administran preferentemente en una dosificación de 0,1 a 2000 mg por unidad de dosificación.

En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: la mezcla de reacción, se ajusta, en caso dado, mediante adición de ácido clorhídrico ó lejía sódica, al pH indicado, se extrae con éter, acetato de etilo ó cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, el disolvente se separa por destilación y el residuo se cristaliza en el disolvente indicado.

20. EJEMPLO 1

a) 7,7 g de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil-7-propanal (obtenible del tetrahidropiranyléter de la 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-acetofenona por reacción con cloruro metoximetiltrifenilfosfónico y ulterior hidrólisis ácida) se vierten en una suspensión preparada de 9 g de nitrato de plata y 4,7 g



de NaOH en 70 cc de agua. Se agita durante 10 horas a temperatura ambiente, después de separa por filtración de los productos de reacción obtenidos, el filtrado se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiridino)-fenil7-propiónico como mezcla de dos racematos. P.f. 160-165°.

5.

Después de hervir con acetato etílico queda el racemato de punto de fusión más alto; P.f. 179 - 181° (de isopropanol); sal ciclohexilamínica P.f. 182 - 185°.

10.

De la lejía madre se obtiene, por evaporación del disolvente, el racemato de punto de ebullición más bajo, p.f. 143 - 147°; sal ciclohexilhexamínica, p.f. 161 - 164°.

En forma análoga se obtiene a partir de:

15.

- 3-clor-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetaldehido
- 3-bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetaldehido
- 3-metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetaldehido
- 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetaldehido
- 3-bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetaldehido
- 3-metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetaldehido

20.

- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil7-propanal
- 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil7-propanal
- 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil7-propanal
- 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil7-propanal
- 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil7-propanal

25.

- 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetaldehido
- 3-bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetaldehido
- 3-metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetaldehido
- 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetaldehido
- 3-bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetaldehido
- 3-metil-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetaldehido

30.

- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil7-propanal



- 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propanal
2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propanal
2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propanal
2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propanal
5. 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propanal
- Por oxidación con Ag₂O recién preparado:
- ácido 3-cloro-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenilacético
ácido 3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenilacético, sal
ciclohexilaminica, p.f. 139 - 141^o
ácido 3-metil-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenilacético
10. ácido 3-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenilacético,
p.f. 130-131^o
ácido 3-bromo-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenilacético
ácido 3-metil-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenilacético
ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propio-
nico, p.f. 135-137^o
ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propio-
nico, p.f. 108 - 110^o
15. ácido 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico
ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propio-
nico, p.f. 182 - 184^o, sintoniza. a partir de 165^o
ácido 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionico
ácido 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacético
ácido 3-bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacético
20. ácido 3-metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacético
ácido 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacético
ácido 3-bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenilacético
ácido 3-metil-4-(3-oxopiperidino)-fenilacético
ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico
25. ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico
ácido 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico
ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico,
sal diciclohexilaminica; p.f. 119 - 124
ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico
ácido 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico



b) A 17,4 g de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil- $\sqrt{7}$ -
 -propiónico, disuelto en 150 cc de metanol se gotea, bajo
 5. agitación, la cantidad de solución etérica de diazometano
 necesaria hasta que ya no se observe ningún desprendimien-
 to de nitrógeno.

Después de 20 minutos se evapora el disolvente, el re-
 siduo se recoge en éter, la solución etérica se filtra, se
 lava con NaOH 0,1 n y agua, se seca sobre Na₂SO₄ se evapo-
 10. ra y el residuo se destila. Se obtiene el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-
 -(3-hidroxipiperidino)-fenil- $\sqrt{7}$ -propionato de metilo, p.eb.
 165 - 167°/0,05 mm.

En forma análoga se obtiene a partir de los ácidos
 arriba mencionados, con diazometano, el 3-cloro-4-(3-hidro-
 xipirrolidino)-fenilacetato de metilo,

15. 3-bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de metilo
 3-metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de metilo
 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de metilo
 3-bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de metilo
 3-metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de metilo

20. 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil- $\sqrt{7}$ -propionato de
 metilo
 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil- $\sqrt{7}$ -propionato de
 metilo
 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil- $\sqrt{7}$ -propionato de
 metilo
 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil- $\sqrt{7}$ -propionato de
 metilo
 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil- $\sqrt{7}$ -propionato de
 metilo

25. 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de metilo
 3-bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de metilo
 3-metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de metilo
 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de metilo
 3-bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de metilo

30. 3-metil-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de metilo

389399

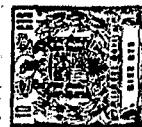
MAR. 1954



- 2- β -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -propionato de metilo
- 2- β -bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -propionato de metilo
- 2- β -metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -propionato de metilo
- 2- β -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -propionato de metilo
- 5. 2- β -bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -propionato de metilo
- 2- β -metil-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -propionato de metilo
- c) 10 g de ácido 2- β -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -propiónico (p.f. 179 - 181^o) se dejan reposar durante 15 horas a temperatura ambiente en 150 cc de ácido clorhídrico etanólico. La solución de reacción se evapora, el residuo se disuelve en agua y se elabora en la forma usual (pH 4,0 - 5,0). Se obtiene el 2- β -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -propionato de etilo, p.eb. 170 - 172^o/0,01 mm. Del ra cemato, del punto de fusión más bajo, (p.f. 143-147^o) se obtiene un éster etílico del p.eb. 176 - 178^o/0,01 mm.
- 10.
- 15.

En forma análoga se obtiene, a partir de los ácidos correspondientes con ácido clorhídrico etanólico el:

- 3-cloro-4-(3-hidro^opirrolidino)-fenilacetato de etilo
- 3-bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de etilo
- 20. 3-metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de etilo
- 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de etilo
- 3-bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de etilo
- 3-metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de etilo
- 2- β -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil γ -propionato de etilo
- 25. 2- β -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil γ -propionato de etilo
- 2- β -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil γ -propionato de etilo
- 2- β -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -propionato de etilo
- 2- β -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -propionato de etilo
- 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de etilo
- 30. 3-bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de etilo



- 3-metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de etilo
 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de etilo
 3-bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de etilo
 3-metil-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de etilo
5. 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
10. 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
 así como por reacción con metanol, y HCl los correspondientes ésteres metílicos, por ejemplo, el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino) $\sqrt{7}$ -fenilacetato de metilo, por reacción con n-propanol y HCl los correspondientes ésteres n-propílicos, por ejemplo, el
15. 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino) $\sqrt{7}$ -fenilacetato de n-propilo, por reacción con alcohol isopropílico y HCl el correspondiente éster isopropílico, por ejemplo, el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino) $\sqrt{7}$ -fenilacetato de isopropilo.
- Por reacción con n-butanol y HCl, el correspondiente éster n-butílico, por ejemplo, el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino) $\sqrt{7}$ -fenilacetato de n-butilo.
20. Por reacción de 2-butanol y HCl, el correspondiente éster sec.-butílico, por ejemplo, el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino) $\sqrt{7}$ -fenilacetato de sec.-butilo.
25. Por reacción con alcohol isobutílico y HCl, el correspondiente éster isobutílico, por ejemplo, el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino) $\sqrt{7}$ -fenilacetato de isobutilo.
- d) 18,5 g de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo (p.eb. 170 - 173 $\frac{2}{0}$, 0,01 mm, obtenida a
30. partir de una mezcla de los dos racematos del ácido 2- $\sqrt{3}$ -



5. cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil-7-propionico) se disuelven en 150 cc de benceno y 150 cc de dimetilsulfóxido, se agrega a una mezcla de 18,6 g de dicitclohexilcarbodiimida, 4,8 cc de piridina y 2,31 cc de ácido trifluoracético y se deja reposar durante la noche. Después de agregar éter se filtra, el filtrado se diluye con agua y se elabora en la forma usual (pH 4,2 - 5,2). Se obtiene el 2-3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil-7-propionato de etilo, p.eb. 185 - 189^o/0,05 mm.

10. En forma análoga se obtienen de los restantes hidroxieésteres arriba mencionados, por reacción con dimetilsulfóxido y dicitclohexilcarbodiimida los cetoésteres correspondientes.

e) 7,1 g de ácido 2-3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil-7-propionico se disuelven en 25 cc de metanol, se mezclan con 1,8 g de NaBH₄, se agita durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se calienta durante 10 minutos a 60^o. Después de la elaboración usual (pH 4-5) se obtiene el ácido 2-3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil-7-propionico como mezcla de dos racematos que, mediante tratamiento con acetato de etilo caliente, se puede separar en un racemato de alto punto de fusión (p.f. 179 - 181^o) y en un racemato de bajo punto de fusión (p.f. 143 - 147^o).

20. En forma análoga se obtienen, a partir de los demás cetoácidos arriba mencionados y de los correspondientes ésteres alquílicos, por reacción con NaBH₄ en metanol, los hidroxiaácidos correspondientes así como los correspondientes ésteres alquílicos.

25.

EJEMPLO 2

30. 1 g de 2-3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil-7-propanal se enfría en una mezcla de 20 cc de ácido acético y 20 cc de benceno a 0 - 4^o y bajo agitación se mezcla en el plazo de 10 mi-



nutos con una solución de 0,25 g de CrO₃ en 1 cc de agua y 20 cc de ácido acético. Después de reposar durante 1 hora a temperatura ambiente se agregan 10 cc de metanol, después se diluye con agua. Se extrae con éter, la fase etérica se agita con NaOH al 4 %, los extractos alcalinos se elaboran en la forma usual (pH 5,2 - 5,4) y se obtiene el ácido 2- β -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -propiónico: sal dicitclohexilamínica, p.f. 119-124°.

EJEMPLO 3

10. 1,5 g de 2- β -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -1-propanol (obtenible por reacción de 2-(3-nitro-4-bromofenil)-1-propanol con cetal 3-piperidon-etilénico, reducción del 2- β -nitro-4-(3,3-etilendioxi-piperidino)-fenil γ -1-propanol obtenido al compuesto amino, diazotación bajo cetalhidrólisis y reacción de Sandmeyer simultánea) se disuelven en 10 cc de H₂SO₄, al 10 %.
15. Se agregan 0,6 g de Na₂Cr₂O₇ · 2H₂O, se agita durante 2 horas a 60° se enfría, se elabora en la forma usual y por purificación cromatográfica en gel de sílice se obtiene el ácido 2- β -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -propiónico; sal dicitclohexilamínica, p.f. 119 - 124°.

20. En forma análoga se obtienen, a partir de:

- 2- β -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -1-etanol
 2- β -bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -1-etanol
 2- β -metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -1-etanol
 2- β -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -1-etanol
 25. 2- β -bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -1-etanol
 2- β -metil-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -1-etanol
 2- β -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -1-propanol
 2- β -bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -1-propanol
 2- β -metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -1-propanol
 30. 2- β -bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -1-propanol



2- β -metil-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -1-propanol por oxidación, los ácidos carboxílicos correspondientes.

EJEMPLO 4

5. Una solución de ácido 2-metil-2- β -bromo-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil γ -malóico (obtenible de 3-amino-4-(3-acetoxi-piperidino)-fenilacetato de etilo y carbonato dietílico en presencia de NaH, alquilación del éster malóico sustituido así obtenido, con CH₃I en presencia de C₂H₅ONa, diazotación, reacción de Sandmeyer y saponificación de 2-metil-2- β -bromo-4-(3-acetoxi-piperidino)-fenil γ -malonato de dietilo con HCl) en HCl concentrado en exceso se hierve hasta terminar el desarrollo de CO₂. Después de enfriar y la elaboración usual (pH 4 - 5) se obtiene el ácido 2- β -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -propiónico, p.f. 182 - 184°; sintetiza a partir de 165°.
- 10.

15. En forma análoga se obtienen, a partir de:
- ácido 2-metil-2- β -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -malóico
20. ácido 2-metil-2- β -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -bromo-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -metil-4-(3-oxopirrolidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -malóico
25. ácido 2-metil-2- β -bromo-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -malóico
ácido 2-metil-2- β -metil-4-(3-oxopiperidino)-fenil γ -malóico
hirviendo, con HCl concentrado, el correspondiente ácido 2-aril-propiónico.

EJEMPLO 5

30. 12 g de ácido 2-(4-amino-3-clorofenil)-propiónico



(p.f. 114 - 115^o; obtenible de 2-(4-amino-3-clorofenil)-propionitrilo por saponificación con HCl al 25 %) y 28 g de 1,4-dibromo-butan-2-ol (p.eb. 70 - 75^o/0,4 mm; obtenible de 1,2,4-trihidroxibutano con HBr) se calientan en 40 cc de agua hasta hervir.

5. En la solución de reacción se gotean en el plazo de 7 horas 14,4 g de NaOH en 50 cc de agua. Después se hierve la mezcla de reacción, en la que se forman intermediariamente el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-3-hidroxi-1-butilamino)fenil $\sqrt{7}$ -propiónico y el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-2-hidroxi-1-butilamino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico

10. en forma de sus sales sódicas, aún durante 3 horas y después se elabora en la forma usual a un pH de 4,2. Se obtiene el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico del p.f. 135 - 137^o (de acetato de etilo/hexano).

En forma análoga se obtienen, a partir de:

- 15. ácido 4-amino-3-clorofenilacético
- ácido 4-amino-3-bromofenilacético
- ácido 4-amino-3-metilfenilacético
- ácido 2-(4-amino-3-bromofenil)-propiónico
- ácido 2-(4-amino-3-metilfenil)-propiónico

20 por reacción con 1,4-dibromo-butan-2-ol, los correspondientes ácidos 4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacéticos o bien propiónicos.

EJEMPLO 6

a) 15 g de ácido 2-(4-amino-3-clorofenil)-propiónico y 34,5 g de 1,5-dibromopentan-2-ol (obtenido de alcohol tetrahidrofurfurílico por tratamiento con HBr) se mezcla con 50 g de lejía sódica acuosa y se hierve bajo agitación. Después de 2,5 horas y después de 5 horas se agregan cada vez 25 g de lejía sódica acuosa al 20 %. Después de hervir durante otras 3 horas se elabora en la forma usual la solución de reacción en la que

25. se han formado intermediariamente el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(5-bro-

30.



- mo-4-hidroxi-1-pentilamino)-fenil7-propiónico y el ácido 2-73-cloro-4-(5-bromo-2-hidroxi-1-pentilamino)-fenil7-propiónico en forma de sus sales sódicas. Después de purificar cromatográficamente (gel de sílice; benceno: ácido acético glacial = 9:1)
5. se obtiene el ácido 2-73-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil7-propiónico, p.f. 160 - 165° (acetato de etilo/hexano).
- b) 2,8 g de ácido 2-73-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil7-propiónico se disuelven en 50 cc de etanol y se mezcla con la cantidad calculada de NaOH etanólico. Después de agregar 50 cc de dietiléter y filtrar se obtiene la sal sódica del ácido 2-73-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil7-propiónico, p.f. 201 - 203° (isopropanol/dietiléter).
10. c) 2,8 g de ácido 2-73-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil7-propiónico se disuelven en 50 cc de etanol y se mezcla con la cantidad calculada de HCl etanólico. Después de agregar 50 cc de dietiléter y filtrar se obtiene el hidrocloruro del ácido 2-73-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil7-propiónico.
15. En forma análoga se obtiene de los correspondientes ácido 4-amino-fenilacéticos ó bien -propiónicos, por reacción con 1,5-dibromopentan-2-ol, los correspondientes ácidos 4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacéticos ó bien -propiónicos y en caso dado, por ulterior reacción con hidróxidos de metal alcalino, ó metal alcalino-térreo, ó bien aminas, ó con ácidos, las sales correspondientes.
20. EJEMPLO 7
25. A 70 - 90° se introduce en una mezcla de 28 g de ácido 2-(3-cloro-4-tetrahidrofurfuril-amino)fenil)-propiónico (obtenido por reacción de cloruro tetrahidrofurfurílico con 2-(3-cloro-4-amino)fenil)-propionato de etilo y ulterior saponificación alcalina del producto de reacción) y 20 g de ácido acé-
- 30.



tico, 17 g de gas HBr seco, a continuación se calienta aún duran-
te 3 horas a 100°, se deja enfriar, se vierte en agua de hielo y
después de la elaboración usual se obtiene el ácido 2- β -cloro-
4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -propiónico, p.f. 160-165°.

- 5. En forma análoga se obtienen, a partir de:
 ácido 3-cloro-4-tetrahydrofurfurilamino-fenilacético
 ácido 3-bromo-4-tetrahydrofurfurilamino-fenilacético
 ácido 3-metil-4-tetrahydrofurfurilamino-fenilacético
 ácido 2-(3-bromo-4-tetrahydrofurfurilaminofenil)-propiónico
- 10. ácido 2-(3-metil-4-tetrahydrofurfurilaminofenil)-propiónico
 mediante tratamiento con HBr/ácido acético, los correspondientes
 ácidos 4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacéticos ó bien -propiónicos.

EJEMPLO 8

- 15. 42 g de ácido 2- β -amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -
 -propiónico (p.f. 184 - 185°, obtenido de ácido 2-(4-cloro-3-ni-
 trofenil)-propiónico por reacción con 3-hidroxipiperidina y ulter-
 rior hidrogenación en presencia de carbón de paladio) se disuel-
 ven en 155 cc de agua y 53 cc de HCl concentrado a 0 - 5°, se
 mezcla con 11 g de NaNO en 57 cc de agua, se vierte a una so-
 lución débilmente hirviendo de 17,7 g de Cu₂Cl₂ en 78 cc de HCl
- 20. concentrado en forma de un chorro fino, se calienta durante otros
 30 minutos a 90 - 95°, se enfría, se satura con H₂S y se filtra.
 El filtrado se elabora en la forma usual (pH 4 - 5). Se obtie-
 ne el ácido 2- β -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil γ -propióni-
 co como mezcla de dos racematos que, mediante tratamiento con
- 25. aceto de etilo caliente, se puede separar en un racemato de al-
 to punto de fusión (p.f. 179 - 181°) y un racemato de bajo pun-
 to de fusión (p.f. 143 - 147°).

En forma análoga se obtienen, a partir del ácido:

- 30. 3-amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacético



ácido 3-amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacético

ácido 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico por diazotación y reacción con Cu_2Cl_2 en solución ácido clorhídrica, los correspondientes compuestos 3-cloro.

5. EJEMPLO 9

26,4 g de ácido 2-/3-amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil/-propiónico se disuelven en 30 cc de agua y 38,4 cc de H_2SO_4 al 40 %, a 0 - 5° se diazota con una solución de 6,9 g de $NaNO_2$ en 30 cc de agua, se gotea a una solución hirviendo de

10. 6,5 g de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 15,4 g de $NaBr$ y 2 g de polvo de cobre (hervido antes durante 4 horas y después mezclado con 0,25 g de Na_2SO_3) se calienta durante 30 minutos a 90 - 95°, se enfría, se satura con H_2S , se filtra y el filtrado se elabora en la forma usual (pH 4). Se obtiene el ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico, p.f. 182 - 184°.

15. En forma análoga se obtiene, a partir del ácido:

3-amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacético

ácido 3-amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacético

ácido 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico

20. mediante diazotación y reacción con $NaBr$, en presencia de sulfato de cobre, los correspondientes compuestos 3-bromo.

EJEMPLO 10

De modo análogo al del ejemplo 8 se obtiene, a partir de 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiionato de metilo, por diazotación y reacción con Cu_2Cl_2 en solución ácido clorhídrico, el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiionato de metilo, p.eb. 165 - 167°/0,05 mm.

25. En forma análoga se obtienen, a partir del ácido:

3-amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de metilo

30. 3-amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de metilo



- 3-amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de n-propilo
 3-amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacetato de n-butilo
 3-amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de metilo
 3-amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de etilo
 5. 3-amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de n-propilo
 3-amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de n-butilo
 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de metilo
 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-propilo
 10. 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-butilo
 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de metilo
 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-propilo
 15. 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-butilo

por diazotación y reacción con Cu_2Cl_2 en solución ácido clorhídrica, los correspondientes compuestos 3-cloro.

EJEMPLO 11

- 9,7 g de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo (p.eb. 185 - 189°/0,05 mm; obtenible por oxidación de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo con diclorohexilcarbodiimida en dimetilsulfóxido/piridina se calientan en 70 cc de ácido clorhídrico al 15 % durante 90 minutos a 40-50°. Se enfría, se diluye con agua, se elabora en la forma usual (pH 4 - 5) y el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (benceno: metanol = 9,5:0,5). Sal dicitclohexilamínica, p.f. 119 - 124° (en acetato de etilo).
20. 25.

En forma análoga se obtiene, a partir del ácido:

30. 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de metilo



- 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de etilo
- 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de n-propilo
- 3-cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenilacetato de n-butilo
- 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de metilo
- 5. 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de etilo
- 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de n-propilo
- 3-cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenilacetato de n-butilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de metilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo
- 10. 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-propilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-butilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de metilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-propilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de n-butilo
- 15. por calentamiento en ácido clorhídrico al 15 % los correspondientes ácidos carboxílico.

EJEMPLO 12

- 11,7 g de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de metilo (p.eb. 165 - 167°/0,05 mm; obtenible por esterización de ácido 2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico con diazometano, ulterior diazotación y reacción de Sabdmeyer) en 60 cc de etanol, se calientan junto con 4 g de KOH durante 3 horas en el baño María, se evapora, el residuo se disuelve en agua y se elabora en la forma usual (pH 4 - 5). Se obtiene el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico del p.f. 160 - 165°.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 13

- 9,2 g de 3-cloro-4- $\sqrt{3}$ -(2-tetrahidropiranioloxi)-piperidino $\sqrt{7}$ -fenilacetato de metilo (obtenible por esterificación de ácido 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacético con diazome-
- 30.



- tano y ulterior reacción con dihidropirano en presencia de ácido p-toluenosulfónico) se disuelven en 50 cc de dimetilformamida y después de agregar 950 mg de NaH se agita durante 30 minutos. Después de la adición de 7,5 g de yoduro metílico se agita la mezcla de reacción durante la noche bajo calentamiento se vierte en agua y se extrae con éter. Después de evaporar el éter se saponifica el residuo oleoso con KOH etanólico, el etanol se elimina, el residuo se disuelve el HCl al 10 % y se calienta durante breve tiempo. Después de la elaboración usual (pH 4) se obtiene el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxi piperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico del p.f. 160-165°.
5. 10.

EJEMPLO 14

- 20 g de 3-cloro-4-(3-hidroxi piperidino)-fenilacetoni-trilo (p.eb. 175 - 180°/0,02 mm, obtenible de ácido 3-nitro-4-bromobenzóico, por reacción con 3-hidroxi piperidina, hidrogenación, diazotación, intercambio del grupo diazótico, por Cl, reducción con LiAlH₄, calentamiento con HBr al 48 % y reacción con NaCN en dimetilsulfóxido) se hierven en 200 cc de etanol y 200 cc de agua con 20 g de KOH durante 40 horas, el disolvente se separa por destilación y el residuo se elabora en la forma usual, (pH 4). Se obtiene el ácido 3-cloro-4-(3-hidroxi piperidino)-fenilacético, P.F. 130 - 131°.
15. 20.

EJEMPLO 15

- 20 g de morfolido del ácido 3-cloro-4-(3-hidroxi piperidino)-fenilacético (obtenible de 3-cloro-4-(3-hidroxi piperidino)-acetofenona por reacción con morfolina y azufre) se hierven durante 2 horas en 100 cc de HCl concentrado. Se deja reposar durante 15 horas a temperatura ambiente, se evapora, se elabora en la forma usual (pH 4 - 5) y se obtiene el ácido 3-cloro-4-(3-hidroxi piperidino)-fenilacético, p.f. 130 - 131°, sal ci-
25. 30.

389399



clohexilamínica, p. f. 176 - 178°.

EJEMPLO 16

- 5,7 g de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-acetoxipiperidino)-fenil/
-propiónico (obtenible de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3-hidroxipiperidino)-fenil/
-propiónico por acetilación con acetoanhídrido y ulterior elabo-
5. ración) y 3 g de KOH se hierven en 50 cc de etanol durante 3 ho-
ras. Después de la elaboración usual (pH 4 - 5) se obtiene el
ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil/
-propiónico como
mezcla de dos racematos que, mediante tratamiento con acetato
de etilo caliente, se puede separar en un racemato de alto pun-
10. to de fusión (p.f. 179 - 181°) y un racemato de bajo punto de fu-
sión (p.f. 143 - 147°).

EJEMPLO 17

- 10,5 g de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3,3-etilendioxipiperidino)-
15. fenil/-propionato de etilo (obtenible por oxidación de 3-cloro-
4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacetato de etilo con dicitclohexil-
carbodiimida en dimetilsulfóxido, ulterior catalización con eti-
lenglicol y alquilación en la posición con yoduro metílico
en dimetilformamida/NaH) se calientan durante 3 horas en una mez-
20. cla de ácido clorhídrico acuoso y tetrahidrofurano. Después de
la elaboración usual (pH 4 - 5) y cromatografía en gel de síli-
ce se obtiene el ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil/
-pre-
piónico; sal dicitclohexilamínica, p.f. 118 - 122° (de acetato
de etilo).

25. EJEMPLO 18

- 3 g de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil/
2-hidroxiacético (obtenible de 2-cloroanilina por reacción con
1,5-dibromo-pentano-2-ol, ulterior reacción con cloruro etaxa-
lílico y AlCl₃ en benceno, hidrogenación catalítica y saponifi-
30. cación alcalina) se disuelven en 30 cc de ácido clorhídrico con-



20 MAR. 1971

centrado y bajo calor se hidrogena con carbón de paladio al 5%. Después de separar por filtración del catalizador y la elaboración usual se obtiene el ácido 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacético del p.f. 130 - 131°.

5. EJEMPLO 19

Se hidrogenan 8,5 g de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de etilo (obtenida por disociación de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo), disueltos en 120 cc de metanol, con 3,5 g de carbón de paladio (al 5 %) a temperatura ambiente y 1 atm. hasta que pare la recepción de hidrógeno, se separa por filtración del catalizador, el metanol se separa por evaporación y el residuo se destila y se obtiene el 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de etilo, p.eb. 174 - 178°/0,01 mm.

15. En forma análoga se obtienen, a partir del ácido:

- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrílico
- ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrílico
- ácido 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrílico
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de metilo
- 20. 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de etilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de n-propilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de n-butilo
- ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrílico
- ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrílico
- 25. ácido 2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrílico
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de metilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de n-propilo
- 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -acrilato de n-butilo
- con hidrógeno catalíticamente activado, los correspondientes
- 30. ácidos propiónicos ó bien sus ésteres.

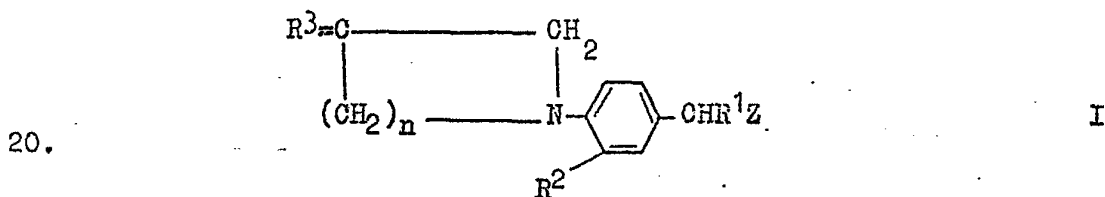


N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Alemania con fecha 20 de marzo de 1970, nº P 20 13 376.0, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenil-acético; caracterizándose por lo siguiente:

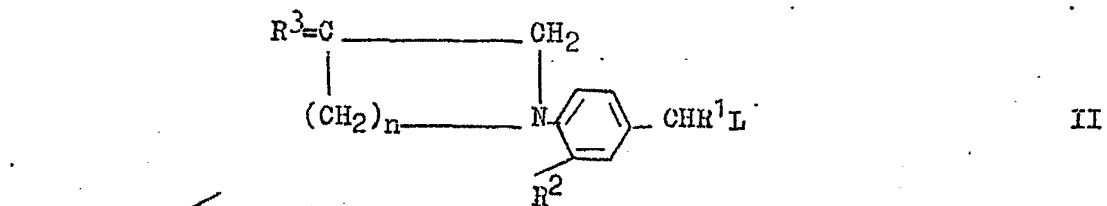
- 5.
- 10.

- 15. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenil-acético de fórmula I:



en la que R¹ significa H ó metilo, R² significa Cl, Br ó metilo, R³ significa H, OH ú O, Z significa COOH ó COOR⁴, R⁴ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y n significa 2 ó 3, así

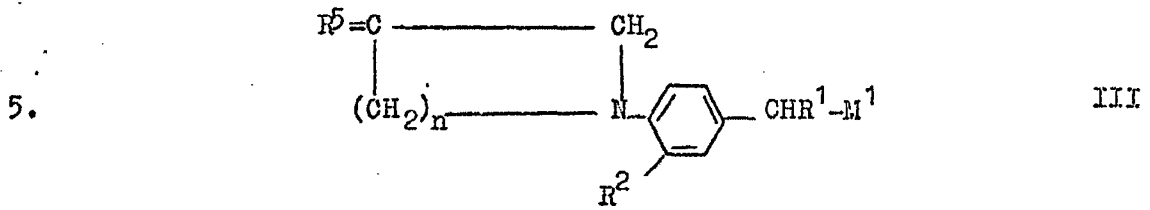
- 25. como sus sales de compatibilidad fisiológica, caracterizado por que un compuesto de fórmula II:



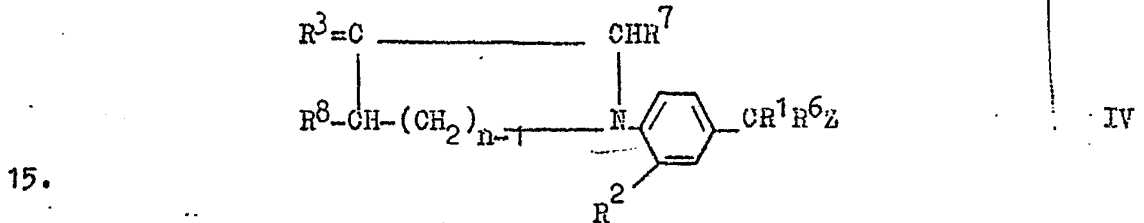
en la que L significa CHO ó CH₂OH. y R¹, R², R³ y n tienen los



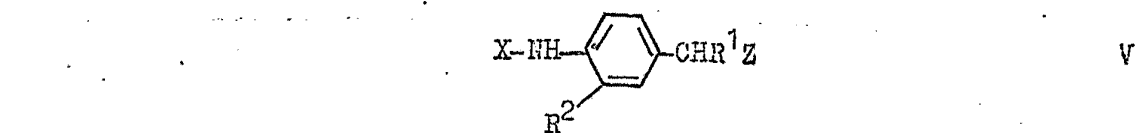
significados arriba indicados, se tratan con agentes oxidantes, ó un compuesto de fórmula III:



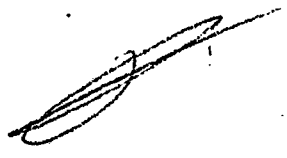
10. en la que M¹ significa un equivalente de un átomo de metal ó Mg-Hal, Hal significa Cl, Br ó I, R⁵ significa H, OM² y M² significa H ó M¹ y R¹, R² y n tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con CO₂, ó un compuesto de fórmula IV:

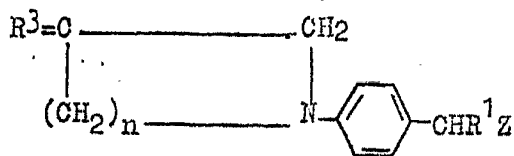


20. en la que R⁶, R⁷ y R⁸ significan H ó COOH, pero como mínimo uno de éstos restos es COOH y R¹, R², R³, Z y n tienen el significado arriba indicado; se trata con agentes descarboxilantes, ó un compuesto de fórmula V:



en la que X significa Y(CH₂)_n-CR³-CH₂-, Y-CH₂-CR³-(CH₂)_n-, CH₂-CH-(CH₂)_n- ó (CH₂)_n-CH-CH₂- é Y significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción y R¹, R², R³, Z y n tienen el significado arriba indicado, se trata con agentes ciclantes, ó un compuesto de fórmula VI:



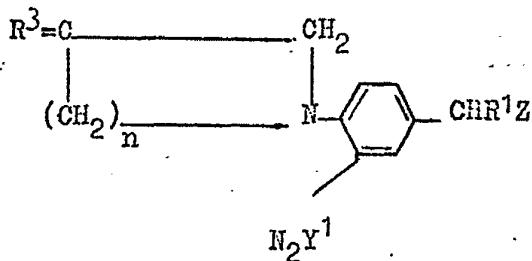


VI

5.

en la que R^1 , R^3 , Z y n tienen el significado arriba indicado se trata con agentes clorantes ó bromantes, ó un compuesto de fórmula VII:

10.

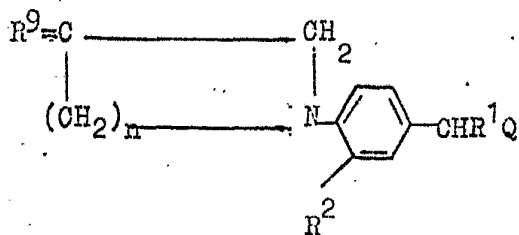


VII

15.

en la que Y^1 significa Cl ó Br y R^1 , R^3 , Z y n tienen el significado arriba indicado, el grupo N_2Y^1 se intercambia por cloro ó bromo, ó en un compuesto de fórmula VIII.

20.



VIII

25.

en la que Q significa un grupo COOH , en caso dado funcionalmente modificado y R^9 significa un resto R^3 , en caso dado funcionalmente modificado, donde sin embargo como mínimo uno de éstos restos ha de estar funcionalmente modificado, y R^1 , R^2 , R^3 y n tienen el significado arriba indicado, los restos Q ó bien R^9 se transforman mediante tratamiento con agentes solvolizantes, termolizantes ó formadores de éster en los restos Z ó bien R^3 , ó un

30.

38939 gr.



- compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula I, donde sin embargo se encuentren adicionalmente uno ó varios grupos sustituibles por hidrógeno y/o enlaces múltiples C-C, se trata con agentes reductores, y/o un compuesto de fórmula Ia se transforma, en caso dado mediante tratamiento con agentes oxidantes, en un compuesto de fórmula Ib, y/o un compuesto de fórmula Ib por tratamiento con agentes reductores de un compuesto de fórmula Ia, y/o un compuesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o antipodas ópticos, y/o un compuesto de fórmula I se transforma mediante tratamiento con un ácido ó base en sus sales de compatibilidad fisiológica, y/o un compuesto de fórmula I se libera de sus sales mediante tratamiento con una base ó bien ácido.
- 5.
- 10.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenil-acético; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de cuarenta y dos hojs escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid,

20 MAR. 1971

MERCK PATENT GESELLSCHAFT

GOMEZ ACEBO Y MODEY

... Firmado: F. Hernández Esté