

Int. Cl.: C07C, A61K

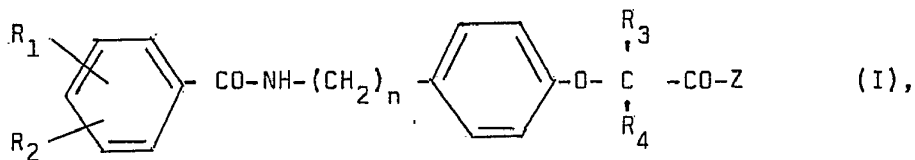


407208 407208

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM G.m.b.H., de naciona-
lidad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS
FENOXIALCOHILCARBOXILICOS".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a un procedimiento pa-
ra la preparación de derivados de acidos fenoxialcoholcarb-
xílicos para su utilización para la preparación de medicamen-
tos con efecto de disminución de los lípidos. La estructura
de los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento se-
gún el invento es reproducida por la fórmula I:



10

en la cual R_1 y R_2 significan hidrógeno, halógeno o un grupo

- 2
407208

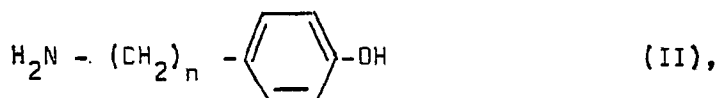


572

alcohilo o alcoxi inferior, R_3 y R_4 significan hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, n significa los números 1 a 3 y Z significa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior.

5 Los compuestos, así como sus sales farmacológicamente compatibles, manifiestan en el ensayo con animales una intensa disminución de los lípidos en el suero y del nivel de coles-
terina, sin que al mismo tiempo aparezcan efectos secundarios o complicaciones indeseables. Los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento y sus sales son, por
10 lo tanto, medicamentos activos contra la arteriosclerosis.

La preparación de los compuestos de fórmula I está caracterizada porque se hace reaccionar de manera de por sí conocida una amina de la fórmula general II



15 en la cual n tiene los significados arriba indicados, eventualmente después de introducción de grupos protectores usuales para los grupos amino o hidroxilo que en cada caso han de ser protegidos de modo intermedio, con un derivado de un ácido de la fórmula general III

20

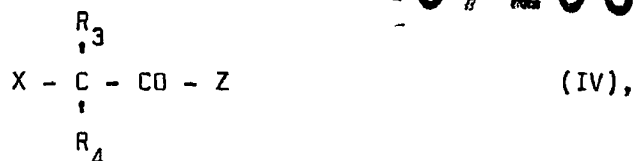


en la cual R_1 y R_2 tienen los significados arriba citados, y



con un compuesto de la fórmula IV

407208



5 en la cual R_3 , R_4 y Z tienen los significados arriba indica-
dos y X representa un grupo reactivo,
y los compuestos de fórmula I obtenidos se transforman, en caso
deseado, a continuación en sales farmacológicamente inócuas.
Eventualmente, los sustituyentes R_1 , R_2 y Z pueden ser introdu-
10 cidos o transformados de manera de por sí conocida a continuación
de la condensación de la estructura fundamental.

La condensación del compuesto de la fórmula general
II con los compuestos de fórmulas III y IV se lleva a cabo prefe-
riblemente bloqueando de modo intermedio uno de los dos grupos
15 reactivos con un grupo protector fácilmente separable, habitual
para este fin, haciendo reaccionar con el compuesto de fórmula
III ó IV, separando el grupo protector y haciendo reaccionar con
el segundo compuesto de fórmula III ó IV.

En calidad de derivados reactivos del compuesto III
20 entran en consideración especialmente los halogenuros, anhídri-
dos o imidazolidas de los ácidos benzoicos adecuadamente susti-
tuídos, que, por ejemplo, pueden ser hechos reaccionar con el
compuesto II en las condiciones de la reacción de Schotten-Bau-
mann, es decir con adición de una amina terciaria, tal como por
25 ejemplo piridina o dimetilánilina, en un disolvente inerte. En
calidad de disolvente inerte sirve en este caso de modo preferi-



ble un exceso de la amina terciaria. Adicionalmente se prefie-
re un bloqueo previo del grupo OH fenólico mediante esterifica-
ción y se prefiere especialmente un bloqueo del grupo OH fenó-
lico por eterificación con un compuesto de la fórmula IV.

5 Para una reacción primaria del compuesto II con el
compuesto IV se ha manifestado como ventajoso transformar en
primer lugar el grupo amino del compuesto II en un grupo
ftalimido, el cual después de la reacción puede ser separado
de nuevo con facilidad de manera de por sí conocida, por ejem-
10 plo con hidrazina o hidroxilamina. Como derivado reactivo del
compuesto IV entran en consideración especialmente aquellos en
los que X representa el anión de un ácido fuerte, especialmen-
te de un ácido halohídrico o de un ácido sulfónico. Además la
reacción puede ser favorecida transformando el grupo OH fenó-
15 lico del compuesto II en un fenolato, por ejemplo por reacción
con alcoholato de sodio. La reacción de los dos componentes se
lleva a cabo en disolventes inertes, por ejemplo tolueno o xi-
lano, preferiblemente en caliente.

20 El procedimiento de acuerdo con el invento es expli-
cado con más detalles con ayuda de los siguientes Ejemplos.

EJEMPLO 1

Ester etílico de ácido α -[4-(benzoilaminoetil)-fenoxi]-iso-
butírico

25 A 20,1 g. (146 milimoles) de tiramina en 60 ml. de
piridina absoluta se añaden gota a gota en 10 minutos, con agi-
tación y exclusión de la humedad, 41,0 g. (292 milimoles) de



5 cloruro de benzoilo, y se lava posteriormente con alrededor de
50 ml. de piridina absoluta. La solución que se calienta espon-
táneamente al añadirse cloruro de benzoilo es calentada seguida-
mente durante 15 minutos a 100°C, con el fin de completar la
reacción, es enfriada a 35°C y es vertida en una mezcla de al-
rededor de 500 g. de hielo y agua. La papilla cristalina resul-
tante es acidificada con ácido clorhídrico diluído, filtrada
con succión, lavada con ácido clorhídrico diluído, con agua y
con solución de bicarbonato de sodio, y secada. Después de re-
10 cristalización en acetona se obtienen 38,3 g. (76 % de la teo-
ría) de dibenzoiltiramina de punto de fusión 173 - 174°C. A
partir de las aguas madres pueden obtenerse 9,9 g. más, de manera
que el rendimiento total es superior a 90%.

15 38,0 g. (0,11 moles) de dibenzoiltiramina son suspen-
didos en 400 ml de metanol, se agregan 130 ml. de lejía de po-
tasa 2N y se calienta durante 1 hora a 40 - 45°C. Después del
enfriamiento, se añaden 130 ml. de ácido clorhídrico 2N. El
precipitado separado es filtrado con succión, el producto fil-
trado es liberado de metanol en vacío y el precipitado que se
20 separa de este modo es reunido con el precipitado obtenido con
ácido clorhídrico. Los precipitados son lavados con agua y, pa-
ra la eliminación de ácido benzoico eventualmente presente, son
digeridos con solución de bicarbonato de sodio. Después de la
recristalización en etanol se obtienen 23,5 g. (89 % de la teo-
25 ría) de N-benzoiltiramina de punto de fusión 165 - 166°C.

En una solución de 2,14 g. (93 átomos - mg) de sodio

407208



1972

- 6 -

en 50 ml. de metanol absoluto se incorporan 22,5 g. (93 milimoles) de N-benzoiltiramina, se evapora el alcohol, y el residuo se libera en vacío del disolvente restante con benceno en cantidad de agente de arrastre. El fenolato en forma de polvo absolutamente seco es suspendido en 100 ml. de tolueno absoluto, se añaden 26,7 g. (137 milimoles) de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico, la suspensión es mantenida a 80°C. durante 25 horas y es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es recogido con dicloruro de metileno, lavado sucesivamente con lejía de sosa diluída, con ácido clorhídrico y con agua, secado con cloruro de calcio y concentrado por evaporación. Se obtienen 26,1 g. (79 % de la teoría) de éster etílico de ácido α -[4-(benzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico, que después de la recristalización en éter/ligroína 1:10 y nueva cristalización en acetona posee un punto de fusión de 65 - 66°C.

De manera análoga:

- a) a partir de cloruro de 4-clorobenzoil y tiramina se obtienen di-(4-clorobenzoil)-tiramina (rendimiento 98 %, punto de fusión 203-205°C); N-(4-clorobenzoil)-tiramina (rendimiento 91 %, punto de fusión 174 - 176°C); éster etílico de ácido α -[4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico (67 % de la teoría, punto de fusión 96 - 97°C).
- b) a partir de cloruro de 2-metoxibenzoil y tiramina se obtienen di-(2-metoxibenzoil)-tiramina (rendimiento 95 %, punto de fusión 80 - 81°C); N-(2-metoxibenzoil)-tiramina (rendimiento 75 %, punto de fusión 166 - 167°C); éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxibenzoil-aminoetil)-fenoxi]-isobutírico (87 %



de la teoría; aceite, índice de refracción 1,4570).

- 5 c) a partir de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzoilo y tiramina se obtienen: di-(2-metoxi-5-clorobenzoil)-tiramina (rendimiento 98 %, punto de fusión 144 - 145°C); N-(2-metoxi-5-clorobenzoil)-tiramina (rendimiento 93 %, punto de fusión 133 - 135°C); éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico (61 % de la teoría, aceite, índice de refracción 1,5460).

EJEMPLO 2

10 Acido α -[4-(benzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico

35,5 g. (0,1 moles) de éster etílico de ácido α -[4-(benzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico son suspendidos en 1,5 litros de dioxano y son mezclados a la temperatura ambiente con 200 ml. de lejía de potasa 1N. La suspensión es agitada durante 15 dos horas a la temperatura ambiente y a continuación durante una hora más a 40°C., pasando el producto de partida totalmente a disolución, es enfriada y es neutralizada con 200 ml. de ácido clorhídrico 1N. Después de esto el disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo es lavado con agua hasta quedar libre de sal y es recristalizado en acetona. Se obtienen 25,5 g. 20 de ácido α -[4-(benzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico (78 % de la teoría, punto de fusión 155 - 156°C).

De manera análoga se obtiene:

- 25 a) ácido α -[4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico
a partir de éster etílico de ácido α -[4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 84 % de la teoría, punto de fusión 186°C (en acetona).



b) ácido α -[4-(2-metoxibenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico

a partir de éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxibenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 65 % de la teoría, punto de fusión 131°C. (en acetona).

5 c) ácido α -[4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico

à partir de éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 72 % de la teoría, punto de fusión 137°C. (en acetona).

10 EJEMPLO 3

Ester etílico de ácido α -[4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico

Una mezcla de 56,8 g. (0,2 moles) de N-(4-clorobenzoil)-tiramina, 34,5 g. (0,25 moles) de carbonato de potasio anhidro y 500 ml, de metiletilcetona es mantenida a la temperatura de reflujo, con agitación, durante 2 horas. A continuación se agregan a esto 58,5 g. (0,3 moles) de éster etílico de ácido α -bromo isobutírico y se pone en ebullición durante 6 horas más con agitación. Después de esto se añaden nuevamente 10,5 g. (0,054 moles de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico y 13,8 g. (0,1 moles) de carbonato de potasio y se mantiene durante 16 horas más a la temperatura de reflujo. El sedimento sólido es separado por filtración y lavado a fondo con acetona caliente. Los productos filtrados reunidos son concentrados por evaporación en vacío y el residuo cristalino es recristalizado en acetona.



El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 1a).

De manera análoga se obtiene

- 5 a) éster etílico de ácido 4-benzoilaminoetil-fenoxiacético a partir de 4-benzoilaminoetil-fenol y éster etílico de ácido bromoacético con un rendimiento de 94 % de la teoría. El producto, después de la recristalización en etanol, tiene un punto de fusión de 108 - 109°C. (en etanol).

- 10 b) éster etílico de ácido 4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxiacético a partir de 4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenol con un rendimiento de 79 % de la teoría y un punto de fusión de 137°C, (en acetona).

- 15 c) éster etílico de ácido 4-(2-metoxibenzoilaminoetil)-fenoxiacético a partir de 4-(2-metoxibenzoilaminoetil)-fenol con un rendimiento de 80 % de la teoría, punto de fusión 62 - 63°C. (en éter).

- d) éster etílico de ácido 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminoetil)-fenoxiacético a partir de 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminoetil)-fenol con un rendimiento de 70 % de la teoría, punto de fusión 79 - 80°C (en isopropanol).

20 EJEMPLO 4

Acido 4-benzoilaminoetil-fenoxiacético

El ácido 4-benzoilaminoetil-fenoxiacético se obtiene por analogía al Ejemplo 2 mediante hidrólisis del éster etílico



obtenido de acuerdo con el Ejemplo 3 con acetona en calidad de disolvente. El rendimiento es de 89 % de la teoría, punto de fusión 164 - 165°C. (en acetona).

De manera análoga se obtiene

- 5 a) ácido 4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxiacético a partir de éster etílico de ácido 4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxiacético con un rendimiento de 83 % de la teoría y un punto de fusión de 199°C. (en acetona).

- 10 b) ácido 4-(2-metoxibenzoilaminoetil)-fenoxiacético a partir de éster etílico de ácido 4-(2-metoxibenzoilaminoetil)-fenoxiacético con un rendimiento de 72 % de la teoría y un punto de fusión de 146 - 147°C, (en acetona).

- 15 c) ácido 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminoetil)-fenoxiacético a partir de éster etílico de ácido 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminoetil)-fenoxiacético con un rendimiento de 89 % de la teoría, punto de fusión 142 - 143°C. (en isopropanol).

EJEMPLO 5

Ester etílico de ácido α -(4-benzoilaminometil)-fenoxi-isobutírico

Se disuelven 12 g. (75 milimoles) de clorhidrato de 4-hidroxi-bencilamina en 100 ml. de piridina absoluta, se añaden 10 g. de carbonato de potasio anhidro pulverizado y se incorporan gota a gota 21,1 g. (0,15 moles) de cloruro de benzoilo, subiendo espontáneamente la temperatura. A continuación se calienta a 90°C. durante 20 minutos, se concentra en vacío hasta una tercera parte del volumen, se enfría y se incorpora con agi-



tación en 200 ml. de agua. Luego se ajusta a pH 6,5 con ácido clorhídrico, se filtra con succión el precipitado, se le digiere con solución de bicarbonato de sodio y se filtra con succión de nuevo. A continuación se recristaliza en etanol, se obtienen 22,7 g. (95 % de la teoría) de éster 4-(benzoilaminometil)-fenílico de ácido benzoico (punto de fusión 141-142°C).

16,6 g. (0,05 moles) de éster 4-(benzoilaminometil)-fenílico de ácido benzoico son suspendidos en un litro de acetona y son saponificados con lejía de potasa de modo correspondiente al Ejemplo 1. Se obtienen 9,85 g. (87 % de la teoría) de 4-benzoilaminometil-fenol de punto de fusión 155 - 156°C. (en etanol).

El 4-benzoilaminometil-fenol es hecho reaccionar con éster etílico de ácido α -bromoisobutírico de modo análogo al Ejemplo 1 para formar el éster etílico de ácido α -(4-benzoilaminometil)-fenoxi-isobutírico con un rendimiento de 81 % de la teoría. El producto, después de disolver y precipitar de nuevo en éster/ligroína tiene un punto de fusión de 75 - 76°C.

De manera análoga, se obtiene

a) éster etílico de ácido α -4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenoxi-isobutírico a partir de cloruro de 4-clorobenzoilo y clorhidrato de 4-hidroxi-benzoilamina, pasando por las siguientes etapas intermedias: éster 4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenílico de ácido 4-clorobenzoico (rendimiento 67% de la teoría) punto de fusión 174 - 175°C); 4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenol (rendimiento 92 % de la teoría, punto de fusión 194 - 195 °C.); éster etílico de ácido α -4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenoxi-isobutírico (rendimiento 74% de la teoría,



punto de fusión 70 - 71°C, en éter/ligroína).

b) éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico, pasando por las siguientes etapas intermedias: éster [4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenílico] de ácido 2-metoxibenzoico (rendimiento 74 % de la teoría, punto de fusión 113 - 114°C); 4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenol (rendimiento 72 % de la teoría, punto de fusión 146 - 147°C); éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico (rendimiento 63 % de la teoría, aceite no destilable, n_D^{20} : 1,5535)

c) éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico a partir de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzoilo, pasando por las siguientes etapas intermedias: éster [4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenílico] de ácido 2-metoxi-5-clorobenzoico (rendimiento 54 % de la teoría, punto de fusión 145 - 146°C); 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenol (rendimiento 90 % de la teoría, punto de fusión 159 - 160°C); éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico (82% de la teoría, punto de fusión 82 - 83°C).

20 EJEMPLO 6

Ester etílico de ácido 4-benzoilaminometil-fenoxiacético

Una mezcla de 20,0 g. de 4-benzoilaminometilfenol, 12,2 g. (88 milimoles) de carbonato de potasio pulverizado y 200 ml. de metiletilcetona absoluta es mantenida a la temperatura de reflujo con agitación, es enfriada algo y se añaden 16,8 g. (0,1



moles) de éster etílico de ácido bromoacético y algo de yoduro de potasio y se mantiene durante 6 horas más a la temperatura de reflujo. Los componentes inorgánicos son filtrados con succión y lavados con cloroformo. Los productos filtrados son reunidos, extraídos con lejía de sosa diluída, lavados con agua a neutralidad y secados con cloruro de calcio. Después de concentrar por evaporación en vacío el residuo es recristalizado en acetona. Se obtiene éster etílico de ácido 4-benzoi laminometil-fenoxiacético con un rendimiento de 77% de la teoría, punto de fusión 96 - 97°C.

De manera análoga, se obtiene éster etílico de ácido 4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenoxiacético a partir de 4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenol de éster etílico de ácido bromoacético con un rendimiento de 68 % de la teoría y un punto de fusión de 125-126°C (en acetona).

b) éster etílico de ácido 4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenoxiacético a partir de 4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenol y éster etílico de ácido bromoacético con un rendimiento de 70 % de la teoría en forma de aceite con el índice de refracción de 1,5685.

c) éster etílico de ácido 4-(2-metoxi-5-cloro-benzoilaminometil)-fenoxiacético a partir de 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenol y éster etílico de ácido bromoacético con un rendimiento de 78 % de la teoría y un punto de fusión de 86 - 87°C. (en isopropanol).



EJEMPLO 7

En un procedimiento análogo al del Ejemplo 2 se obtienen los siguientes productos:

- 5 a) ácido α -[4-(benzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico a partir de éster etílico de ácido α -[4-(benzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 52 % de la teoría, punto de fusión 168 - 169°C. (en etanol).
- 10 b) ácido α -[4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico a partir de éster etílico de ácido α -[4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 87 % de la teoría, punto de fusión 191 - 192°C. (en etanol)
- 15 c) ácido α -[4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico a partir de éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 89 % de la teoría, punto de fusión 114°C. (en acetona)
- 20 d) ácido α -[4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico a partir de éster etílico de ácido α -[4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 72 % de la teoría, punto de fusión 146 - 147°C (en acetona)
- 25 e) ácido 4-benzoilaminometil-fenoxiacético a partir de éster etílico de ácido 4-benzoilaminometil-fenoxiacético con un rendimiento de 90 % de la teoría, punto de fusión 153 - 154°C (en acetona)



f) ácido 4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenoxiacético a partir de éster etílico de ácido 4-(4-clorobenzoilaminometil)-fenoxiacético con un rendimiento de 73 % de la teoría, punto de fusión 170 - 171°C. (en acetona).

5 g) ácido 4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenoxiacético a partir de éster etílico de ácido 4-(2-metoxibenzoilaminometil)-fenoxiacético con un rendimiento de 73 % de la teoría, punto de fusión 158 - 159°C. (en acetona).

10 h) ácido 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenoxiacético a partir de éster etílico de ácido 4-(2-metoxi-5-clorobenzoilaminometil)-fenoxiacético con un rendimiento de 88% de la teoría, punto de fusión 152 - 153°C. (en etanol).

EJEMPLO 8

15 Ester etílico de ácido α -[4-(benzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico

20 Se calienta una mezcla de 44,8 g. (0,25 moles) de N-acetil-tiramina, 69,5 g. (0,5 moles) de carbonato de potasio anhidro pulverizado y 750 ml. de butanona -(2) absoluta durante dos horas con agitación a la temperatura de reflujo, luego se añaden 73,2 g. (0,375 moles) de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico y 1 g. de yoduro de potasio y se calienta de nuevo a la temperatura de reflujo.

25 Después de hervir durante 40 y durante 70 horas se añaden en cada caso adicionalmente 35 g. de carbonato de potasio y 36,6 g, de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico. Después de una duración total de reacción de 130 horas se concen-

- 16 - 407208

30



tra en vacío, se vierte sobre agua helada y se extrae a continuación con éter. El extracto en éter es lavado tres veces con lejía de sosa 0,5 N y luego con agua, finalmente es secado sobre cloruro de calcio y concentrado por evaporación. Quedan 83,8 g. de un residuo oleoso, que todavía contiene éster etílico de ácido α -bromoisobutírico. El aceite es mantenido durante 5 horas a 70°C. en un vacío de 0,1 Torr y luego es enfriado. La papilla cristalina resultante es lavada con ligroína y secada. Rendimiento 69,8 g. (95 % de la teoría), punto de fusión del éster etílico de ácido α - γ -4-(2-acetaminoetil)-fenoxi- γ -isobutírico todavía no totalmente puro, 48 - 51°C.

Una solución de 119,1 g. (0,407 moles) de éster etílico de ácido α - γ -4-(2-acetaminoetil)-fenoxi- γ -isobutírico en 750 ml. de alcohol es mezclada con una solución de 224,4 g. (4,00 moles) de hidróxido de potasio en 800 ml. de agua, y es calentada durante 8 horas a la temperatura de reflujo. Con enfriamiento se añaden exactamente 4,00 moles de cloruro de hidrógeno (por ejemplo en forma de ácido clorhídrico 2 N), se enfría más intensamente y después de algún tiempo se filtran con succión los cristales separados. Estos son lavados con agua y secados; 48,4 g. (53 % de la teoría), punto de fusión 274°C. (con descomposición). A partir de las aguas madres, después de separar por destilación el alcohol y enfriar, se obtienen 32,5 g. más (36% de la teoría) de punto de fusión 263 - 270°C. El ácido α - γ -4-(2-aminoetil)-fenoxi- γ -isobutírico bruto es recristalizado en alcohol + agua (4:1 en volúmen) y tiene entonces un punto de fusión de 284°C.

El clorhidrato funde a 187 - 189°C.

Una solución de 58 g. (0,26 moles) de este ácido carboxílico en 600 ml. de etanol absoluto es tratada con agitación



enfriamiento con hielo desde la superficie hasta la saturación con cloruro de hidrógeno gaseoso anhídrido. La carga permanece entonces en estado cerrado en reposo durante 12 horas. A continuación se eliminan en vacío alcohol y cloruro de hidrógeno. Se añade agua al residuo, se extrae tres veces con éter, se alcaliniza claramente la fase acuosa y se la somete a extracción tres veces con cloroformo. El extracto en cloroformo es lavado con un poco de agua, es secado con carbonato de potasio y concentrado por evaporación. Mediante destilación del residuo se obtienen, entre 125 y 128°C / 0,1 Torr, 53,2 g. (82 % de la teoría) de éster etílico de ácido α -[4-(2-aminoetil)-fenoxi]-isobutírico incoloro.

Por reacción de 1 mol. de éster etílico de ácido α -[4-(2-aminoetil)-fenoxi]-isobutírico con 1 mol de cloruro de benzoilo, de modo análogo al Ejemplo 1, se obtiene, con un rendimiento de 97 % de la teoría, éster etílico de ácido α -[4-(benzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico de punto de fusión 65 - 66°C; el punto de fusión mezclado con el compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 no manifiesta ninguna disminución.

Para la preparación de la N-acetiltiramina utilizada como producto de partida pueden utilizarse los dos siguientes métodos:

1. Se mezclan con agitación 64,0 g. (0,466 milimoles) de tiramina con 200 ml; de anhídrido acético, resultando una solución transparente con calentamiento espontáneo. Esta solución es inoculada con algunos cristales de N-acetil-tiramina, después de lo cual aparece una inmediata cristalización. Se enfría con rapidez, se filtra con succión, se lava con éter y con agua y se seca. Rendimiento 59 g. (71 % de la teoría) N-acetil-tiramina de punto de fusión 124 - 126 °C. Mediante concentración por evaporación de las aguas madres, disolución del residuo en lejía de sosa diluída, filtración y acidificación del producto fil-



trado se obtienen 5,5 g. más (6% de la teoría) de punto de fusión 122 - 124°C. Recristalizando en acetato de etilo, la N-acetil-tiramina funde a 129 - 131°C.

2. A una solución de 54,9 g. (0,4 moles) de tiramina en 200 ml. de piridina se añaden, con agitación a 30 - 35°C., 65,8 g. (0,84 moles) de cloruro de acetilo. A continuación se calienta durante 15 minutos sobre baño María hirviendo, luego se enfría y se vierte en una mezcla de hielo y agua. Por adición de ácido clorhídrico concentrado se acidifica claramente y a continuación se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con agua, secada sobre cloruro de calcio y luego concentrada por evaporación. Queda un residuo de 88,5 g. (rendimiento cuantitativo) de diacetil-tiramina de punto de fusión 99 - 100°C. (en benceno). Luego la diacetil-tiramina es disuelta en 500 ml. de metanol. Se añaden gota a gota 800 ml. (0,8 moles) de lejía de potasa 1 N (en este caso la temperatura sube a aproximadamente 30°C) y a continuación se mantiene durante dos horas a una temperatura interna de 50°C. Luego se enfría, se acidifica debilmente con ácido clorhídrico concentrado y se evapora el metanol en vacío. El producto que se separa por cristalización es filtrado con succión, lavado a fondo con agua y luego secado. Rendimiento 58,3 g. (81 % de la teoría), punto de fusión 131°C. (en acetato de etilo).

EJEMPLO 9

Ester etílico de ácido 4-benzoilaminometil-fenoxiacético

25 De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3, a partir de 4-(acetaminometil)-fenol y éster etílico de ácido bromoacético se obtiene el éster etílico de ácido 4-(acetaminometil)-fenoxiacético; rendimiento 92% de la teoría, punto de fusión 90 - 91 °C. (en isopropanol).

407208



361372

Por saponificación de éster etílico de ácido 4-(acetaminometil)-fenoxiacético de acuerdo con el Ejemplo 8 se obtiene ácido 4-(aminometil)-fenoxiacético; rendimiento aproximadamente 90% de la teoría, punto de fusión 231 - 232°C.

5 A partir de este ácido carboxílico, por esterificación con etanol/cloruro de hidrógeno, de modo análogo al Ejemplo 8, se obtiene el éster etílico de ácido 4-(aminometil)-fenoxiacético; rendimiento: 71% de la teoría, punto de fusión del clorhidrato 190 - 191°C (en etanol).

10 La benzoilación de este compuesto se efectúa de modo análogo al Ejemplo 5 y proporciona el éster etílico de ácido 4-benzoilaminometil-fenoxiacético de punto de fusión 96 - 97°C. con un rendimiento de 90% de la teoría; el punto de fusión mezclado con el compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 6 no
15 manifiesta ninguna disminución.

El 4-(acetaminometil)-fenol utilizado como producto de partida es preparado del siguiente modo:

A una solución de 15,9 g. (0,1 moles) de 4-hidroxibencilamina en 100 ml de piridina absoluta se añaden gota a gota, con enfriamiento, 14,9 ml. (0,2 moles) de cloruro de acetilo. A
20 continuación se agita durante una hora a 20°C, luego se calienta durante 15 minutos sobre baño María hirviendo, en estado todavía caliente se agita en agua helada y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La solución acida es extraída con cloroformo, la fase en cloroformo, después de secar sobre sulfato
25 de sodio, es concentrada por evaporación. El éster 4-(acetaminometil)-fenílico de ácido acético bruto es disuelto en acetato

407208



de etilo y es precipitado de nuevo por adición de ligroína. Rendimiento: 18,86 g. (91% de la teoría), punto de fusión 78 - 79°C.

Por calentamiento durante dos horas de una mezcla de éster 4-(acetaminometil)-fenílico de ácido acético, metanol y lejía de potasa 1N, se obtiene de modo análogo al Ejemplo 1, párrafo 2, 84% de la teoría de 4-(acetaminometil)-fenol de punto de fusión 131 - 132°C. (en isopropanol).

De manera análoga se obtiene el éster etílico de ácido α -(4-benzoilaminometil)-fenoxi-isobutírico a partir de 4-(acetaminometil)-fenol y éster etílico de ácido α -bromoisobutírico pasando por los siguientes productos intermedios: éster etílico de ácido α -4-(acetaminometil)-fenoxi 7-isobutírico (rendimiento 90% de la teoría, punto de fusión 84 - 85°C en éter/liagroína); ácido α -4-(acetaminometil)-fenoxi 7-isobutírico [por calentamiento durante cinco horas (a 60°C.) de una mezcla de 108 g. (0,39 moles) de éster etílico de ácido α -4-(acetaminometil)-fenoxi 7-isobutírico, 1,5 litros de metanol y 635 ml de lejía de potasa 1N, y subsiguiente neutralización con 635 ml. de ácido clorhídrico 1N, luego concentración por evaporación en vacío; punto de fusión 155 - 157°C (en isopropanol) 7]; ácido α -4-(aminometil)-fenoxi 7-isobutírico (rendimiento 84% de la teoría), punto de fusión 221 - 222°C.); éster etílico de ácido α -4-(aminometil)-fenoxi 7-isobutírico (rendimiento 49% de la teoría, punto de ebullición 113 - 120°C/0,06 Torr); el compuesto obtenido con un rendimiento de 95% por subsiguiente benzoilación funde a 75 - 76°C y no manifiesta ninguna disminución del punto de fusión con el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 5.

407208



EJEMPLO 10

Acido α -{ 4- $\sqrt{3}$ -(4-clorobenzoilamino)-propil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -isobutírico

A una solución de 37,0 g. (0,133 moles) de clorhidrato de 3-(4-benciloxifenil)-propilamina en 500 ml. de piridina se añaden gota a gota 26,2 g. (0,15 moles) de cloruro de 4-clorobenzoilo. A continuación se mantiene durante 15 minutos sobre baño de María hirviendo, luego se enfría y se vierte en 2 litros de agua helada. El producto precipitado es filtrado con succión, digerido con solución de bicarbonato, lavado con agua, secado y recristalizado en etanol. Se obtienen 41,5 g. (82% de la teoría) de $\sqrt{3}$ -(4-benciloxifenil)-propilamida $\sqrt{7}$ de ácido 4-cloro-benzoico en forma de cristales amarillentos de punto de fusión 128 - 129°C.

Una mezcla de 45,5 g. (0,12 moles) de $\sqrt{3}$ -(4-benciloxifenil)-propilamida $\sqrt{7}$ de ácido 4-clorobenzoico, 600 ml de dimetilformamida y 2 g. de paladio sobre carbón (con 10% de Pd) es tratada con la cantidad calculada de hidrógeno gaseoso a la presión normal. A continuación el catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío. El residuo cristalino de concentración por evaporación puede ser recristalizado en isopropanol. Rendimiento 24,7 g. (72% de la teoría) de $\sqrt{3}$ -(4-hidroxifenil)-propilamida $\sqrt{7}$ de ácido 4-clorobenzoico de punto de fusión 146 - 147°C.

Una mezcla de 14,5 g. (50 milimoles) de $\sqrt{3}$ -(4-hidroxifenil)-propilamida $\sqrt{7}$ de ácido 4-cloro-benzoico, 6,9 g. (50 milimoles) de carbonato de potasio anhidro en forma de polvo y 200 ml de butanona-2 absoluta es agitada durante dos horas a 80°C., luego se añaden 9,8 g. (50 milimoles) de éster etílico de ácido

407208



3072

α -bromoisobutírico así como 0,5 g de yoduro de potasio, y se mantiene a la temperatura de reflujo durante 24 horas. Después de añadir 3,45 g. más de carbonato de potasio y 4,9 g. más de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico se calienta durante 72 horas a la temperatura de reflujo, a continuación se concentra por evaporación en vacío y se recoge en cloroformo el contenido del matraz. La fase en cloroformo es extraída con lejía de sosa diluida, es lavada con agua a neutralidad, es secada finalmente sobre cloruro de calcio y concentrada por evaporación. Quedan 8,5 g. de una sustancia oleosa, que consiste en éster etílico de ácido α -{4- $\sqrt{3}$ -(4-clorobenzoilamino)-propil $\sqrt{3}$ -fenoxi} -isobutírico casi puro.

4,0 g. (10 milimoles) de este éster etílico son disueltos en 50 ml. de metanol y agitados a 40 - 50°C. durante una hora con 15 ml. (15 milimoles) de lejía de potasa 1N. A continuación se neutraliza con 15 ml. de ácido clorhídrico 1N, se separa el metanol por destilación en vacío, se filtra con succión el precipitado formado y se extrae la fase acuosa con éster. Después de evaporar el éster queda un residuo semisólido que, reunido con el precipitado separado, es recristalizado en isopropanol. Se obtienen 2,5 g. (68% de la teoría) de ácido α -{4- $\sqrt{3}$ -(4-clorobenzoilamino)-propil $\sqrt{3}$ -fenoxi}-isobutírico de punto de fusión 121 - 122°C.

Para la preparación de la 3-(4-benciloxifenil)-propilamina utilizada como producto de partida se procede del siguiente modo;

La solución de 45 g. (0,271 moles) de ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico en 250 ml. de dimetilsulfóxido es mezclada



407208

con 70 g. de carbonato de potasio anhidro en forma de polvo y se agita durante una hora a 80-85°C., y luego se enfría. A continuación se añaden gota a gota 75,5 g. (0,596 moles) de cloruro de bencilo y se agita durante dos horas a 80-85°C. Se filtra con succión, el producto filtrado se concentra por evaporación en el vacío de bomba de aceite y se enfría el residuo oleoso, cristalizando éste. Recristalizando en etanol se obtienen 74,0 g. (79% de la teoría) de éster bencílico de ácido 3-(4-benciloxifenil)-propiónico incoloro de punto de fusión 43-44°C.

5

59 g. (0,144 moles) de este éster bencílico son agitados a 20°C durante 7 horas junto con 325 ml. de lejía de potasa 2N y 210 ml. de etanol. A continuación se ajusta la solución a pH 6,5 con ácido clorhídrico y se separa el alcohol por destilación. De este modo precipita ya una parte del ácido. Al residuo de destilación se añade agua, se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico y se filtra. La torta de filtración es lavada con agua, secada, y finalmente recristalizada en etanol. Rendimiento: 34 g. (92% de la teoría) de ácido 3-(4-benciloxifenil)-propiónico incoloro de punto de fusión 121 - 122°C.

10

15

A -30°C se añade gota a gota con agitación una mezcla de 128 g. (0,5 moles) de ácido 3-(4-benciloxifenil)-propiónico, 69 ml. de trietilamina y 500 ml de cloroformo absoluto a una solución de 46 ml, de éster etílico de ácido clorofórmico en 500 ml. de cloroformo absoluto. A continuación se agita durante 1,5 horas sin enfriamiento externo, debiendo subir la temperatura interna a -5°C. A -5°C se introduce entonces, con agitación, una lenta corriente de amoníaco gaseoso anhidro. Se deja reposar durante la

20

25

407208



noche en estado cerrado, se filtra con succión, se extrae el producto filtrado por agitación con lejía de sosa 0,5N fría, se lava posteriormente con agua y la fase en cloroformo se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar por evaporación en vacío el residuo de concentración por evaporación es recristalizado en alcohol. De este modo se obtiene la amida de ácido 3-(4-benciloxifenil)-propiónico con un rendimiento de 80% de la teoría, punto de fusión 159 - 160°C.

5
10
15
20
25

A un matraz de fondo redondo con extractor de Soxhlet montado encima de él, en cuyo cartucho se encuentran 12,8 g. (50 milimoles) de amida de ácido 3-(4-benciloxifenil)-propiónico, se añade una mezcla de 7,6 g. (0,2 moles) de hidruro de litio y aluminio y 100 ml, de tetrahidrofurano absoluto y se calienta luego durante 20 horas a la temperatura de reflujo, siendo extraída la amida con lentitud desde el cartucho y siendo agregada al agente reductor. A continuación se descompone por adición de 8 ml. de agua, 8 ml. de lejía de sosa al 15% y nuevamente 24 ml. de agua (en el orden de sucesión indicado), efectuándose enfriamiento. El precipitado formado es filtrado con succión y lavado con tetrahidrofurano. Después de evaporar el tetrahidrofurano quedan 12,2 g. de un aceite amarillo viscoso, que es disuelto en 40 ml. de dioxano. Después de filtración se mezcla con dioxano que contiene cloruro de hidrógeno, se filtra con succión el clorhidrato que precipita y se recristaliza en dioxano, al que se había añadido una pequeña cantidad de ácido clorhídrico concentrado. Se obtienen 10,2 g. (73% de la teoría) de clorhidrato de 3-(4-benciloxifenil)-propilamina de punto de fusión 230 - 233°C.

407208



EJEMPLO 11

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3 se obtiene el éster etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico a partir de 4-(4-clorobenzoilaminoetil)-fenol y éster etílico de ácido α -bromo-propiónico con un rendimiento de 77% de la teoría, punto de fusión 127°C (en alcohol).

EJEMPLO 12

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 4 se obtiene el ácido α - $\sqrt{4}$ -(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico a partir de éster etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(4-clorobenzoilaminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico con un rendimiento de 90% de la teoría, punto de fusión 185 - 186°C. (en etanol).

EJEMPLO 13

Ester etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(2-metilbenzoilaminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -isobutírico

A 20,1 g. (146 milimoles) de tiramina en 60 ml. de piridina absoluta se añaden gota a gota con agitación y exclusión de la humedad, en el espacio de 10 minutos, 45,15 gr. (292 milimoles) de cloruro de 2-metilbenzoilo y se lava posteriormente con aproximadamente 50 ml. de piridina absoluta. La solución que se calienta espontáneamente al añadirse cloruro de 2-metilbenzoilo es calentada a continuación durante 15 minutos a 100°C., con el fin de completar la reacción, es enfriada a 35°C. y vertida en una mezcla de aproximadamente 500 g. de hielo y agua. La papilla cristalina resultante es acidificada con ácido clorhídrico diluí

407208



do, filtrada con succión, lavada con ácido clorhídrico diluido, con agua y con solución de bicarbonato de sodio, y secada. Después de recristalización en acetona se obtienen 49,2 g. (90% de la teoría) de di-(2-metilbenzoil)-tiramina de punto de fusión 129-130°C (en etanol).

5

41,0 g. (0,11 moles) de di-(2-metilbenzoil)-tiramina son suspendidos en 400 ml. de metanol, se agregan 130 ml. de lejía de potasa 2N y se calienta durante una hora a 40-45°C. Después del enfriamiento se añaden 130 ml. de ácido clorhídrico 2N. El precipitado separado es filtrado con succión, el producto filtrado es liberado de metanol en vacío y el precipitado que se separa de este modo es reunido con el obtenido de la precipitación con ácido clorhídrico. Los precipitados son lavados con agua y son digeridos con solución de bicarbonato de sodio para efectuar la eliminación de ácido benzoico eventualmente presente. Después de la recristalización en etanol se obtienen 20,8 g. (74% de la teoría) de N-(2-metilbenzoil)-tiramina de punto de fusión 108 - 109°C.

10

15

20

Este compuesto puede ser preparado ventajosamente también según el siguiente procedimiento sin aislamiento de los compuestos intermedios:

Se agitan 13,7 g. (0,1 moles) de tiramina en una solución de 23 g. (0,41 moles) de hidróxido de potasio en 300 ml. de agua, luego se añaden gota a gota 32,4 g. (0,21 moles) de cloruro de 2-metilbenzoilo, resultando inmediatamente un precipitado, y se agita posteriormente durante una hora. A continuación se añaden 600 ml. de metanol y luego se mantiene, agitando adicional-

25

407208



mente durante dos horas, entre 40 y 50°C. Después se evapora el metanol en vacío, se acidifica el residuo debilmente con ácido clorhídrico, se filtra con succión el precipitado separado, luego se digiere con solución de bicarbonato de sodio y se filtra con succión de nuevo. Después del secado se recristaliza en etanol, y luego nuevamente una vez en acetona. Rendimiento de N-(2-metilbenzoil)-tiramina, 22,5 g. (88% de la teoría), punto de fusión 108 - 109°C.

Una mezcla de 51,1 g. (0,2 moles) de N-(2-metilbenzoil)-tiramina, 34,5 g. (0,25 moles) de carbonato de potasio anhidro y 500 ml. de metiletilcetona es mantenida en agitación a la temperatura de reflujo durante dos horas. A continuación se agregan a esto 58,5 g. (0,3 moles) de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico y se pone en ebullición con agitación durante seis horas más. Después de ello se añaden nuevamente 10,5 g. (0,054 moles) de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico y 13,8 g. (0,1 moles) de carbonato de potasio y se mantiene durante 16 horas más a la temperatura de reflujo. El sedimento sólido es separado por filtración y lavado a fondo con acetona caliente. Los filtrados reunidos son concentrados por evaporación en vacío y el residuo cristalino es recristalizado en acetona. De esta manera se obtiene el éster etílico de ácido α -[4-(2-metilbenzoilaminoetil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 62%, punto de fusión 82°C (en etanol).

De manera análoga, a partir de cloruro de 4-metilbenzoilo y tiramina se obtienen di-(4-metilbenzoil)-tiramina (rendimiento 77%, punto de fusión 186°C.); N-(4-metilbenzoil)-tiramina (rendimiento 90%, punto de fusión 178°C.); éster etílico de ácido

407208



α -/4-(4-metilbenzoilaminoetil)-fenoxi 7-isobutírico (rendimiento 75%, punto de fusión 99°C.).

EJEMPLO 14

Acido α -/4-(2-metilbenzoilaminoetil)-fenoxi 7-isobutírico

5 36,95 g. (0,1 moles) de éster etílico de ácido α -/4-(2-metilbenzoilaminoetil)-fenoxi 7-isobutírico son suspendidos en 400 ml. de metanol y mezclados lentamente con 200 ml de lejía de potasa 1N a la temperatura ambiente. La suspensión es agitada durante dos horas a 40 - 50°C. pasando el producto de partida totalmente a disolución, enfriada y neutralizada con 200 ml. de ácido clorhídrico 1N. Después de ello el disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo es lavado con agua hasta quedar libre de sal y es recristalizado en acetona. Se obtienen 30,2 g. de ácido α -/4-(2-metilbenzoilaminoetil)-fenoxi 7-isobutírico (89% de la teoría, punto de fusión 144 - 145°C.).

10

15

De manera análoga se obtiene: ácido α -/4-(4-metilbenzoilaminoetil)-fenoxi 7-isobutírico (rendimiento 93%, punto de fusión 170-171°C).

20 EJEMPLO 15

Ester etílico de ácido α -/4-(2-metilbenzoilaminometil)-fenoxi 7-isobutírico

Se disuelven 12 g. (75 milimoles) de clorhidrato de 4-hidroxi-bencilamina en 100 ml de piridina absoluta, se agregan 10 g. de carbonato de potasio anhidro en forma de polvo y se incorporan gata a gata 23,2 g. (0,15 moles) de cloruro de 2-metil

25

407208³⁹



benzoilo, subiendo espontáneamente la temperatura. A continuación se calienta durante 20 minutos a 90°C., se concentra en vacío hasta un tercio del volumen, se enfría y se incorpora con agitación en 200 ml. de agua. Luego se ajusta a pH 6,5 con ácido clorhídrico, se filtra con succión el precipitado, se le digiere con solución de bicarbonato de sodio y se filtra nuevamente con succión. A continuación se recrystaliza en etanol. Se obtienen 25,0 g. (93% de la teoría) de éster $\sqrt{4}$ -(2-metilbenzoilaminometil)-fenílico] de ácido 2-metilbenzoico (punto de fusión 134 - 135°C.).

18,0 g. (0,05 moles) de éster $\sqrt{4}$ -(2-metilbenzoilaminometil)-fenílico] de ácido 2-metilbenzoico son suspendidos en un litro de acetona y saponificados con lejía de potasa de modo correspondiente al Ejemplo 1. Se obtienen 9,85 g. (81% de la teoría) de 4-(2-metilbenzoilaminometil)-fenol de punto de fusión 161-162°C. (en etanol).

Se hace reaccionar 4-(2-metilbenzoilaminometil)-fenol con éster etílico de ácido α -bromoisobutírico de modo análogo al Ejemplo 1 para formar el éster etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(2-metilbenzoilaminometil)-fenoxi]-isobutírico con un rendimiento de 80% de la teoría. El producto, después de disolución y nueva precipitación en éter/ligroína tiene un punto de fusión de 74-75°C.

De manera análoga se obtiene éster etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(4-metilbenzoilaminometil)-fenoxi-isobutírico a partir de cloruro de 4-metilbenzoilo y clorhidrato de 4-hidroxi-benzoilamina pasando por las siguientes etapas intermedias: éster $\sqrt{4}$ -(4-metilbenzoilaminometil)-fenílico] de ácido 4-metilbenzoico (rendimiento 80% de la teoría, punto de fusión 186°C.); 4-(4-metilbenzoilami-

407208



nometil)-fenol (rendimiento 81% de la teoría, punto de fusión 136-137°C.); éster etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(4-metilbenzoil-aminometil)-fenoxi γ -isobutírico (rendimiento 78% de la teoría, punto de fusión 80-81°C. en éter/ligroína).

5

EJEMPLO 16

En un procedimiento análogo al Ejemplo 2 se obtienen los siguientes productos:

a) Acido α - $\sqrt{4}$ -(2-metilbenzoilaminometil)-fenoxi γ -isobutírico a partir de éster etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(2-metilbenzoilaminometil)-fenoxi γ -isobutírico con un rendimiento de 78% de la teoría, punto de fusión 127 - 128°C. (en acetona).

10

b) Acido α - $\sqrt{4}$ -(4-metilbenzoilaminometil)-fenoxi γ -isobutírico a partir de éster etílico de ácido α - $\sqrt{4}$ -(4-metilbenzoilaminometil)-fenoxi γ -isobutírico con un rendimiento de 84% de la teoría, punto de fusión 163-165°C.(en acetona).

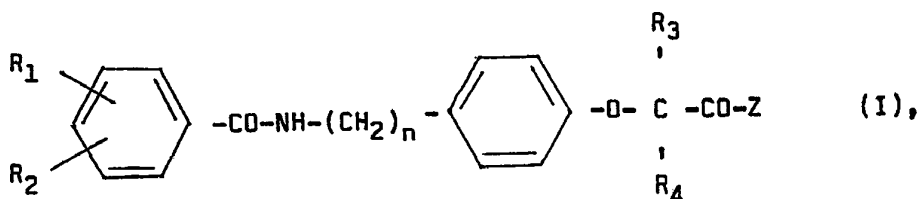
15

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos fenoxialcoholcarboxílicos de la fórmula general I.

20

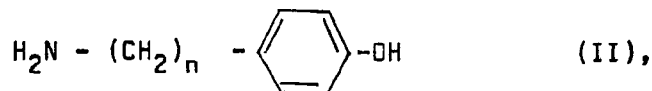


pey



407208

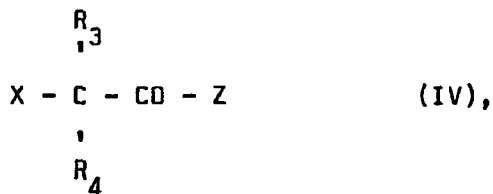
en la cual R_1 y R_2 significan hidrógeno, halógeno o un grupo al-
 cohilo o alcoxi inferior, R_3 y R_4 significan hidrógeno o un gru-
 po alcoholo inferior, n significa los números 1 a 3, y Z signifi-
 ca un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior, caracterizado
 5 porque se hace reaccionar una amina de la fórmula general II



en la que n tiene los significados arriba citados, eventualmente
 después de introducción de grupos protectores usuales para los
 10 grupos amino o hidroxilo que en cada caso han de ser protegidos
 de modo intermedio, con un derivado de un ácido de la fórmula ge-
 neral III



15 en la cual R_1 y R_2 tienen los significados arriba citados, y con
 un compuesto de la fórmula general IV



20 en la cual R_3 , R_4 y Z tienen los significados arriba indicados
 y X representa un grupo reactivo, y los compuestos de la fórmu-
 la I obtenidos se transforman en caso deseado a continuación en
 sales farmacológicamente inócuas.

Ry

- 32

407208

30



2- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los sustituyentes R_1 , R_2 y Z son introducidos o transformados a continuación.

5 3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS FENOXIALCOHILCARBOXILICOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 SEP. 1972

Guardo

pe