

PATENTE DE INVENCION

9340/5 et 6.

409040

409040

Int. Cl.: C07C D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
ACIDO FENOXI-ACETICO.-

Solicitante: André BUZAS, de nacionalidad francesa, y LES LABORATOIRES BRUNEAU & Cie., entidad francesa, residente el 1º en: 25 rue Léon Mignotte, Bièvres, Essonne, y la 2ª en: 17 rue de Berri, París, respectivamente en Francia.-

La presente invención se refiere a metil-1 (m-tri-fluormetil-fenil)-2 etilamidas del ácido fenoxi-acético que portan en posición orto, meta o para sobre el núcleo fenilo un sustituyente aminado así como su preparación y su aplicación en terapéutica.

5.

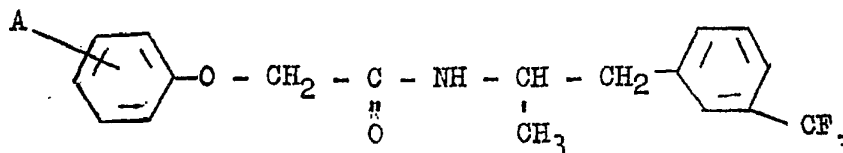
409040



Estos compuestos son particularmente poco tóxicos y están provistos de actividad farmacológica, principalmente como anorexígenos, ansiolíticos y anti-inflamatorios.

Los derivados obtenidos según la presente invención responden a la fórmula

5.




10.

en la que : A representa un grupo NH_2 , HCOHN , NHR_1 , NR_2R_3 ó $\text{NHCONR}_4\text{R}_5$ y puede estar en posición orto, meta o para; o A representa un grupo RCOHN y puede estar en posición orto o meta, R es un radical alifático, arilalifático, ariloxialifático, carboxialifático o aromático lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o heterocíclico; R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno un radical alquilo, arilo o aralquilo y R_4 y R_5 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, arilo o aralquilo o un radical alquilo aminado en el que el grupo aminado puede ser un grupo amino que porté o no sustituyentes o puede derivar de una amina heterocíclica.

15.

20.

25.

Se trata más particularmente de los compuestos en los que A es el radical NH_2 , NHC_2H_5 , $\text{NHCONHCH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ , HCONH ó un grupo RCOHN cuyo radical RCO deriva del ácido acético, del ácido butírico normal, del ácido dipropil-acético, del ácido cinámico, del ácido p-cloro-fenoxi-acético, del ácido p-n-butoxi fenoxi acético, del ácido benzoico, del ácido succínico, del ácido hexahidrobencico y del ácido tiofeno-carboxílico-2.

30.



Estos derivados se presentan en forma de productos cristalizados, que son estables y solubles en los disolventes orgánicos usuales.

5. La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento para la preparación de las sales de adición con ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención que son bases,

10. Según el procedimiento de la invención, se prepara en primer lugar la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido o, m ó p-amino-fenoxi-acético por reducción del derivado nitrado correspondiente, por ejemplo por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador, y a continuación

15. - bién se le hace reaccionar con un ácido RCOOH o uno de sus derivados funcionales, con el fin de preparar los compuestos en los que A es un grupo RCOHN,

- bién se le alquila o se le arila con el fin de preparar los compuestos en los que A es NHR_1 ó NR_2R_3 ,

20. - bién se transforma el grupo amino en grupo ureido $\text{NHCONR}_4\text{R}_5$ según un método clásico.

25. Para obtener la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido o, m ó p-amino-fenoxi-acético se puede, en un primer estadio, hacer reaccionar el cloruro del ácido orto, meta o para-nitro-fenoxi-acético con la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida en el seno de un diluyente orgánico, en particular el benceno, el tolueno, el cloroformo y el dicloroetano.

30. En un segundo estadio, se reduce por hidrogenación catalítica el producto nitrado obtenido anteriormente, con



5. el fin de obtener el derivado aminado correspondiente. Esta reducción puede efectuarse a la presión atmosférica y en un diluyente orgánico, en particular el alcohol etílico o el alcohol metílico. Para preparar los derivados acilados (A = NHCOR), se puede, en particular, utilizar el cloruro o el anhídrido del ácido; la reacción puede conducirse en un diluyente orgánico, en particular el benceno, el tolueno, el cloroformo o el dicloroetano. Se obtiene finalmente un producto cristalizado.

10. Para preparar los derivados que portan sobre el núcleo fenoxi un agrupamiento NHR_1 , en el que R_1 es un alquilo, es posible igualmente reducir el derivado acilado correspondiente por medio del hidruro de litio y de aluminio.

15. Para transformar el derivado en el que A es un grupo amino en el derivado correspondiente que porta un agrupamiento ureido $\text{R}_4\text{R}_5\text{NCOHN}$ -, se hace reaccionar en primer lugar el derivado aminado con el cloroformiato de fenilo o de etilo o con el fosgeno y a continuación se hace reaccionar el compuesto obtenido con la amina $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$.

20. Las 1-metil 2-(m-trifluorometil-fenil) etilamidas de los ácidos o, m ó p-nitro-fenoxi-acéticos son nuevos. Se les obtiene haciendo reaccionar el cloruro del ácido o, m ó p-nitrofenoxi-acético con la 1-metil 2-(m-trifluorometil-fenil) etilamina.

25. Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

1-Metil 2-(m-trifluorometil-fenil) etilamida del ácido p-amino-fenoxi-acético. (número de código LB 313).



409040

5. a) En un matraz de tres cuellos de 2 litros, coronado por un agitador mecánico y por una ampolla de bromo y en el que está sumergido un termómetro, se introducen, sucesivamente, 1 litro de cloroformo anhidro y destilado a 195 g (0,9 moles) de cloruro de ácido para-nitro-fenoxi-acético. Se refrigera el matraz en un baño de hielo y de sal y se añaden, poco a poco, 365,8 g (1,8 moles) de 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamina agitando y manteniendo la temperatura en las proximidades de cero grados. Al final de la adición, se deja volver a la temperatura ambiente y se abandona una noche.

10. La solución clorofórmica se transfiere a una ampolla de decantación y se lava sucesivamente con dos veces 250 ml de ácido clorhídrico al 10 %, dos veces 250 ml de solución acuosa de carbonato sódico al 10 %, finalmente, con agua hasta neutralidad. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El residuo se cristaliza en 500 ml aproximadamente de etanol. Se obtienen 278 g (80 %) de cristales blancos que funden a 116° (Kofler).

15. Las restantes constantes físicas principales de la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-nitrofenoxi-acético, así obtenido son las siguientes:

Solubilidad	cloroformo y etanol
Infra-rojo cm^{-1}	3280- 3080- 1660- 1600- 1585- 1550- 1490- 1445.

20. b) En un frasco de hidrogenar, de 1 litro, se introducen sucesivamente 38,25 g (0,1 mol) del compuesto obtenido
- 25.
- 30.

3-6-76

- 6 -
409040



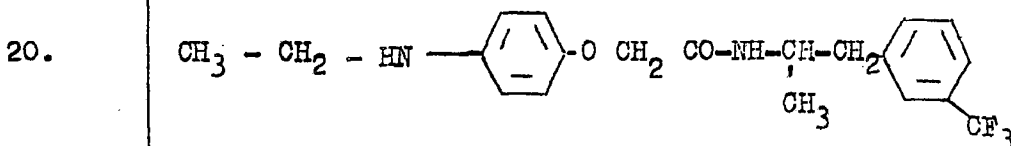
5. según a) y 500 ml de etanol así como 200 mg de óxido de platino. Se agita enérgicamente en presencia de hidrógeno a la presión atmosférica. Cuando la cantidad teórica de gas se ha absorbido, se obtiene una solución homogénea e incolora que se filtra para eliminar el platino, y a continuación se elimina el disolvente bajo vacío. Se obtienen 35 g (98 %) de un aceite viscoso, ligeramente coloreado. Cristalizado en isobutanol, la 1-metil 2-(m-trifluorometil-fenil) etilamida del ácido p-amino-fenoxi-acético así obtenido, se presenta en

10. cristales blancos que funden a 70°. Las restantes constantes físicas principales son las siguientes:

Solubilidad	CHCl ₃ - etanol
Infra-rojo cm ⁻¹	3220- 3080- 2030- 1660 1570- 1510- 1445.

15. EJEMPLO 2

1-Metil 2-(m-trifluorometil-fenil) etilamida del ácido p-etilamino-fenoxi-acético y su clorhidrato (número de código LB 359).



25. En un matraz de tres cuellos, de 500 ml, coronado por un agitador mecánico, se colocan 200 ml de tetrahidrofurano anhidro y a continuación se añaden, poco a poco, 2,28 g (0,06 moles) de hidruro de litio y de aluminio. Se refrigera el matraz en un baño de agua helada y se añaden lentamente 15,75 g (0,04 moles) de 1-metil 2-(m-trifluorometil-fenil) etilamida del ácido p-acetilamino-fenoxi-acético. Al final de

30. la reducción, se deja volver a la temperatura ambiente y se

409040



continua agitando durante 12 horas.

Se añaden 2 ml de acetato de etilo para descomponer el hidruro en exceso. El matraz se refrigera en un baño de agua helada y se añaden, poco a poco, 5 ml de agua. Tras filtración, se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo cristalizado en una mezcla de éter y éter de petróleo. Se obtienen 11,4 g (rendimiento 75 %) de cristales amarillo claro que funden a 75°.

5.

Solubilidad cloroformo y etanol
Infra-rojo cm⁻¹ 3310- 1640- 1540- 1510- 1440.

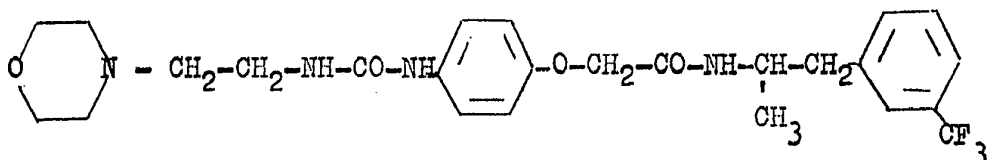
10.

Esta base puede transformarse en clorhidrato que se presenta en forma de cristales beige que funden a 122-124° y solubles en agua.

EJEMPLO 3

15.

1-Metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-2-morfolino-etil carbamoil-amino-7-fenoxiacético. (número de código LB 316).



20.

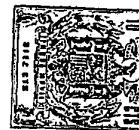
a) En un matraz de tres cuellos, de 500 ml, coronado por un agitador mecánico y dos ampollas de bromo, se colocan 250 ml de etanol y 25,5 g (0,08 moles) de 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-amino-fenoxi-acético. Se añaden a continuación, poco a poco, y simultáneamente 13,9 g (0,088 moles) de cloroforniato de fenilo y una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico, con el fin de mantener el pH en el matraz entre 5 y 7. Al final de la adición,

25.

30.

se continua agitando durante 30 minutos a la temperatura ambien-

409040



te, a continuación se escurre el precipitado. Este se lava con agua y a continuación con etanol. Se obtienen 32,2 g (rendimiento 92 %) de 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-(fenoxi-carbonilamino)-fenoxi-acético de cristales beige que funden a 135° (Kofler).

5.

Solubilidad ligeramente solubles en metanol

Infra-rojo cm^{-1} 3370- 3250- 1730- 1655- 1540- 1505- 1490- 1330.

10.

b) En un matraz de tres cuellos de 500 ml coronado por un agitador mecánico y un refrigerante de reflujo, se colocan 150 ml de metanol, 23,6 g (0,05 moles) de a₁ y 7,2 g (0,055 moles) de 2-morfolino-etilamina. Se calienta 4 horas a reflujo agitando. Tras refrigeración, el disolvente se evapora bajo presión reducida, el residuo se recoge en cloruro de metileno y el extracto se lava dos veces con una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y tres veces con agua.

15.

Tras secado sobre sulfato sódico, el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se cristaliza en éter. Se obtienen 21 g (83 %) de cristales blancos que funden a 80° (Kofler).

20.

Solubilidad cloroformo y etanol

Infra-rojo cm^{-1} 3410- 1675- 1600- 1500- 1325.

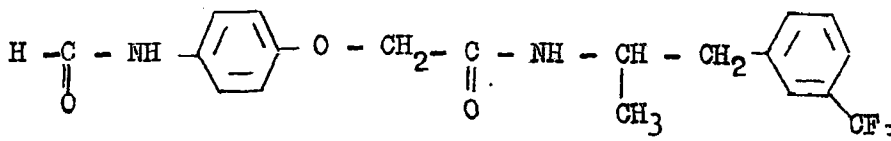
Esta base puede transformarse en clorhidrato. Cristales blancos que funden a 92°, solubles en agua.

25.

EJEMPLO 4

1-Metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-formilamino-fenoxi-acético. (número de código LB 329).

30.





409040

5. Se calienta durante 5 horas, al baño de aceite a 170°C, una mezcla de 17,6 g (0,05 moles) de 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido (p-amino-fenoxi)-acético obtenido según el ejemplo 1 y 2,53 g (0,055 moles) de ácido fórmico. Tras refrigeración, se recoge con agua y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico al 10 %, una solución de carbonato sódico al 10 % y a continuación con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente y se cristaliza el residuo en acetato de etilo.

10.

Se obtienen 14 g (rendimiento 77 %) de cristales blancos que funden a 105° (Kofler).

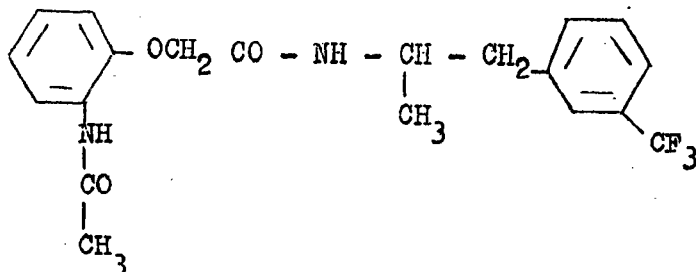
15. Solubilidad CHCl₃ - C₂H₅OH
 Infra-rojo cm⁻¹ 3260- 1655- 1550- 1510- 1505-
 1450- 1400.

<u>Análisis</u>	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C %	60,02	60,02
H %	5,03	5,06
N %	7,35	7,32

20. EJEMPLO 5

1-Metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido o-acetilamino-fenoxi-acético. (número de código LB 330).

25.



30.

a) En un matraz de tres cuellos de 2 litros, coro-



- nado por un agitador mecánico y una ampolla de bromo y en el que está sumergido un termómetro, se introducen, sucesivamente, 1 litro de cloroformo anhidro y destilado a 160 g (0,75 moles) de cloruro de ácido (orto-nitro-fenoxi)-acético.
5. Se refrigera el matraz en un baño de hielo y de sal y se añaden, poco a poco, 306 g (1,5 moles) de 1-metil 2-(m-trifluorometil-fenil) etilamina agitando y manteniendo la temperatura en las proximidades de 0°C. Al final de la adición, se deja volver a la temperatura ambiente y se abandona una noche.
10. La solución clorofórmica se transfiere a una ampolla de decantación y se lava sucesivamente con dos veces 250 ml de ácido clorhídrico al 10 %, dos veces con 250 ml de solución acuosa de carbonato sódico al 10 %, y finalmente, con agua hasta neutralidad. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se filtran y el disolvente se elimina bajo vacío. El residuo se cristaliza en benceno. Se obtienen 226 g (rendimiento 79 %) de cristales blancos que funden a 90° (Kofler).
- 15.

Los restantes constantes físicas principales de la 1-metil 2-(m-trifluorometil) etilamida del ácido orto-nitro-fenoxi acético así obtenida son las siguientes:

Solubilidad cloroformo y etanol

Infra-rojo cm^{-1} 3390- 1670- 1610- 1580-1525-1440.

- b) En un frasco de hidrogenar de 1 litro, se introducen sucesivamente 38,25 g (0,1 mol) del compuesto obtenido según a) y 500 ml de etanol así como 200 mg de óxido de platino. Se agita enérgicamente en presencia de hidrógeno a la presión atmosférica. Cuando la cantidad de gas teórica se ha absorbido, se obtiene una solución homogénea e incolora que se filtra para eliminar el platino, a continuación
- 25.
- 30.



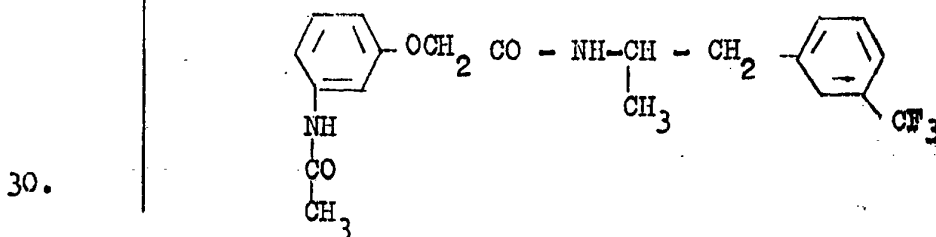
se elimina el disolvente bajo vacio. Se obtienen 35 g (rendimiento 98 %) de un aceite viscoso ligeramente coloreado.

5. o) En un matraz de tres cuellos de 500 ml coronado por un agitador mecánico, una ampolla de bromo y en el que está sumergido un termómetro, se introducen sucesivamente 150 ml de cloroformo, 5,93 g de piridina y 26,4 g (0,075 moles) del compuesto aminado obtenido según b). Se refrigera el matraz en un baño de hielo y de sal y se añaden, poco a poco, 5,88 g (0,075 moles) de cloruro de acetilo agitando y manteniendo la temperatura en las proximidades de 0°C. Cuando la adición ha terminado, se deja volver a la temperatura ambiente y a continuación se calienta 3 horas a 50°C. Tras refrigeración, se transfiere la mezcla reaccional a una ampolla de decantación y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 10 %, agua, una solución acuosa de carbonato sódico al 10 % y a continuación finalmente con agua hasta neutralidad. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico y a continuación se filtran. Se elimina el disolvente bajo vacio y se cristaliza el residuo en etanol. Se obtienen 24,3 g (rendimiento 92 %) de cristales blancos que funden a 145°.

Solubilidad	cloroformo y etanol
Infra-rojo cm ⁻¹	3260- 1670- 1640- 1600- 1530- 1490- 1450- 1430.

EJEMPLO 6

25. 1-Metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido m-acetil-amino-fenoxi-acético. (número de código LB 331).



409040



5. a) En un matraz de tres cuellos de 2 litros, coronado por un agitador mecánico y una ampolla de bromo y en el que está sumergido un termómetro se colocan, sucesivamente, 1 litro de cloroformo anhidro y destilado y 160 g (0,75 moles) de cloruro de ácido meta-nitro fenoxi acético. Se refrigera el matraz en un baño de hielo y de sal y se añaden, poco a poco, 306 g (1,5 moles) de 1-metil 2-(m-trifluorometilfenil) etilamina agitando y manteniendo la temperatura en las proximidades de 0°C. Al final de la adición, se deja volver a la temperatura ambiente y se abandona una noche.

10. La solución clorofórmica se transfiere a una ampolla de decantación y se lava sucesivamente con dos veces 250 ml de ácido clorhídrico al 10 %, dos veces 250 ml de solución acuosa de carbonato sódico al 10 %, y finalmente, 15. agua hasta neutralidad. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se filtran y el disolvente se elimina bajo vacío. El residuo se cristaliza en una mezcla benceno-ciclohexano. Se obtienen 203 g (rendimiento 71 %) de cristales blancos que funden a 92° (Kofler).

20. Solubilidad cloroformo y etanol
 Infra-rojo cm^{-1} 3310- 3080- 1655- 1530- 1480-
 1450- 1440.

25. b) En un frasco de hidrogenar de 1 litro, se introducen sucesivamente 38,25 g (0,1 mol) del compuesto obtenido según a) y 500 ml de etanol así como 200 mg de óxido de platino. Se agita enérgicamente en presencia de hidrógeno a la presión atmosférica. Cuando la cantidad teórica de gas se ha absorbido, se obtiene una solución homogénea e incolora que se filtra para eliminar el platino, a continuación

30.



se elimina el disolvente bajo vacio. Se obtienen 35 g (rendimiento 98 %) de un aceite viscoso ligeramente coloreado.

- 5. c) En un matraz de tres cuellos de 250 ml coronado por un agitador mecánico, una ampolla de bromo y en el que está sumergido un termómetro, se introducen sucesivamente 100 ml de cloroformo, 3,95 g de piridina y 17,6 g (0,05 moles) del compuesto aminado obtenido según b). Se refrigera el matraz en un baño de hielo y de sal y se añaden, poco a poco, 3,93 g (0,05 moles) de cloruro de acetilo agitando y
- 10. manteniendo la temperatura en las proximidades de 0°C. Cuando la adición se ha terminado, se deja volver a la temperatura ambiente y a continuación se calienta 3 horas a 50 grados. Tras refrigeración, se transfiere la mezcla reaccional en una ampolla de decantación y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 10 %, agua, una solución acuosa de carbonato sódico al 10 % y a continuación agua hasta neutralidad. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico y a continuación se filtran. Se elimina el disolvente bajo vacio y se cristaliza el residuo en benceno. Se obtienen 15,2 g (rendimiento 77 %) de cristales blancos que funden a 124°.
- 15.
- 20.

Solubilidad cloroformo y etanol

Infra-rojo cm⁻¹ 3280- 1645- 1600- 1560- 1530- 1490.

Los compuestos de la presente invención se han sometido a ensayos farmacológicos siguientes:

- 25. - ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA.

(edema de la planta de la pata a la carragenina en el caso de la rata según WINTER, Proc. Expl. Biol. Med. 1962, 3 515).

- 30. El edema sub-plantario es provocado por inyección intradérmica de suspensión de carragenina (0,05 ml de solución



- al 0,2 %). La importancia del edema se mide con el pletismómetro eléctrico 3 horas después de la inyección de carragenina. La actividad de los productos administrados por vía bucal 1 hora antes de la carragenina se calcula con relación a un lote testigo y se expresado en porcentaje con relación a la fenilbutazona. Todos los productos y la fenilbutazona se administran a la dosis de 60 mg/kg.
5. - ACTIVIDAD SEDANTE.
(potencialización de la narcosis en el caso del ratón).
10. Los productos se administran por vía oral 45 minutos antes de una dosis umbral de mebubarbital sódico. Se observa cada 5 minutos y durante 1 hora el número de animales dormidos (pérdida de reflejo de volverse). La actividad se aprecia por medio de una cotación arbitrario de 0 a +++.
15. - ACTIVIDAD ANOREXIGENA en el caso de la rata.
Ratas hembras de 6 meses (350 a 450 g) se obligan a absorber una cantidad constante de comida standard (granulados U.A.R.) en 7 h diurnas. Los productos a ensayar se administran por vía oral 30 minutos antes de la presentación de la comida. Se mide el consumo de comida tras 7 horas y se calcula para cada lote el porcentaje de disminución de la toma de comida con relación al consumo medio del mismo lote en ausencia de tratamiento. Se calcula la dosis eficaz 50 % por medio de una escala de dosis.
20. - ACTIVIDAD ANSIOLITICA (prueba de cuatro placas en el caso del ratón según BOISSIER, Europ. J. Pharmac. 1968, 4 145).
Ratones "comunes" se colocan en un recinto cuyo piso está constituido por cuatro placas metálicas conectadas a un estimulador (100 voltios 1/2 segundo). Se dá un choc
25. Se dá un choc
30. Se dá un choc

409040



5. cada vez que el animal atraviesa las placas. Se cuenta el número de choques durante 1 minuto. Los productos se administran por vía oral 30 minutos antes del ensayo (todos los productos se han administrado a la dosis de 50 mg/kg). Se calcula el porcentaje de aumento - o de disminución - con relación a un lote testigo.

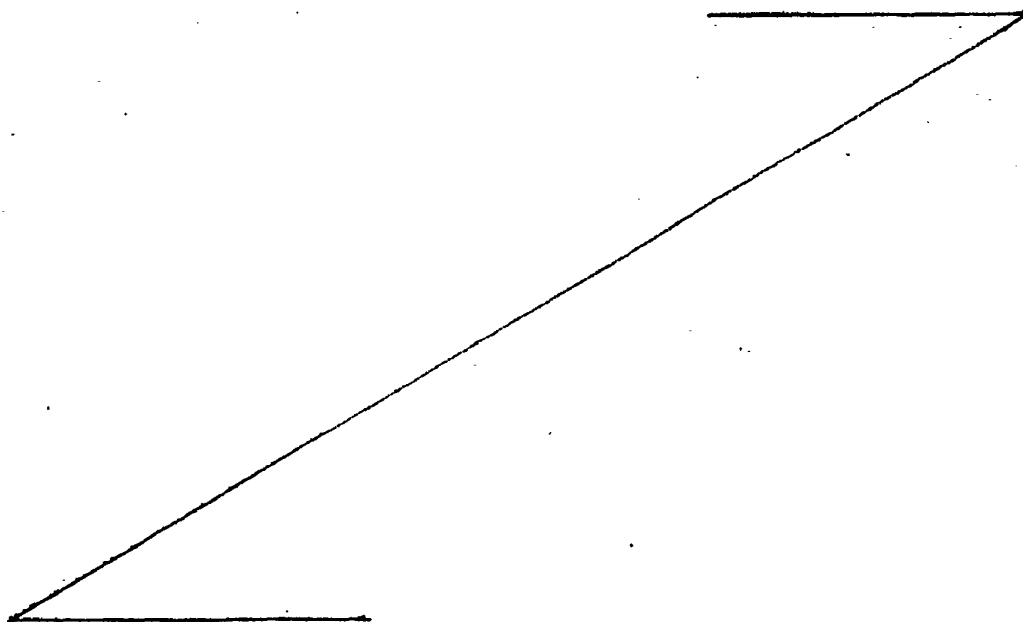
- PRUEBA DE MOTILIDAD.

10. Ratonés "comunes" a los cuales se ha administrado por vía oral 200 mg/kg de sustancia activa se colocan en un actografo de haces luminosos según el método de BOISSIER y SIMON (Arch. Int. Pharmacodyn. 1961- 158 -212). Se observan las variaciones de motilidad con relación a ratones testigos que han recibido solamente el excipiente.

- TOXICIDAD en el caso del ratón tras administración oral.

15. Cálculos según KARBBER & BEHRENS (Arch. Expl. Pathol. Pharmacol. 1931, 162, 48).

Los resultados están reunidos en la tabla siguiente para los compuestos de los ejemplos 1 a 6.



409040



T A B L A

Ejemplo	1	2	3	4	5	6
5. Compuesto	LB 313	LB 359	LB 316	LB 329	LB 330	LB 331
DL 50 (v.o.) ratones (mg/kg)	350	1000	400	1200	>1600	>1600
10. Acción anti-inflamatoria (fenilbutazona = 100)	69	150	92	45	80	25
Pot. narcosis	++++	++++	+++	+++	++	++++
15. Actografía variación de motilidad (%)	-20%	ninguna modificación de la motilidad	-19 %	ninguna modificación de la motilidad	ninguna modificación de la motilidad	+ 28%
Acción anorexígena de 50 (mg/kg)	7,0	15,0	10,0	40,0	> 120	>120
Acción ansiolítica de 50 (mg/kg)	+ 230%	+ 140%	+ 29%	+ 45%	+ 10%	+ 70%
20.	<p>Los compuestos obtenidos según la presente invención son utilizables en medicina humana y en medicina veterinaria en consideración de las propiedades indicadas anteriormente.</p> <p>El compuesto LB 313, la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-amino-fenoxi acético, el compuesto LB 329, la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-formil-amino-fenoxi-acético, el compuesto LB 359, la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-etilamino-fenoxi-acético y el compuesto LB 316, la 1-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido p-$\sqrt{2}$-morfolino-etil</p>					
25.						
30.						

409040



carbamoil-amino-7-fenoxi acético tienen un efecto anorexígeno desprovisto de efectos secundarios pero acompañado de propiedades ansiolíticas y anti-inflamatorias.

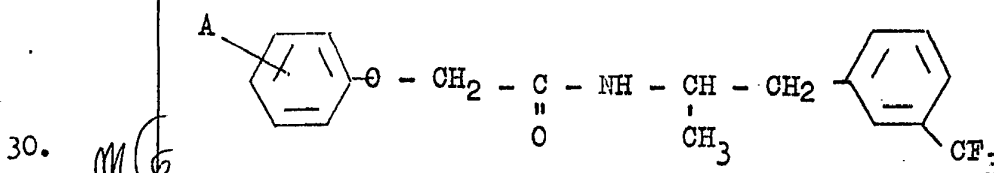
5. Estos compuestos no presentan propiedades excitantes que poseen frecuentemente las sustancias activas utilizadas como anorexígenos.

10. Estos compuestos son utilizables, en particular, en administración oral, más especialmente en forma de gelulas, preferentemente a razón de una a dos gelulas una hora antes de las principales comidas.

N O T A

15. 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 corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 25 de Mayo de 1.972, bajo el número 72 18645 y Adición núm. 72 18646 de 25 de Mayo de 1.972; 20. 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 ACIDO FENOXI-ACETICO; 25. caracterizándose por lo siguiente:

L.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenoxi-acético, de fórmula general:



MC6

409040



5. en la que : A representa un grupo NH_2 , $\text{HC\ddot{O}NH}$, NHR_1 , NR_2R_3 ó $\text{NHCONR}_4\text{R}_5$ y puede estar en posición orto, meta o para; ó A representa un grupo RCONH y puede estar en posición orto o meta, R es un radical alifático, arilalifático, ariloxi-alifático, carboxi-alifático o aromático lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o heterocíclico; R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno un radical alquilo, arilo o aralquilo y R_4 y R_5 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, arilo o aralquilo o un radical alquilo aminado en el que el grupo aminado puede ser un grupo amino que porte o no sustituyentes o puede derivar de una amina heterocíclica.

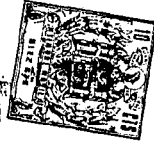
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando A es un grupo NH-alquilo, se reduce la l-metil 2-(m-trifluormetil-fenil) etilamida del ácido o, m ó p-acilamino-fenoxi-acético correspondiente.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando A es un grupo $\text{-NHCONR}_4\text{R}_5$, se hace reaccionar el derivado aminado correspondiente con cloroformiato de fenilo o de etilo o fosgeno y después se hace reaccionar el compuesto obtenido con la amina $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$.

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando A, que puede estar en posición meta, orto o para, representa un grupo RCONH , el radical RCO se elige de entre el radical acetilo, n-butirilo, dipropilacetilo, cinamilo, p-cloro-fenoxi-acetilo, p-n-butoxi-fenoxi-acetilo, benzoilo, succinilo, hexahidro-benzoilo o tiofeno-2-carbonilo.

25. 5.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenoxi-acético, tal y como queda sustancialmente

30. *ME*



descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 5 ABR. 1973

André BUZAS y LES LABORATOIRES
BRUNEAU & Cie.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
P. P. Firmado: L. Costa Fernandez

ME