

409727



PATENTE DE INVENCION

Ref: sg - 21 63 056.

409727

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos carboxílicos.

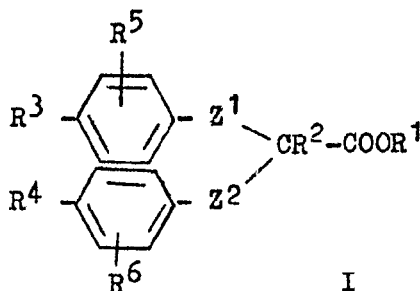
=====

Salicitante MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana.

=====

Int. Cl.²: C07C

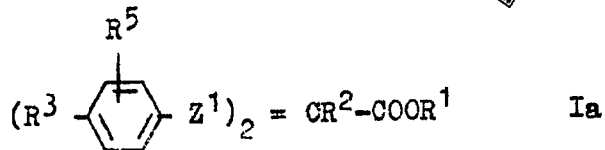
La presente invención se refiere a derivados de ácidos carboxílicos, de fórmula general I



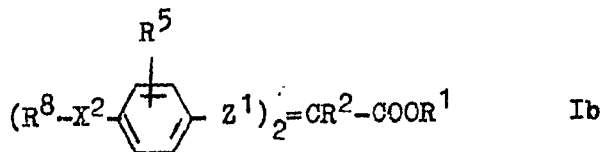


- en la que Z^1 y Z^2 , en cada caso, significan O ó S, R^1 significa H ó alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, R^2 significa H ó COOR^7 , R^3 y R^4 significan R^8 , $R^8\text{-CH}_2\text{-}$, $p\text{-R}^8\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$, 3-hidroxi pirrolidino, 3-hidroxi piperidino, morfolino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1- R^9 -1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolilo, 1- R^{10} -4-piperidilo ó 1-pirrido, R^5 y R^6 , en cada caso, significan H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ó Hal, R^7 , R^9 y R^{10} , en cada caso, significan H ó alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, R^8 significa pirrolidino, piperidino o homopiperidino y Hal representa F, Cl, Br ó I, así como sus sales, fisiológicamente compatibles, con ácidos o bases. (A continuación tienen Z^1 , Z^2 , R^1 a R^{10} y Hal los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente otra cosa).
5. Se ha descubierto que estas sustancias, con buena compatibilidad, tienen excelentes propiedades reductoras del nivel de la colesteroína, además, también reductoras del nivel de los triglicéridos e inductoras de las enzimas. Tienen un efecto antiarterioesclerótico. Sirven, además, para el tratamiento de enfermedades hepáticas.
10. Los compuestos de fórmula I, y sus sales fisiológicamente compatibles, se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.
15. El objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles. Son además objeto de la presente invención los compuestos preferentes de fórmula I, en la que los restos Z^1 y Z^2 , R^3 y R^4 así como R^5 y R^6 son en cada caso iguales (Fórmula Ia)
- 20.
- 25.

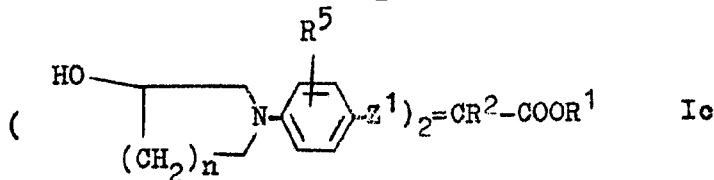
409727



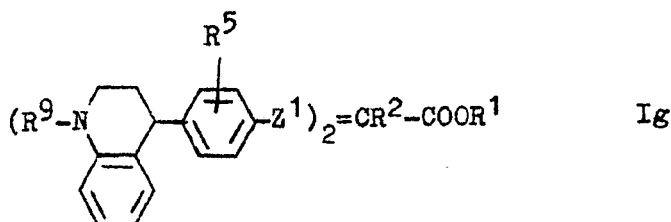
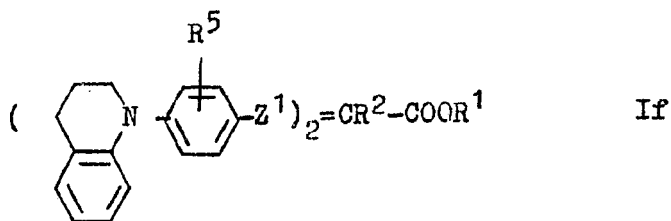
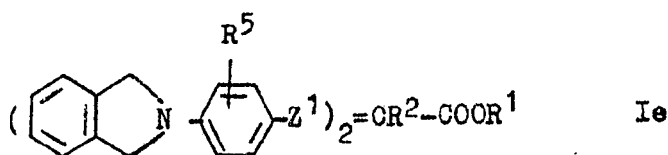
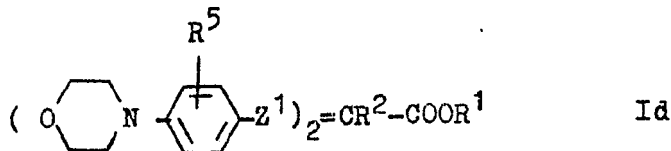
asi como los compuestos preferentes de las fórmulas a continuación Ib a Il



en la que X_2 significa un enlace, $-\text{CH}_2-$ ó $p\text{-C}_6\text{H}_4-$;



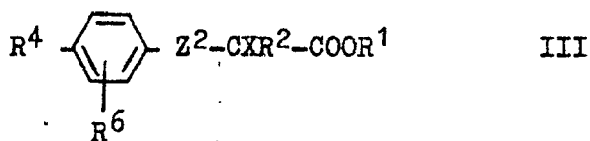
donde n significa 1 ó 2



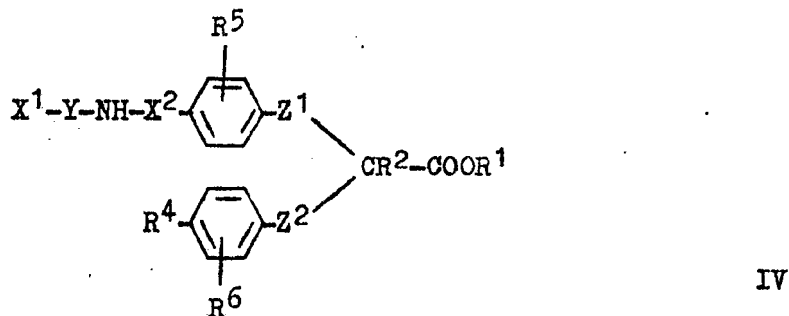
40.9727



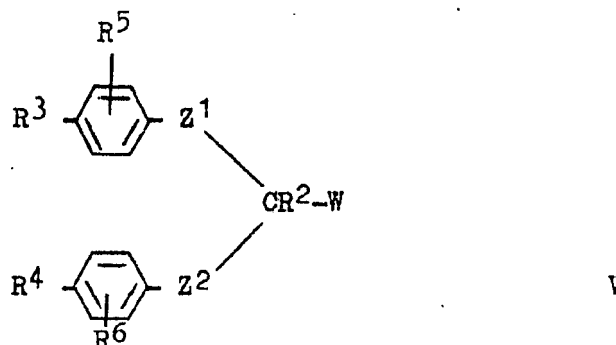
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en la que X significa OH, en caso dado esterificado, Cl, Br ó I, ó porque un compuesto de fórmula IV

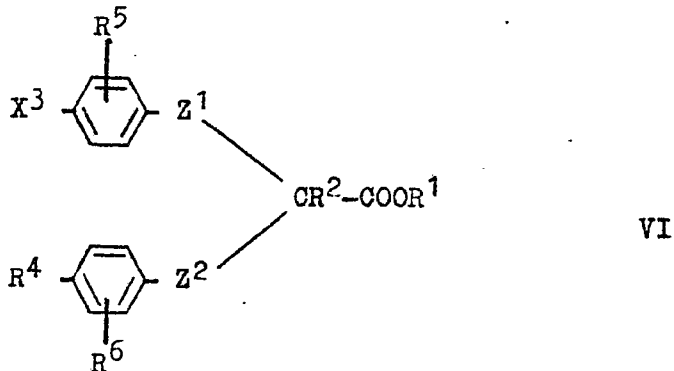


5. en la que Y significa tetrametileno, pentametileno, hexametileno, 2-hidroxi-tetrametileno, 2-hidroxi-pentametileno, 3-oxa-pentametileno ú o-xilileno, X¹ significa Cl, Br, I, NH₂ ó un grupo OH, en caso dado esterificado o eterado, y X² significa un enlace, -CH₂- ó p-C₆H₄-, se trata con agentes ciclantes, o porque en un compuesto de fórmula V





en la que W significa un grupo COOH, en caso dado funcionalmente modificado, el resto W se transforma mediante tratamiento con agentes solvolizantes, termolizantes o formadores de éster, en el resto COOR¹, o porque un compuesto de fórmula VI



5. en la que X³ significa H, Cl, Br, I, NH₂ ó SO₃M y M representa un equivalente de un átomo de metal, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII



10. en la que X⁴ significa H, M ó X, bajo la condición de que los restos X³ y X⁴ sean desiguales y uno de estos restos signifique H ó, en caso dado M, y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I el resto R² se transforma en otro resto R² y/o un compuesto obtenido, de fórmula I, mediante tratamiento con ácidos o bases, se transforma en sus sales, fisiológicamente compatibles, de adición de ácido o bien sales de metal o bien sales amónicas, y/o un compuesto de fórmula I se libera de sus sales mediante tratamiento con una base o bien un ácido.
- 15.

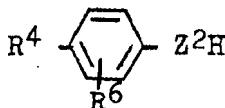
20. En las fórmulas anteriores R¹, R⁷, R⁹ y R¹⁰ significan, preferentemente, H ó alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo o etilo, además, n-propilo, isopropilo, n-bu-

409727



- tilo, isobutilo, sec.butilo ó terc.butilo. Estos restos pueden significar, sin embargo, también alquilo con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isooctilo (2-etil-hexilo), n-nonilo o n-decilo:
5. R^5 y R^6 significan, preferentemente, H, pero también CH_3 ó Cl; estos restos pueden significar también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, fluor, bromo o yodo.
10. X y X^1 significan preferentemente Cl ó Br; estos restos pueden significar, además de OH libre e I, sin embargo también, por ejemplo, alquilsulfonilo, especialmente con 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metanosulfonilo), arilsulfonilo, especialmente con 6 a 10 átomos de carbono
15. (por ejemplo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, 1- ó 2-naftalinsulfonilo), ó acilo, especialmente con 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo ó benzilo), X^1 significa, además, también NH_2 ó, por ejemplo, un grupo OH etéreo, especialmente con 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo metilo, bencilo).
- 20.

- Los compuestos de fórmula I se obtienen preferentemente por reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III. Los fenoles, o bien tiofenoles, II son en parte conocidos. Siempre que sean nuevos se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, por disociación de sus éteres de metilo (correspondientes a II, pero con Z^1CH_3 en lugar de Z^1H) con HBr. Los compuestos III se obtienen en la síntesis convenientemente in situ por reacción de un compuesto de fórmula VIII
- 25.



VIII



con un compuesto de fórmula



Para la obtención de los compuestos de fórmula Ia se reaccionan convenientemente 2 moles de II con 1 mol de IX, pasándose a través del producto intermedio III ($Z^2=Z^1$; $R^4=R^3$; $R^6=R^5$).

5. La reacción de II con III se puede efectuar según los métodos que ya están descritos en la literatura. Por ejemplo, II se puede transformar primeramente en una sal, especialmente en una sal metálica, tal como una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de Li, Na ó K. La formación de la sal se puede lograr, por ejemplo, haciendo reaccionar II con un reactivo formador de sal metálica, tal como un metal alcalino (por ejemplo, Na), un anhídrido o amida de metal alcalino (por ejemplo, LiH ó NaH, $NaNH_2$ ó KNH_2), un alcoholato de metal alcalino inferior (por ejemplo, metilato, etilato ó terc. butilato de litio, sodio o potasio), un compuesto organometálico derivado de un hidrocarburo (por ejemplo, butillitio, fenillitio ó fenilsodio), un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH ó $Ca(OH)_2$; Li_2CO_3 , Na_2CO_3 ó K_2CO_3 ; $NaHCO_3$ ó $KHCO_3$). La obtención de la sal de II se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente que se selecciona a base de sus propiedades físico-químicas, por ejemplo, según la solubilidad del material de partida o de la reactividad del compuesto metálico. Disolventes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos (tales como hexano, benceno, tolueno ó xileno), los éteres (por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano, dioxano o dietilenglicoldimetiléter), las amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, tetrametilúrea, triamida hexametilfosfórica), los alcoholes (por ejemplo, metanol o
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



etanol), las cetonas (por ejemplo, acetona o butanona) o las mezclas de disolventes.

5. El fenol, o bien tiofenol II ó, preferentemente, una sal del mismo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, preferentemente en presencia de un diluyente, por ejemplo, del disolvente que se ha empleado para la obtención de la sal, pero que, sin embargo, se puede sustituir por otro disolvente o que puede estar diluido con uno de estos. La reacción se efectúa por regla general a temperaturas entre -20 y 150° , preferentemente entre 20 y 120°C , especialmente conveniente es la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede realizar bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno, pero la presencia de uno de estos no es sin embargo imprescindible.
- 10.
15. La formación de la sal metálica de II se puede realizar también in situ; en este caso se hacen reaccionar II y III entre si en presencia de un reactivo formador de sal o de otra base adecuada.
20. Un método especialmente preferente consiste en hervir durante varias horas los compuestos II y III ($X = \text{Cl}$ ó Br , $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ó C_2H_5) junto con una solución alcohólica (por ejemplo, etanólica) de alcoholato de sodio.
25. También es posible hacer reaccionar un fenol libre (o bien tiofenol) II con un derivado de ácido hidroxil de fórmula III ($X = \text{OH}$) preferentemente en presencia de un agente de condensación. Como agentes de condensación son adecuados, por ejemplo, los catalizadores de deshidratación ácidos, por ejemplo, los ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico o ácido fosfórico, además, el cloruro p-toluenosulfónico, el ácido arsénico, el ácido bórico, NaHSO_4 ó KHSO_4 , además, los carbo-
- 30.



natos disustituidos, tales como los diarilcarbonatos (por ejemplo, difenilcarbonato) ó especialmente los dialquilcarbonatos, (por ejemplo, dimetil- ó dietil-carbonato) o las carbodiimidas (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida).

5.

Cuando un ácido sirve como agente de condensación se realiza la reacción convenientemente en un exceso de este ácido, sin adición de ningún disolvente ulterior, a temperaturas entre 0 y 100°, preferentemente 50 y 60°. Sin embargo, también se pueden adicionar diluyentes, por ejemplo, benceno, tolueno,

10.

o dioxano. Con un carbonato se trabaja preferentemente a temperatura más elevada, convenientemente entre 100 y unos 210°, especialmente entre 180 y 200°, pudiéndose agregar, en caso deseado, un catalizador de reesterificación, tal como carbonato de sodio o de potasio, o un alcoholato (por ejemplo, metilato de sodio).

15.

Los compuestos de fórmula IV se pueden ciclar según los métodos descritos en la literatura a compuestos de fórmula I, por ejemplo, mediante calentamiento en presencia o en ausencia de un disolvente, en caso dado en presencia de un catalizador ácido o básico.

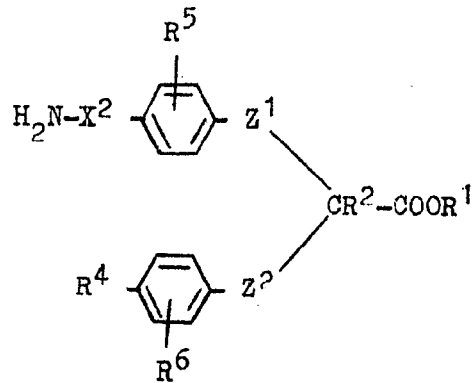
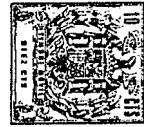
20.

Los compuestos de fórmula IV se obtienen, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula X



25.

en la que Y y X¹ tienen el significado arriba indicado, los dos grupos X¹ pudiendo ser, sin embargo, iguales o diferentes y significar juntos también O ó NH, con un compuesto de fórmula XI



XI

- Como compuestos de fórmula X tienen preferencia aquellos con grupos X^1 iguales, por ejemplo, 1,4-dicloro-, 1,4-dibromo- y 1,4-diyodobutano, 1,5-dicloro-, 1,5-dibromo- y 1,5-diyodopentano, 1,6-dicloro-, 1,6-dibromo- y 1,6-diyodohexano, 1,4-dicloro-, 1,4-dibromo- y 1,4-diyodo-2-butanol, 1,5-dicloro-, 1,5-dibromo- y 1,5-diyodo-2-pentanol, 2,2'-dicloro-, 2,2'-dibromo- y 2,2'-diyododietiléter, cloruro o-xililénico, bromuro o-xililénico, yoduro o-xililénico, alcohol ftalílico (alcohol o-hidroximetil-bencílico) y sus ésteres reactivos,
10. por ejemplo, su bis-metanosulfonato ó bis-p-toluenosulfonato, o-xililendiamina, ftalano (isocumarano), isoindolina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, 2-hidroxipirrolidina, 2-hidroxipiperidina, morfolina ó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.
15. Para la ciclación de IV son adecuados, como disolventes por ejemplo, el agua, los alcoholes alifáticos inferiores (tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol), los glicoles (tales como etilenglicol), los éteres, (tales como dietil- ó diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano), los hidrocarburos alifáticos (tales como éter de petróleo, hexano) ó aromáticos (tales como benceno, tolueno, xileno), los hidrocarburos halogenados (tales como cloroformo, clorobenceno), los nitrilos (tales como acetonitrilo), las amidas (tales co-
- 20.

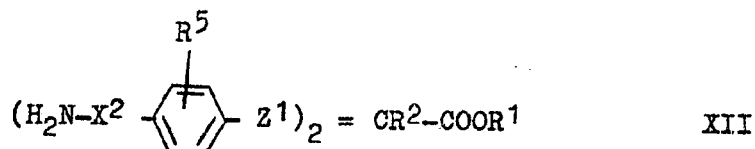


- mo dimetilformamida, dimetilacetamida, triamina de ácido hexa metilfosfórico), los sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido) o las mezclas de estos disolventes. Por regla general se cicla a temperaturas entre 0 y 300°, preferentemente entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado, que, en caso deseado, se puede elevar mediante aplicación de presión (hasta 200 atmósferas). La selección del catalizador depende de la clase del compuesto HX^1 a disociar.
- 5.
10. En el caso de $X^1 = \text{halógeno}$, se da preferencia a catalizadores básicos, por ejemplo, bases inorgánicas (hidróxidos, carbonatos o alcoholatos de metal alcalino o alcalino-térreo, tales como NaOH, KOH, LiOH, $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Li_2CO_3 , $NaOCH_3$, $KOCH_3$, $NaOC_2H_5$, KOC_2H_5 , terc.butilato de potasio) u orgánicas (por ejemplo, bases terciarias, tales como trietilamina, piridina, picolinas, quinolina). Para $X^1 = OH$, alcoxi, aciloxi, alquil- ó arilsulfoniloxi se recomiendan, por el contrario, catalizadores ácidos, por ejemplo, ácidos inorgánicos (tales como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico) y/o ácidos orgánicos
- 15.
20. (tales como ácido fórmico, acético, propiónico ó p-toluenosulfónico) que empleados en exceso pueden servir también simultáneamente como disolventes; por regla general se necesitan para la ciclación de estas sustancias condiciones más fuertes.
25. Los compuestos de fórmula IV ($X^1 = NH_2$) disocian amoníaco al calentar, por ejemplo, al fundir, formándose así los compuestos de fórmula I deseados.
30. Un modo de trabajo preferente es no aislar los compuestos de fórmulas IV y XI sino prepararlos in statu nascendi en presencia o en ausencia de un disolvente adicional (por ejem-

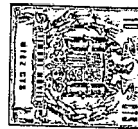
409727



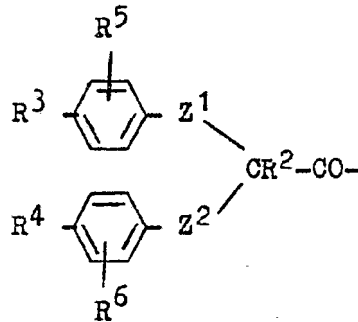
plo, de X y XI) y ciclarlos directamente a los compuestos de fórmula I. Para la obtención de compuestos de fórmula Ia se hacen reaccionar convenientemente 2 moles de X con 1 mol de un compuesto de fórmula XII



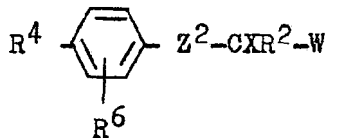
5. pasando a través del producto intermedio XI ($\text{Z}^2 = \text{Z}^1$; $\text{R}^6 = \text{R}^5$). Es posible emplear un catalizador, por ejemplo, una base, tal como NaOH, KOH, carbonato sódico o potásico, pero no es imprescindible. También es posible emplear, en lugar de la base, un exceso del compuesto amínico XI.
10. Especialmente ventajosa es la reacción de los compuestos de fórmula X (ambos restos $\text{X}^1 = \text{Br}$) con XII en un alcohol hirviendo en presencia de carbonato potásico, obteniéndose como productos intermedios los compuestos de fórmula IV ($\text{X}^1 = \text{Br}$) que se ciclan in situ. En estas condiciones la reacción está terminada después de unas 1 a 12 horas.
15. En caso deseado se pueden transformar los compuestos amínicos primarios (fórmula X) o bien secundarios (fórmula IV) sin reaccionar, antes de la elaboración ulterior por acilación, por ejemplo, mediante tratamiento con anhídrido acético, en compuestos no básicos.
20. Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por solvólisis (preferentemente hidrólisis), termólisis, esterificación o re-esterificación de los compuestos de fórmula V.
25. En estos W significa especialmente uno de los restos siguientes (donde R' y R'' por ejemplo significan en cada caso alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente meti



5. lo o etilo, y estos restos pueden ser iguales o diferentes y juntos pueden ser también tetrametileno o pentametileno, en caso dado interrumpidos por O): COOH; CHal₃; COOR'; C(OR')₃; COO acilo (donde acilo significa el resto de un ácido carboxílico con hasta 25 átomos de carbono, preferentemente el resto,



10. CN; CONH₂; CONHR'; CONR'R"; CONHOH; C(OH)=NOH; CONHNH₂; CON₃; C(OR')=NH; C(NH₂)=NNH₂; C(NHNH₂)=NH; CSH; COSH; CSOR'; CSNH₂; CSNHR' ó CSNR'R". Los compuestos de fórmula V se obtienen, por ejemplo, por reacción de fenoles o tiofenoles de fórmula II con derivados de ácido carboxílico de fórmula



15. Una hidrólisis de los compuestos de fórmula V (W = grupo COOH funcionalmente modificado) se puede realizar en medio ácido o, 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 o bromhídrico; como catalizadores básicos se emplean convenientemente hidróxido de sodio, potasio o calcio, el



- carbonato de sodio o potasio. Como disolvente se seleccionan preferentemente agua; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano; amidas, tal como dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfonas, tal como tetrametilsulfona; o sus mezclas, especialmente las mezclas que contienen agua. Pero también se pueden saponificar los derivados de ácido, por ejemplo, también en éter o benceno, mediante adición de bases fuertes, tales como carbonato potásico, o sin disolvente mediante fusión con álcalis, tales como KOH y/o NaOH o álcalis térreos, a ácidos carboxílicos de fórmula I ($R^1 = H$).

- Una forma de ejecución de la invención es la saponificación de tioamidas ($V, W = CSNR''$), por ejemplo, de los correspondientes tiomorfolidos, -piperididos, -pirrolididos, -dimetilamidas ó -dietilamidas. También se pueden emplear también, como productos de partida, las amidas ($V, W = CONH_2$). Las tioamidas o bien amidas se hidrolizan, preferentemente, mediante calentamiento con ácido clorhídrico acuoso. Las tioamidas o bien amidas no necesitan ser aquí forzosamente aisladas; también la mezcla de reacción, en la cual han sido formadas, se puede someter directamente a la hidrólisis.

- Mediante calentamiento seco de restos de alquilo, especialmente terciarios, de fórmula V ($W = COO\text{-terc.alquilo}$) a temperaturas entre 50 y 350° se obtienen ácidos de fórmula I ($R^1 = H$). La termólisis se puede realizar también en disolventes inertes, tales como benceno, agua, dimetilformamida, etilenglicol, glicerina, dimetilsulfóxido, ciclohexanol, preferentemente bajo adición de cantidades catalíticas de ácidos, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

- Otra forma de realización de la invención es la hidró-



lisis de nitrilos (V, W = CN) que se puede realizar en medio ácido (por ejemplo, ácido acético/HCl) ó alcalino (por ejemplo con KOH en ciclohexanol).

- Los ésteres de fórmula I (R^1 = alquilo con hasta 10 átomos de carbono) se pueden obtener según métodos descritos en la literatura. Así se puede, por ejemplo, reaccionar un ácido de fórmula I (R^1 = H) con el alcohol correspondiente de fórmula R^1OH (donde R^1 significa alquilo con hasta 10 átomos de carbono) en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoroacético, ácido benzenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, o de un intercambiador de iones ácidos, en caso dado, en presencia de un disolvente inerte tal como, por ejemplo, benceno, tolueno o xileno, a temperaturas entre 0° y preferentemente la temperatura de ebullición. El alcohol se emplea preferentemente en exceso. Además, se puede trabajar en presencia de agentes aceptores de agua, por ejemplo, de sulfatos de metal pesado anhidros (tales como $CuSO_4$, $Fe_2(SO_4)_3$, $NiSO_4$, $CoSO_4$, $ZnSO_4$) o de tamices moleculares. El agua de reacción se puede eliminar también azeotrópicamente agregando ventajosamente hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno) ó hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloroformo ó 1,2-dicloroetano). Bajo condiciones benignas transcurre la esterificación si el agua de reacción se enlaza químicamente por adición de cantidades preferentemente equimolares de carbodiimidas (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida), pudiéndose agregar disolventes inertes tales como éter, dioxano, benceno ó 1,2-dimetoxietano y bases tales como piridina. Los ésteres de metilo (o bien de etilo) se pueden obtener por reacción de los ácidos libres, según métodos descritos en la literatura, con diazometano (por ejemplo, diazo-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- etano) en un disolvente inerte, tal como éter, benceno o metanol. Los ésteres de fórmula I (R^1 = alquilo con hasta 10 átomos de carbono) se pueden obtener también por adición de los ácidos carboxílicos I (R^1 = H) a olefinas (por ejemplo, isobutileno).
5. Esta adición se logra según métodos descritos en la literatura, preferentemente en presencia de catalizadores (por ejemplo, $ZnCl_2$, BF_3 , H_2SO_4 , ácidos arilsulfónicos, ácido pirofosfórico, ácido bórico, ácido oxálico) a temperaturas entre 0 y 200° , presiones entre 1 y 300 atmósferas y en disolventes inertes, tales como éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno o xileno.
- 10.

- Los ésteres de fórmula I (R^1 = alquilo con hasta 10 átomos de carbono) se pueden obtener también por reacción de sales metálicas de los ácidos I (R^1 = H) preferentemente de las sales de metal alcalino, plomo o plata, con el correspondiente alcohol de haluros alquílicos correspondientes, por ejemplo, aquellos de fórmula R^1Hal (donde R^1 significa alquilo con hasta 10 átomos de carbono), en caso dado en un disolvente inerte, por ejemplo, éter, benceno o éter de petróleo, o con clorosulfitos alcalinos, por ejemplo, aquellos de fórmula R^1OSOCl (donde R^1 significa alquilo con hasta 10 átomos de carbono) y termólisis de los productos de adición obtenidos.
- 15.
- 20.

- Los haluros de ácidos, anhídridos o nitrilos de fórmula V ($W = COHal$, $COOacilo$ ó CN) se pueden transformar también por reacción con un alcohol de fórmula R^1OH (R^1 = alquilo con hasta 10 átomos de carbono), en caso dado en presencia de un catalizador ácido o de una base, tal como $NaOH$, KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , piridina o de un alcoholato de metal alcalino correspondiente al alcohol empleado, según métodos descritos en la literatura, en los ésteres de fórmula I (R^1 = alquilo con 1 a
- 25.
- 30.



10 átomos de carbono). Preferentemente se emplea un exceso del alcohol correspondiente y se trabaja a temperaturas entre 0° y temperatura de ebullición.

5. Finalmente se pueden obtener los ésteres de fórmula I (R^1 = alquilo con hasta 10 átomos de carbono) por reacción de otros ésteres de fórmula V ($W = COOR''$; R'' = un resto orgánico arbitrario, preferentemente alquilo con 1 a 4 átomos de carbono) con un exceso del alcohol correspondiente o por reacción de los ácidos carboxílicos I ($R^1 = H$) con otros ésteres arbitrarios del alcohol correspondiente (preferentemente alcanosatos, donde el resto alcanilo tiene hasta 4 átomos de carbono), que preferentemente se emplean en exceso. Se trabaja, por ejemplo, según los métodos de re-esterificación descritos en la literatura, especialmente en presencia de catalizadores básicos o ácidos, por ejemplo, etilato de sodio o ácido sulfúrico, y a temperaturas entre 0 y, preferentemente, temperatura de ebullición.
- 10.
- 15.

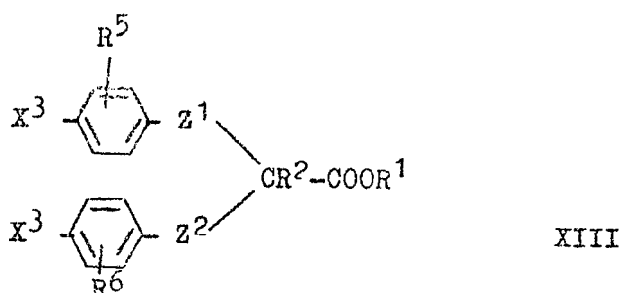
20. Los ésteres de fórmula I (R^1 = alquilo con 1 a 10 átomos de carbono) se pueden obtener también solvolizando los compuestos de fórmula V, donde W significa una agrupación tioéster, iminoéter, oximinoéter, hidrazonéter, tioamida, amidina, amidoximina ó amidohidrazona, con bases o ácidos acuosos, diluidos, por ejemplo, amoniac, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , HCl, H_2SO_4 , mediante adición del alcohol correspondiente de fórmula R^1OH (R^1 = alquilo con hasta 10 átomos de carbono) y disociación de hidrógeno sulfurado, amoniac, aminas, derivados de hidrazinas ó hidroxilamina. Mientras, por ejemplo, la mayoría de los hidrocioruros de iminoéter se descomponen, en solución acuosa, ya a temperatura ambiente inmediatamente
- 25.
30. en los ésteres y cloruros amónicos, la solvólisis de otros de



rivados, por ejemplo, de algunas amidoximas o tioamidas, se efectúa solo a temperaturas hasta 100°.

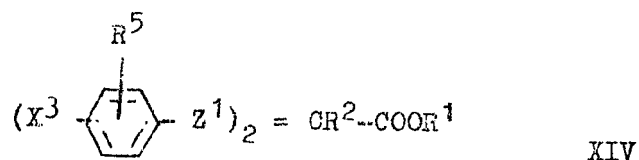
Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por reacción de compuestos de fórmula VI con compuestos de fórmula VII. Los mencionados en primer lugar son en la mayoría de los casos desconocidos. Estos se obtienen en la síntesis, convenientemente in situ, por reacción de un compuesto de fórmula R^4-X^4 con un compuesto de fórmula XIII,

5.



Para la obtención de los compuestos de fórmula Ia se hacen reaccionar convenientemente 2 moles de VII con un mol de un compuesto de fórmula XIV

10.



pasándose a través del producto intermedio VI ($Z^2 = Z^1$; $R^4 = R^3$; $R^6 = R^5$).

15.

En detalle se pueden reaccionar, por ejemplo, las N-halogenoaminas de fórmula VII ($X^4 = Cl$ ó Br) tales como N-cloropirrolidina, N-cloropiperidina, N-clorohomopiperidina, N-cloroisindolina, N-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina ó los correspondientes compuestos de bromo, o también los correspondientes derivados reactivos de los compuestos N-hidroxi, por



ejemplo, el ácido N-hidroxipiperidin-O-sulfónico, con los derivados de ácido carboxílico de fórmulas VI, XIII ó XIV ($X^3 = H$) tales como el ácido (4-piperidinofenoxi)-fenoxiacético, el ácido bis-fenoxi-acético o el ácido bis-fenoxi-maloico o los ésteres de estos ácidos, preferentemente en presencia de catalizadores, por ejemplo, sales metálicas, tales como sulfato de hierro (II), $AlCl_3$, BF_3 ó $ZnCl_2$, en disolventes inertes tales como CS_2 , nitrobenceno, 1,2-dicloroetano ó, al emplear $FeSO_4$, en ácido sulfúrico concentrado o conteniendo agua. Las temperaturas de reacción se encuentran, trabajando de esta manera, ventajosamente entre -20 y $+60^\circ$, preferentemente entre 0 y 40° .

Además, las aminas libres de fórmula VII ($X^4 = H$) tales como pirrolidina, piperidina, homopiperidina, 3-hidroxipirrolidina, 3-hidroxipiperidina, morfolina, isoindolina ó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se puede reaccionar con compuestos amino de fórmulas VI, XIII ó XIV ($X^3 = NH_2$) tales como ácido (4-piperidinofenoxi)-(4-aminofenoxi)-acético, ácido bis-(4-aminofenoxi)-acético, ácido bis-(4-aminofenoxi)-maloico o sus ésteres, preferentemente bajo presión y empleando un exceso de la base VII como disolvente, y/o en presencia de un disolvente inerte adicional, así como de un catalizador ácido, tal como HCl ó ácido p-toluenosulfónico ó catalizador de Friedel-Crafts, tal como $AlCl_3$, a temperaturas entre unos 50 y unos 300° , preferentemente entre 150 y 250° .

Además, se pueden reaccionar por ejemplo, los derivados de metal, especialmente los derivados de sodio de las aminas antes mencionadas de fórmula VII ($X^4 = H$), sin embargo, también por ejemplo, pirrol-potasio, con derivados de halógeno o de ácido sulfónico de fórmulas VI, XIII ó XIV ($X^3 = Cl$,

409727



- Br, I ó SO_3M), por ejemplo, ácido (4-bromofenoxi)-4-(piperidinofenoxi)-acético, ácido bis-(4-bromofenoxi)-malónico, ácido bis-(4-sulfo fenoxi)-acético y sus sales o bien ésteres, preferentemente en presencia de un exceso de la base VII como disolvente y/o de un disolvente o agente de suspensión inerte adicional, tal como benceno, dioxano, dimetilformamida ó triamida hexametilfosfórica, a temperaturas entre 50 y 200° , en caso dado bajo presión y/o en atmósfera de gas inerte. Los derivados metálicos de las aminas VII se pueden obtener también in situ, por ejemplo, con NaH ó NaNH_2 .
- En caso deseado se puede transformar, en un compuesto obtenido, un resto R^2 en un compuesto obtenido, un resto R^2 en otro resto R^2 . Así se puede saponificar según los métodos arriba descritos un grupo éster a un grupo COOH o, a la inversa, esterificar un grupo COOH bajo formación de un grupo COO alquilo. Además, es posible retirar un grupo COOH por descaboxilación, por ejemplo, mediante calentamiento seco o por calentamiento en disolventes, por ejemplo, agua, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, alcoholes inferiores, tales como etanol, dioxano, ácidos grasos inferiores, tales como ácido acético o hidrocarburo, tales como xileno, a temperaturas entre unos 20 y unos 250° . Convenientemente se calienta hasta que finalice el desarrollo de CO_2 .
- Un compuesto de fórmula I, que posee un N-átomo básico, se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Son adecuados los ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos,

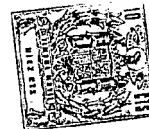


5. mono- o polibásicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido maloico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfemínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucóico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico,
10. ácido naftalinmono- y -disulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, los hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y los ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico.
15. Por otra parte, los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) se pueden transformar, por reacción con una base, en una de sus sales metálicas o bien amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio o amonio, además, las sales amónicas sustituidas, tales como las sales dimetil-
20. y dietilamónicas, monoetanol-, dietanol- y trietanolamónicas, ciclohexilamónicas, dicitclohexilamónicas y dibenciletilendiamónicas.
25. A la inversa, los compuestos de fórmula I se pueden liberar de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, o un intercambiador de iones básico, o bien de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o sulfúrico.
30. En caso de que los compuestos de fórmula I contengan



un centro asimétrico se presentan generalmente en forma racémica.

- Los racematos se pueden separar, con ayuda de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura, en sus antipodas ópticos, preferentemente con ayuda de métodos químicos.
5. Después se forman los diastereoisómeros por ejemplo, de la mezcla racémica por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo. Así se puede hacer reaccionar, en caso dado, una base ópticamente activa con el grupo carboxilo, o un ácido ópticamente activo con el grupo amino de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, las sales diastereoisómeras de los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) pueden formar con aminas ópticamente activas, tales como quinina, cinchonidina, brucina, cinconina, hidroxihidrindamina, morfina, 1-feniletilamina, 1-naftiletilamina, feniloxinaftilmetilamina, quinidina, estricnina, aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina, y ésteres de aminoácidos; las sales diastereoisómeras de los compuestos de fórmula I con átomo N básico con ácidos ópticamente activos, tales como el ácido (+)- y (-)-tartárico, ácido dibenzoil-(+)- y -(-)-tartárico, ácido diacetil-(+)- y -(-)-tartárico, ácido camférico, ácido β -camfersulfónico, 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-diastereoisómeros mediante esterificación de los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) con alcoholes ópticamente activos, tales como borneol, mentol, octanol-2. La diferencia en la solubilidad de las sales diastereoisómeras o bien de los ésteres, permite la cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de los compuestos, en cada caso ópticamente
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

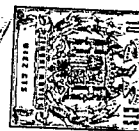


activos, de la mezcla.

- Los racematos se pueden separar también con ayuda de métodos cromatográficos. Se pueden emplear materiales vehículo ópticamente activos, tales como por ejemplo, ácido tartárico, fécula, azúcar de caña, celulosa o acetilcelulosa y eluyentes ópticamente inactivos y/o ópticamente activos para la separación en los enantiomorfos puros, o un material vehículo ópticamente inactivo, tal como gel de sílice ú óxido de aluminio, en combinación con un eluyente ópticamente activo.
5. Los antípodos ópticos se pueden separar también bioquímicamente empleando reacciones enzimáticas selectivas. Así se puede exponer el ácido racémico de fórmula I ($R^1 = H$) a una oxidación asimétrica o, en caso dado descarboxilación, que por oxidación o descarboxilación destruye una forma mientras la otra forma se mantiene invariable. Es asimismo posible el empleo de una hidrólisis en un derivado de ácido funcional de la mezcla racémica para la formación preferente de la forma ópticamente activa. Así se puede exponer el éster de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 a 10 átomos de carbono) a los efectos de una hidrólisis que saponifique selectivamente uno de los enantiomorfos y deje el otro inalterado.
10. 15. 20.

- Además, también es naturalmente posible obtener compuestos ópticamente activos, según los métodos arriba descritos, empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.
- 25.

- Los compuestos de fórmula I y/o, en caso dado, sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear, en mezcla con excipientes sólidos, líquidos y/o semilíquidos, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o
- 30.



5. inorgánicas que son adecuadas para aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina. Para la aplicación parenteral son adecuadas especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, tales como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grágeas, cápsulas,
10. jarabes, jugos o supositorios, para la aplicación topical las cremas, ungüentos o polvos. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.
- 15.

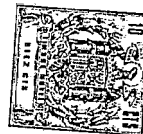
Las sustancias se administran preferentemente en dosificaciones entre 10 y 1000 mg por unidad de dosificación.

20. En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados.

25. En los ejemplos siguientes, la frase "elaboración en la forma usual" quiere decir: se enfría, se evapora, se agrega agua, se extrae con éter, la solución etérica se lava con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , el éter se separa por destilación y el producto en bruto se purifica por destilación o cristalización, en caso dado, por cristalización de una sal de adición de ácido.

Ejemplo 1

30. a) Se disuelven 9,2 g de sodio en 500 cc de etanol absoluto. Bajo agitación se mezcla con 70,8 g de 4-piperidino-



- fenol (1-p-hidroxifenil-piperidina) y a continuación con 31,4 g de dicloroacetato de etilo y la mezcla se hierve durante 20 horas. Intermediariamente se forma el 2-(4-piperidinofenoxi)-2-cloro-acetato de etilo, que no se aísla. Se elabora en la forma usual y se obtiene el bis-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo. Dihidrocloruro, punto de descomposición 208° (en etanol/acetona).
- 5.

En lugar del dicloroacetato de etilo se puede emplear también el dibromoacetato de etilo.

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

4-pirrolidinofenol (obtenible por reacción de p-anisidina con 1,4-dibromobutano y ulterior tratamiento del 4-pirrolidinoanisol obtenido con HBr),

15. 2-metil-4-piperidino-fenol (p.f. 231-233°; obtenible por hidrogenación catalítica de 2-clorometil-4-nitroanisol a 2-metil-4-amino-anisol, disociación de éter con HBr al 48 % y reacción con 1,5-dibromopentano),

20. 2-cloro-4-piperidino-fenol (p.f. 90-92°; obtenible por reacción de 2-cloro-4-amino-anisol con 1,5-dibromopentano a 2-cloro-4-piperidino-anisol (p.f. 68-69°) y disociación de éter con HBr),

25. 3-cloro-4-piperidino-fenol (p.f. 89°; obtenible por reacción de 3-nitro-4-bromo-anisol con piperidina a 3-nitro-4-piperidino-anisol, hidrogenación a 3-amino-4-piperidino-anisol, diazotación y reacción de Sandmeyer a 3-cloro-4-piperidino-anisol y disociación de éter con HBr),

- 4-homopiperidino-fenol (obtenible de p-anisidina y 1,6-dibromohexano a través de 4-homopiperidino-anisol),

30. 4-pirrolidinometil-fenol (obtenible por reacción de cloruro p-metoxibencílico con pirrolidina a 4-pirrolidinometil-anisol

409727



- y disociación de éter con HBr),
4-piperidinometil-fenol (obtenible por reacción de cloruro p-metoxibencílico con piperidina a 4-piperidino-metil-anisol y disociación de éter con HBr),
5. 4-homopiperidinometil-fenol (obtenible por reacción de cloruro p-metoxibencílico con homopiperidina a 4-homopiperidinometil-anisol y disociación de éter con HBr),
4-(4-pirrolidinofenil)-fenol (obtenible por reacción de 4-amino-4'-metoxi-difenilo con 1,4-dibromobutano a 4-pirrolidino-4'-metoxi-difenilo y disociación de éter con HBr),
10. 4-(4-piperidinofenil)-fenol (p.f. 193-195°; obtenible por reacción de 4-amino-4'-metoxi-bifenilo con 1,5-dibromopentano a 4-piperidino-4'-metoxi-bifenilo (p.f. 190-192°) y disociación de éter con HBr),
15. 4-(4-homopiperidinofenil)-fenol (obtenible por reacción de 4-amino-4'-metoxi-difenilo con 1,6-dibromohexano a 4-homopiperidino-4'-metoxi-difenilo y disociación de éter con HBr),
4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenol (p.f. 163-164°; obtenible por reacción de p-anisidina con 1,4-dibromo-2-butanol a 4-(3-hidroxi-pirrolidino)-anisol (p.f. 73-74°) y disociación de éter con HBr),
20. 4-(3-hidroxi-piperidino)-fenol (p.f. 140-143°; obtenible por hidrogenación de 3-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-anisol con Pd/MgO al 5 % a 4-(3-hidroxi-piperidino)-anisol (p.f. 170-172°) y disociación de éter con HBr),
25. 3-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenol (obtenible por reacción de 3-nitro-4-bromo-anisol con 3-hidroxi-piperidina a 3-nitro-4-(3-hidroxi-piperidino)-anisol, hidrogenación con Pd/C al 5% a 3-amino-4-(3-hidroxi-piperidino)-anisol (p.f. 122-123°),
diazotación y reacción de Sandmeyer a 3-cloro-4-(3-hidroxi-pi
- 30.



- peridino)-anisol (p.f. 70-72°) y disociación de éter con HBr),
4-morfolino-fenol (obtenible por reacción de p-aminofenil-benciléter con 2,2'-dibromodietiléter a 4-morfolinofenil-benciléter e hidrogenólisis),
5. 4-isoindolino-fenol (p.f. 215°; obtenible por reacción de p-anisidina con dibromuro o-xililénico a 2-p-metoxifenil-isoindolina y disociación de éter con HBr),
- 4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenol (p.f. 106-108°; obtenible por reacción de ácido N-p-metoxifenil-antranílico con anhídrido acético y ulterior saponización a 1-p-metoxifenil-4-hidroxi-2-quinolona, reacción con POCl₃ a 1-p-metoxifenil-4-cloro-2-quinolona (p.f. 192-194°), hidrogenación a 1-p-metoxifenil-3,4-dihidro-2-quinolona (p.f. 161-162°), reducción con LiAlH₄ a 1-p-metoxifenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y disociación de éter con HBr),
10. 4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenol (p.f. 123-125°; hidrocloreuro; p.f. 217-220°; obtenible por ciclación de anilida p-metoxi-cinamónica con ácido polifosfórico a 4-(p-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolona, reducción con LiAlH₄ a 4-(p-metoxifenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (p.f. 83-85°) y disociación de éter con HBr),
15. 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenol (p.f. 220-222°; obtenible por metilación de 4-(p-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina con formaldehído/H₂ Pd/C al 5% a 1-metil-4-p-metoxifenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (p.eb. 164-172°/0,01 mm) y disociación de éter con HBr),
20. 4-(1-metil-4-piperidil)-fenol (obtenible por tratamiento de 1-metil-4-piperidinol con fenol/AlCl₃ en benceno, o de 1-metil-4-piperidina con bromuro de p-anisilmagnesio con ulterior deshidratación, hidrogenación y disociación de éter),
25. 4-(1-metil-4-piperidil)-fenol (obtenible por tratamiento de 1-metil-4-piperidinol con fenol/AlCl₃ en benceno, o de 1-metil-4-piperidina con bromuro de p-anisilmagnesio con ulterior deshidratación, hidrogenación y disociación de éter),
30. 4-(1-metil-4-piperidil)-fenol (obtenible por tratamiento de 1-metil-4-piperidinol con fenol/AlCl₃ en benceno, o de 1-metil-4-piperidina con bromuro de p-anisilmagnesio con ulterior deshidratación, hidrogenación y disociación de éter),



- 4-(1-pirril)-fenol (p.f. 118-119°; obtenible por reacción de p-aminofenol con 2,5-dietoxitetrahidrofurano), por reacción con dicloroacetato de etilo, o bién con dibromoacetato de etilo:
5. el bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-acetato de etilo, dihidrocloruro, p.f. 163-165°;
- el bis-(2-metil-4-piperidino-fenoxi)-acetato de etilo;
- el bis-(2-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetato de etilo, dihidrocloruro, p.f. 191° (descomposición);
10. el bis-(3-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetato de etilo;
- el bis-(4-homopiperidino-fenoxi)-acetato de etilo;
- el bis-(4-pirrolidinometil-fenoxi)-acetato de etilo;
- el bis-(4-piperidinometil-fenoxi)-acetato de etilo;
- el bis-(4-homopiperidinometil-fenoxi)-acetato de etilo;
15. el bis- $\left[4-(4\text{-pirrolidinofenil})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
- el bis- $\left[4-(4\text{-piperidinofenil})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
- el bis- $\left[4-(4\text{-homopiperidinofenil})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
- el bis- $\left[4-(3\text{-hidroxi-pirrolidino})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
- el bis- $\left[4-(3\text{-hidroxi-piperidino})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
20. el bis- $\left[3\text{-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)}\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
- el bis-(4-morfolino-fenoxi)-acetato de etilo;
- el bis-(4-isoindolino-fenoxi)-acetato de etilo; p.f. 164-167°;
- el bis- $\left[4-(1,2,3,4\text{-tetrahidro-quinolino})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
25. el bis- $\left[4-(1,2,3,4\text{-tetrahidro-4-quinolil})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
- el bis- $\left[4-(1\text{-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;
30. el bis- $\left[4-(1\text{-metil-4-piperidil})\text{-fenoxi}\right]$ -acetato de etilo;



el bis- \lceil 4-(1-pirril)-fenoxi \rceil -acetato de etilo, p.f. 105-107°.

- b) Se hierven 4,38 g de bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetato de etilo con 1 g de KOH en 25 cc de etanol durante 2½ horas. Se evapora, se mezcla con agua, se extrae con éter y se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 5. El ácido bis-(4-piperidino-fenoxi)-acético obtenido se separa por succión y se transforma en la sal ciclohexilamínica (p.f. 182-184°).
- En forma análoga se obtiene, por saponificación de los correspondientes ésteres de etilo (acidificación hasta los valores pH indicados):
10. ácido bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-acético (pH 5) sal ciclohexilamínica, p.f. 198-199°;
- ácido bis-(2-metil-4-piperidino-fenoxi)-acético (pH 5);
- ácido bis-(2-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acético (pH 5), sal ciclohexilamínica, p.f. 200-203°;
15. ácido bis-(3-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acético (pH 5), sal ciclohexilamínica, p.f. 200-202°;
- ácido bis-(4-homopiperidino-fenoxi)-acético (pH 5);
- ácido bis-(4-pirrolidinometil-fenoxi)-acético (pH 5);
20. ácido bis-(4-piperidinometil-fenoxi)-acético (pH 5);
- ácido bis-(4-homopiperidinometil-fenoxi)-acético (pH 5);
- ácido bis- \lceil 4-(4-pirrolidinofenil)-fenoxi \rceil -acético (pH 5);
- ácido bis- \lceil 4-(4-piperidinofenil)-fenoxi \rceil -acético (pH 5);
- ácido bis- \lceil 4-(4-homopiperidinofenil)-fenoxi \rceil -acético (pH 5);
25. ácido bis- \lceil 4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenoxi \rceil -acético (pH 4,5);
- ácido bis- \lceil 4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi \rceil -acético (pH 4,5);
- ácido bis- \lceil 3-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi \rceil -acético (pH 4);
- ácido bis-(4-morfolinofenoxi)-acético (pH 5);
30. ácido bis-(4-isoindolino-fenoxi)-acético (pH 4);



- ácido bis- \lceil 4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenoxi \rceil -acético (pH 4);
- ácido bis- \lceil 4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi \rceil -acético (pH 5,5);
5. ácido bis- \lceil 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi \rceil -acético (pH 4);
- ácido bis- \lceil 4-(1-metil-4-piperidil)-fenoxi \rceil -acético (pH 5);
- ácido bis- \lceil 4-(1-pirril)-fenoxi \rceil -acético (pH 4), p.f. 288° (descomposición).
10. Ejemplo 2
- Se agregan 10,5 g de 4-isoindolino-fenol a una suspensión de 1,2 g de NaH en 100 cc de dimetilacetamida. Se agita durante una hora a temperatura ambiente, se calienta a 100°, se mantiene después de agregar 3,9 g de dicloroacetato de etilo durante 48 horas a 160°, se elabora en la forma usual y después de purificar cromatográficamente se obtiene el bis-(4-isoindolino-fenoxi)-acetato de etilo, p.f. 164-167°.
15. Ejemplo 3
- Se hierve una mezcla de 3,54 g de 4-piperidinofenol y 0,46 g de sodio en 100 cc de xileno durante 3 horas. Se deja enfriar a 20°, se agregan 1,57 g de dicloroacetato de etilo en 10 cc de xileno, la suspensión se agita durante 6 horas al calor de ebullición, se enfría y se trata con 2 cc de etanol. El precipitado inorgánico se separa por filtración, el filtrado se evapora, el residuo se recoge en éter, la solución se lava con solución de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se obtiene el bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetato de etilo; dihidrocloruro, descomposición a 208°.
20. Ejemplo 3
- Se hierve una mezcla de 3,54 g de 4-piperidinofenol y 0,46 g de sodio en 100 cc de xileno durante 3 horas. Se deja enfriar a 20°, se agregan 1,57 g de dicloroacetato de etilo en 10 cc de xileno, la suspensión se agita durante 6 horas al calor de ebullición, se enfría y se trata con 2 cc de etanol. El precipitado inorgánico se separa por filtración, el filtrado se evapora, el residuo se recoge en éter, la solución se lava con solución de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se obtiene el bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetato de etilo; dihidrocloruro, descomposición a 208°.
25. Ejemplo 3
- Se hierve una mezcla de 3,54 g de 4-piperidinofenol y 0,46 g de sodio en 100 cc de xileno durante 3 horas. Se deja enfriar a 20°, se agregan 1,57 g de dicloroacetato de etilo en 10 cc de xileno, la suspensión se agita durante 6 horas al calor de ebullición, se enfría y se trata con 2 cc de etanol. El precipitado inorgánico se separa por filtración, el filtrado se evapora, el residuo se recoge en éter, la solución se lava con solución de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se obtiene el bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetato de etilo; dihidrocloruro, descomposición a 208°.
30. En forma análoga se obtiene, a partir de los fenoles



mencionados en el ejemplo 1, por reacción con
dicloroacetato de metilo,

- dicloroacetato de n-propilo,
- dicloroacetato de isopropilo,
- 5. dicloroacetato de n-butilo,
- dicloroacetato de isobutilo,
- dicloroacetato de sec.butilo,
- dicloroacetato de terc.butilo,
- dicloroacetato de isoamilo,
- 10. dicloroacetato de n-hexilo,
- dicloroacetato de n-octilo,
- dicloroacetato de (2-etilhexilo),
- dicloroacetato de n-decilo,

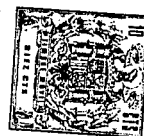
los correspondientes ésteres de los ácidos mencionados en el
ejemplo 1b), por ejemplo, el bis-(4-piperidinofenoxi)-acetato
15. de metilo, de n-propilo, de isopropilo, de n-butilo (dihidro-
cloruro, p.f. 217-219°), de isobutilo, de sec.butilo, de terc.
butilo, de isoamilo, de n-hexilo, de n-octilo (dihidrocloruro
p.f. 190-192°), de (2-etilhexilo), de n-decilo.

20. Ejemplo 4

Una solución de 15,7 g de dicloroacetato de etilo en 30
cc de acetona se agrega lentamente a una mezcla agitada de 35,4
g de 4-piperidinofenol, 13,8 g de K_2CO_3 y 80 cc de acetona. Se
hierve durante 12 horas bajo agitación, se filtra, se elabora
25. en la forma usual y se obtiene el bis-(4-piperidinofenoxi)-ace-
tato de etilo, dihidrocloruro, descomposición a 208°.

Ejemplo 5

A una mezcla de 17,7 g de 4-piperidinofenol y 27,9 g de
4-piperidinofenoxi-glicolato de etilo (obtenible por hidrólisis
30. selectiva de 4-piperidinofenoxi-bromoacetato de etilo con



5. agua) se agregan 15 g de ácido sulfúrico y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 50-60°. Después de enfriar se mezcla con agua, se agrega NaOH diluida hasta un pH de 8 y la fase acuosa se extrae con éter. Se seca, se evapora y se obtiene el bis-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo, dihidrocloruro, descomposición a 208°.

Ejemplo 6

10. a) Se disuelven 35,4 g de 4-piperidinofenol en 200 cc de acetona. Bajo agitación se agregan 8 g de NaOH y después, bajo agitación y ebullición, gota a gota, 21,8 g de ácido dibromoacético (ó 12,9 g de ácido dicloroacético) en 60 cc de acetona, se agita aún durante una hora a 56° y se deja reposar durante 24 horas. La acetona se separa por destilación, el residuo se disuelve en 1 litro de agua, la solución se lava varias veces con éter y con HCl se acidifica hasta un pH de 5. El ácido bis-(4-piperidinofenoxi)-acético precipitado se transforma en la sal ciclohexilamínica (p.f. 182-184°).

15. En forma análoga se obtienen, a partir de los fenoles mencionados en el ejemplo 1a), los ácidos indicados en el ejemplo 1b).

20. b) Se disuelve 1 g de ácido bis-(4-piperidinofenoxi)-acético en 20 cc de éter y se mezcla, gota a gota, con solución eterea de CH_2H_2 - hasta que se mantenga una coloración amarilla. Después de evaporar se obtiene el bis-(4-piperidinofenoxi)-acetato de metilo.

25. En forma análoga se obtienen, a partir de los demás ácidos indicados en el ejemplo 1b), los correspondientes ésteres de metilo.

30. c) Se disuelven 5 g de ácido bis-(4-piperidinofenoxi)-acético en 200 cc de ácido clorhídrico etanólico saturado, se



- deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, se hierve durante 2 horas y se evapora. El residuo se disuelve en agua, la solución acuosa se ajusta con NaOH 1-n a un pH de 8 y se extrae con acetato de etilo. Se seca, se evapora y se obtiene el bis-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo, dihidrocloruro, descomposición a 208°.
- 5.

- En forma análoga se obtienen de los ácidos indicados en el ejemplo 1b) con ácido clorhídrico etanólico los correspondientes ésteres de etilo mencionados en el ejemplo 1a). Empleando en lugar de etanol otros alcoholes se obtienen los ésteres correspondientes, por ejemplo, con n-octanol: el bis-(4-piperidinofenoxi)-acetato de n-octilo.
- 10.

Ejemplo 7

- a) Se disuelven 24,2 g de sodio en 630 cc de metanol y a continuación se mezcla bajo agitación con 186 g de 4-piperidinofenol. Después se gotea una solución de 152 g de dibromomalonato de dimetilo en 840 cc de benceno y la mezcla de reacción se hierve durante 18 horas bajo agitación. In situ se forma el 4-piperidinofenoxi-bromo-malonato de dimetilo que no se aísla. Después se evapora, se mezcla con agua, se extrae con éter y la fase etérea se lava con lejía sódica.
- 15.
- 20.

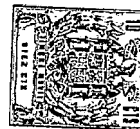
Después de secar y evaporar se obtiene el bis-(4-piperidinofenoxi)-malonato de dimetilo; dihidrocloruro, p.f. 197-199°.

- 25.
- En forma análoga se obtiene de los fenoles indicados en el ejemplo 1:
- el bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-malonato de dimetilo, p.f. 169-171°;
- el bis-(2-metil-4-piperidino-fenoxi)-malonato de dimetilo;
- 30.
- el bis-(2-cloro-4-piperidino-fenoxi)-malonato de dimetilo;

40979



- el bis-(3-cloro-4-piperidino-fenoxi)-malonato de dimetilo;
p.f. 90-92^o;
- el bis-(4-homopiperidino-fenoxi)-malonato de dimetilo;
- el bis-(4-pirrolidinometil-fenoxi)-malonato de dimetilo;
5. el bis-(4-piperidinometil-fenoxi)-malonato de dimetilo;
- el bis-(4-homopiperidinometil-fenoxi)-malonato de dimetilo;
- el bis- \int 4-(4-pirrolidinofenil)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
- el bis- \int 4-(4-piperidinofenil)-fenoxi \int -malonato de dimetilo
p.f. 211-213^o;
10. el bis- \int 4-(4-homopiperidinofenil)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
- el bis- \int 4-(3-hidroxipirrolidino)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
- el bis- \int 4-(3-hidroxipiperidino)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
15. el bis- \int 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
- el bis-(4-morfolino-fenoxi)-malonato de dimetilo;
- el bis-(4-iscindolino-fenoxi)-malonato de dimetilo;
- el bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
20. el bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
- el bis- \int 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
25. el bis- \int 4-(1-metil-4-piperidil)-fenoxi \int -malonato de dimetilo;
- el bis- \int 4-(1-pirril)-fenoxi \int -malonato de dimetilo, p.f. 123-124^o.
- En forma análoga se obtienen con dibromomalonato de dietilo los correspondientes éstures de dietilo, por ejemplo,
30. el bis-(4-piperidinofenoxi)-malonato de dietilo (p.f. 115-117^o).



En forma análoga se obtienen con dibromomalonato de di-n-butilo los correspondientes ésteres de di-n-butilo, por ejemplo: el bis-(4-piperidino-fenoxi)-malonato de di-n-butilo, p.f. 90-91°; el bis- $\left[4-(1\text{-pirril})\text{-fenoxi}\right]$ -malonato de di-n-butilo, p.f. 114-115°.

5.

b) De modo análogo al del ejemplo 1b se obtiene, hirviendo bis-(4-piperidino-fenoxi)-malonato de dimetilo con KOH en etanol, el ácido bis-(4-piperidino-fenoxi)-malónico.

De modo análogo se obtienen, por saponificación de los correspondientes ésteres de dimetilo, o bien de dietilo:

10.

el ácido bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-malónico;

el ácido bis-(2-metil-4-piperidino-fenoxi)-malónico;

el ácido bis-(2-cloro-4-piperidino-fenoxi)-malónico;

el ácido bis-(3-cloro-4-piperidino-fenoxi)-malónico;

15.

el ácido bis-(4-homopiperidino-fenoxi)-malónico;

el ácido bis-(4-pirrolidinometil-fenoxi)-malónico;

el ácido bis-(4-piperidinometil-fenoxi)-malónico;

el ácido bis-(4-homopiperidinometil-fenoxi)-malónico;

el ácido bis- $\left[4-(4\text{-pirrolidinofenil})\text{-fenoxi}\right]$ -malónico;

20.

el ácido bis- $\left[4-(4\text{-piperidinofenil})\text{-fenoxi}\right]$ -malónico;

el ácido bis- $\left[4-(4\text{-homopiperidinofenil})\text{-fenoxi}\right]$ -malónico;

el ácido bis- $\left[4-(3\text{-hidroxipirrolidino})\text{-fenoxi}\right]$ -malónico;

el ácido bis- $\left[4-(3\text{-hidroxipiperidino})\text{-fenoxi}\right]$ -malónico;

el ácido bis- $\left[3\text{-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)}\text{-fenoxi}\right]$ -malónico;

25.

el ácido bis-(4-morfolino-fenoxi)-malónico;

el ácido bis-(4-isoindolino-fenoxi)-malónico;

el ácido bis- $\left[4-(1,2,3,4\text{-tetrahidroquinolino})\text{-fenoxi}\right]$ -malónico;

30.

el ácido bis- $\left[4-(1,2,3,4\text{-tetrahidro-4-quinolil})\text{-fenoxi}\right]$ -ma-



lónico

el ácido bis- $\left[4-(1\text{-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil})\text{-feno}\right]$ - $\left[7\text{-malónico}\right]$;

el ácido bis- $\left[4-(1\text{-metil-4-piperidil})\text{-feno}\right]$ - $\left[7\text{-malónico}\right]$;

5. el ácido bis- $\left[4-(1\text{-pirril})\text{-feno}\right]$ - $\left[7\text{-malónico}\right]$;

c) Una solución de 5 g de la sal disódica del ácido bis-(4-piperidino-feno)-malónico en 50 cc de agua se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante 30 minutos a 100°. A continuación se agrega lejía sódica hasta un pH de 5, se extrae con cloroformo/tetrahidrofurano, se seca, se evapora y se obtiene el ácido bis-(4-piperidinofeno)-acético. Sal ciclohexilamínica, p.f. 182-184° (en metanol).

10.

Ejemplo 8

15.

a) Una solución de 3,86 g de 4-piperidino-tiofenol (obtenible por reducción de sulfocloruro 4-piperidinobencénico con Sn/HCl) en 35 cc de dimetilformamida se mezcla con 0,48 g de NaH. Se agita durante 1 hora a 20°, a continuación se gotea una solución de 1,57 g de dicloroacetato de etilo en 10 cc de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 80°. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se elabora en la forma usual. Se obtiene el bis-(4-piperidino-fenilmercapto)-acetato de etilo.

20.

En forma análoga se obtienen de los tiofenoles correspondientes:

25.

el bis-(4-pirrolidino-fenilmercapto)-acetato de etilo;

el bis-(2-metil-4-piperidino-fenilmercapto)-acetato de etilo;

el bis-(2-cloro-4-piperidino-fenilmercapto)-acetato de etilo;

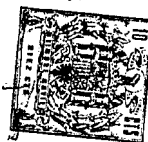
el bis-(3-cloro-4-piperidino-fenilmercapto)-acetato de etilo;

30.

el bis-(4-homopiperidino-fenilmercapto)-acetato de etilo;



- el bis-(4-pirrolidinometil-fenilmercapto)-acetato de etilo;
el bis-(4-piperidinometil-fenilmercapto)-acetato de etilo;
el bis-(4-homopiperidinometil-fenilmercapto)-acetato de etilo;
el bis- \int 4-(4-pirrolidinofenil)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
5. lo;
el bis- \int 4-(4-piperidinofenil)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
lo;
el bis- \int 4-(4-homopiperidinofenil)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
10. el bis- \int 4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
el bis- \int 4-(3-hidroxipiperidino)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
el bis- \int 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
15. el bis-(4-morfolino-fenilmercapto)-acetato de etilo;
el bis-(4-isoindolino-fenilmercapto)-acetato de etilo;
el bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
20. el bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
el bis- \int 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
el bis- \int 4-(1-metil-4-piperidil)-fenilmercapto \int -acetato de etilo;
25. el bis- \int 4-(1-pirril)-fenilmercapto \int -acetato de etilo.
b) De modo análogo al del ejemplo 1b) se obtiene, por saponificación de bis-(4-piperidino-fenilmercapto)-acetato de etilo con KOH, en etanol, el ácido bis-(4-piperidino-fenilmercapto)-acético.
30.



En forma análoga se obtienen por saponificación del éster correspondiente:

- el ácido bis-(4-pirrolidino-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis-(2-metil-4-piperidino-fenilmercapto)-acético;
5. el ácido bis-(2-cloro-4-piperidino-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis-(3-cloro-4-piperidino-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis-(4-homopiperidino-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis-(4-pirrolidinometil-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis-(4-piperidinometil-fenilmercapto)-acético;
10. el ácido bis-(4-homopiperidinometil-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis- \int 4-(4-pirrolidinofenil)-fenilmercapto \int -acético;
- el ácido bis- \int 4-(4-piperidinofenil)-fenilmercapto \int -acético;
- el ácido bis- \int 4-(4-homopiperidinofenil)-fenilmercapto \int -acético;
15. el ácido bis- \int 4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilmercapto \int -acético;
- el ácido bis- \int 4-(3-hidroxipiperidino)-fenilmercapto \int -acético;
- el ácido bis- \int 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilmercapto \int -acético;
20. el ácido bis-(4-morfolino-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis-(4-isoindolino-fenilmercapto)-acético;
- el ácido bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenilmercapto \int -acético;
25. el ácido bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenilmercapto \int -acético;
- el ácido bis- \int 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenilmercapto \int -acético;
- el ácido bis- \int 4-(1-metil-4-piperidil)-fenilmercapto \int -acético;
30. el ácido bis- \int 4-(1-metil-4-piperidil)-fenilmercapto \int -acético;



el ácido bis- \int 4-(1-pirril)-fenilmercapto \int -acético.

Ejemplo 9

5. a) A una mezcla de 3,86 g de 4-piperidino-tiofenol, 2 g de K_2CO_3 y 20 cc de acetona se gotea, bajo agitación, una solución de 2,74 g de dibromomalonato de dietilo en 10 cc de acetona y a continuación se hierve durante 14 horas. Después de la elaboración usual se obtiene el bis-(4-piperidinofenilmercapto)-malonato de dietilo.

10. En forma análoga se obtienen con los tiofenoles correspondientes:

el bis-(4-pirrolidino-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

el bis-(2-metil-4-piperidino-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

15. el bis-(2-cloro-4-piperidino-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

el bis-(3-cloro-4-piperidino-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

20. el bis-(4-homopiperidino-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

el bis-(4-pirrolidinometil-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

20. el bis-(4-piperidinometil-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

el bis-(4-homopiperidinometil-fenilmercapto)-malonato de dietilo;

el bis- \int 4-(4-pirrolidinofenil)-fenilmercapto \int -malonato de dietilo;

25. el bis- \int 4-(4-piperidinofenil)-fenilmercapto \int -malonato de dietilo;

el bis- \int 4-(4-homopiperidinofenil)-fenilmercapto \int -malonato de dietilo;

30. el bis- \int 4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilmercapto \int -malonato de dietilo;

409727



- el bis- \lceil 4-(3-hidroxipiperidino)-fenilmercapto \rceil -malonato de dietilo;
- el bis- \lceil 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilmercapto \rceil -malonato de dietilo;
5. el bis-(4-morfolino-fenilmercapto)-malonato de dietilo;
- el bis-(4-isoindolino-fenilmercapto)-malonato de dietilo;
- el bis- \lceil 4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenilmercapto \rceil -malonato de dietilo;
- el bis- \lceil 4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenilmercapto \rceil -malonato de dietilo;
10. el bis- \lceil 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenilmercapto \rceil -malonato de dietilo;
- el bis- \lceil 4-(1-metil-4-piperidil)-fenilmercapto \rceil -malonato de dietilo;
15. el bis- \lceil 4-(1-pirril)-fenilmercapto \rceil -malonato de dietilo.
- Con dibromomalonato de dimetilo se obtienen, en forma análoga, los correspondientes ésteres de dimetilo.
- b) El éster obtenido según a) se saponifica, de modo análogo al del ejemplo 1b), con KOH en etanol al ácido bis-
20. (4-piperidinofenilmercapto)-malónico.
- En forma análoga se obtienen, por saponificación de los ésteres mencionados bajo a), los correspondientes ácidos malónicos.
- c) La descarboxilación de la sal disódica del ácido obtenido según b), de modo análogo al del ejemplo 1c), suministra el ácido bis-(4-piperidinofenil-mercapto)-acético.
25. Ejemplo 10
- a) A una solución de 2,4 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto se agregan, bajo agitación, 17,7 g de 4-piperidinofenol y a continuación, gota a gota, una solución de
- 30.



29,75 g de 2-(4-piperidinofenoxi)-2-cloroacetato de etilo (obtenible por reacción de la sal sódica de 4-piperidinofenol con cloroacetato de etilo y ulterior cloración del 4-piperidinofenoxi-acetato de etilo) en 100 cc de etanol absoluto. Se hierve durante 20 horas, se elabora en la forma usual y se obtiene el bis-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo; dihidrocloruro, descomposición a 208°.

En forma análoga se obtienen, con los fenoles indicados en el ejemplo 1, los correspondientes bis-fenoxi-acetatos de etilo diferentemente sustituidos en las dos posiciones p, por ejemplo,

el (4-pirrolidinofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo;

el [4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi]-7-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo;

el [4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolil)-fenoxi]-7-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo;

el [4-(1-metil-4-piperidil)-fenoxi]-7-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo;

Empleando 4-piperidino-tiofenol se obtiene el (4-piperidino-fenilmercapto)-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo.

b) De modo análogo al del ejemplo 1b) se obtienen por saponificación de los ésteres obtenidos según a) con KOH en etanol, los correspondientes ácidos, por ejemplo,

el ácido (4-pirrolidinofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acético;

el ácido [4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi]-7-(4-piperidinofenoxi)-acético;

el ácido [4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolil)-fenoxi]-7-(4-piperidinofenoxi)-acético;

el ácido [4-(1-metil-4-piperidil)-fenoxi]-7-(4-piperidinofenoxi)-acético;



noxi)-acético;

el ácido (4-piperidino-fenilmercapto)-(4-piperidinofenoxi)-acético.

Ejemplo 11

5. Se disuelven 2,4 g de sodio en 60 cc de metanol y a continuación se mezcla, bajo agitación, con 17,7 g de 4-piperidinofenol. Seguidamente se gotea una solución de 38,6 g de 4-piperidinofenoxi-bromo-malonato de dimetilo (obtenible por reacción de la sal sódica de 1 mol de 4-piperidinofenol con
10. 1 mol de dibromomalonato de dimetilo) en 200 cc de dibenceno y la mezcla de reacción se hierve durante 16 horas bajo agitación. Después de la elaboración usual se obtiene el bis-(4-piperidino-fenoxi)-malonato de dimetilo; dihidrocloruro, p.f. 197-199°.
15. En forma análoga se obtienen, con los fenoles indicados en el ejemplo 1, los correspondientes bis-fenoxi-malonatos de dimetilo, sustituidos en forma diferente en las dos posiciones p, por ejemplo:
- (4-pirrolidinofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-malonato de dimetilo;
20. $\left[4-(1\text{-pirril})\text{-fenoxi}\right]\text{-}(4\text{-piperidinofenoxi})\text{-malonato de dimetilo.}$
- Ejemplo 12
25. 23 g de 1,4-dibromo-2-butanol, 15,1 g de bis-(p-amino-fenoxi)-acetato de etilo (obtenible por reacción de Na-4-nitrofenolato con dicloroacetato de etilo al bis-(4-nitrofenoxi)-acetato de etilo y ulterior hidrogenación) y 27 g de K_2CO_3 se hierven durante 12 horas en 400 cc de n-butanol. Intermediariamente se forma una mezcla, que contiene el $\left[p\text{-}(3\text{-hidroxipirrolidino})\text{-fenoxi}\right]\text{-}\left[p\text{-}(3\text{-hidroxi-4-bromobutilamino})\text{-fe}$
- 30.



noxi]-acetato de etilo y el [p-(3-hidroxipirrolidino)-fenoxi]-
[p-(2-hidroxi-4-bromobutilamino)-fenoxi]-acetato de etilo. Des
pués de la elaboración usual se obtiene el bis-[4-(3-hidroxi-
-pirrolidino)-fenoxi]-acetato de metilo.

5. En forma análoga se obtiene, a partir de:
bis-(4-amino-fenoxi)-acetato de metilo;
bis-(2-metil-4-amino-fenoxi)-acetato de metilo;
bis-(2-cloro-4-amino-fenoxi)-acetato de metilo;
bis-(3-cloro-4-amino-fenoxi)-acetato de metilo;
10. por reacción con 1,4-dibromobutano, 1,5-dibromopentano, 1,6-di
bromohexano, 1,4-dibromo-2-butanol, 1,5-dibromo-2-pentanol,
2,2'-dibromodietiléter, o bién bromuro o-xililénico,
el bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-acetato de metilo;
el bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetato de metilo;
15. el bis-(2-metil-4-piperidino-fenoxi)-acetato de metilo;
el bis-(2-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetato de metilo;
el bis-(3-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetato de metilo;
el bis-(4-homopiperidino-fenoxi)-acetato de metilo;
el bis-(4-pirrolidinometil-fenoxi)-acetato de metilo;
20. el bis-(4-piperidinometil-fenoxi)-acetato de metilo;
el bis-(4-homopiperidinometil-fenoxi)-acetato de metilo;
el bis-[4-(4-pirrolidino)-fenoxi]-acetato de metilo;
el bis-[4-(4-piperidinofenil)-fenoxi]-acetato de metilo;
el bis-[4-(4-homopiperidinofenil)-fenoxi]-acetato de metilo;
25. el bis-[4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenoxi]-acetato de metilo;
el bis-[4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi]-acetato de metilo;
el bis-[3-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi]-acetato de
metilo;
- el bis-(4-morfolino-fenoxi)-acetato de metilo;
30. el bis-(4-isoindolino-fenoxi)-acetato de metilo.

- 409727



Ejemplo 13

5. Una mezcla de 16,5 g de bis-(4-amino-fenoxy)-acetato de isobutilo, 23 g de 1,5-dibromopentano, 14 g de Na_2CO_3 y 100 cc de acetonitrilo se hierve bajo agitación durante 48 horas. Intermediariamente se forma (4-piperidinofenoxy)-[4-(5-bromopentilamino)-fenoxy]-acetato de isobutilo. Se filtra, se evapora, el residuo se recoge en ácido clorhídrico acuoso, se lava con éter, se alcaliniza con lejía sódica diluida, se extrae con éter, se seca, se evapora y se obtiene
10. el bis-(4-piperidino-fenoxy)-acetato de isobutilo.

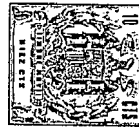
Ejemplo 14

15. Se hierven 16,5 g de bis-(4-amino-fenoxy)-acetato de etilo en 170 cc de n-butanol junto con 23 g de 1,5-dibromopentano y 14 g de K_2CO_3 pulverizado durante 15 horas. Se enfría, se filtra, el butanol se separa por destilación, el residuo se disuelve en 150 cc de benceno y se hierve durante 2 horas con 10 cc de anhídrido acético. La mezcla de reacción se enfría, se lava con NaOH 1-n y se extrae con HCl al 20 %. La solución acuosa ácido clorhídrica se alcaliniza,
20. se extrae con éter, la fase eterea se lava neutro con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el bis-(4-piperidino-fenoxy)-acetato de etilo, dihidrocloruro, descomposición a 208° .

Ejemplo 15

25. Se hierven 2 g de bis-(4-pirrolidino-fenoxy)-acetonitrilo (obtenible de 4-pirrolidino-fenol y dicloroacetonitrilo) con 2 g de KOH en 20 cc de etanol y 2 cc de agua durante 40 horas. Se evapora, se mezcla con agua, se extrae con éter, se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 5 y se obtiene el ácido bis-(4-pirrolidino-fenoxy)-acético.

30. De modo análogo se obtienen, por hidrólisis alcalina



de:

5. bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(2-metil-4-piperidino-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(2-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(3-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(4-homopiperidino-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(4-pirrolidinometil-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(4-piperidinometil-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(4-homopiperidinometil-fenoxi)-acetonitrilo,
10. bis- \int 4-(4-pirrolidinofenil)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis- \int 4-(4-piperidinofenil)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis- \int 4-(4-homopiperidinofenil)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis- \int 4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis- \int 4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi \int -acetonitrilo,
15. bis- \int 3-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis-(4-morfolino-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis-(4-isoindolino-fenoxi)-acetonitrilo,
 bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis- \int 4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi \int -acetonitrilo,
20. bis- \int 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis- \int 4-(1-metil-4-piperidil)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 bis- \int 4-(1-pirril)-fenoxi \int -acetonitrilo,
 los correspondientes ácidos carboxílicos.

25. Ejemplo 16

- Se hierven 14 g de bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-acetonitrilo con 60 cc de ácido acético y 60 cc de ácido clorhídrico concentrado durante 2 horas bajo nitrógeno. Se evapora, se disuelve en NaOH diluido, se extrae con éter, se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 5 y se obtiene el ácido bis-(4-pi-
- 30.

409727



rrolidino-fenoxi)-acético.

En forma análoga se obtienen por hidrólisis ácida de los nitrilos mencionados en el ejemplo 15 los ácidos carboxílicos correspondientes.

5. Ejemplo 17

Se hierven 3 g de bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-acetamido (obtenible a partir de 4-pirrolidinofenol y dicloroacetamida) y 5 g de KOH en 100 cc de etanol, bajo nitrógeno, durante 3 horas. Se evapora, se mezcla con agua, se extrae con éter, se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 4 y se obtiene el ácido bis-(4-pirrolidino-fenoxi)-acético.

En forma análoga se obtienen por hidrólisis alcalina de:

- 15. bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetamida,
- bis-(2-metil-4-piperidino-fenoxi)-acetamida,
- bis-(2-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetamida,
- bis-(3-cloro-4-piperidino-fenoxi)-acetamida,
- bis-(4-homopiperidino-fenoxi)-acetamida,
- bis-(4-pirrolidinometil-fenoxi)-acetamida,
- 20. bis-(4-piperidinometil-fenoxi)-acetamida,
- bis-(4-homopiperidinometil-fenoxi)-acetamida,
- bis-[4-(4-pirrolidinofenil)-fenoxi]-acetamida,
- bis-[4-(4-piperidinofenil)-fenoxi]-acetamida,
- bis-[4-(4-homopiperidinofenil)-fenoxi]-acetamida,
- 25. bis-[4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenoxi]-acetamida,
- bis-[4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi]-acetamida,
- bis-[3-cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenoxi]-acetamida,
- bis-(4-morfolino-fenoxi)-acetamida,
- bis-(4-isoindolino-fenoxi)-acetamida,
- 30. bis-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenoxi]-acetamida,



bis-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-acetamida,
bis-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-acetamida,

5. bis-[4-(1-metil-4-piperidil)-fenoxi]-acetamida,
bis-[4-(1-pirril)-fenoxi]-acetamida,
los ácidos carboxílicos correspondientes.

Ejemplo 18

10. Se calientan 10 g de cloruro bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetílico (obtenible del ácido y SOCl_2) con 100 cc de n-propa-
nol absoluto durante 3 horas a 95° . Se evapora, se mezcla el
residuo con lejía sódica diluida y la solución acuosa se ex-
trae con éter. La solución eterea se lava dos veces con NaOH
diluida y dos veces con agua. Se seca, el éter se separa por
evaporación y se obtiene el bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetato
15. de n-propilo.

En forma análoga se obtienen, por alcoholisis de los
cloruros del ácido de fórmula V ($\text{W} = \text{COCl}$), los ésteres co-
rrespondientes.

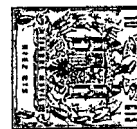
Ejemplo 19

20. Se disuelven 9 g de cloruro bis-(4-piperidino-fenoxi)-
acetílico en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla
con 3 g de terc.butilato de potasio. Se agita durante 30 minu-
tos a temperatura ambiente, se separa por succión, el filtra-
do se evapora, se elabora como en el ejemplo 18 y se obtiene
25. el bis-(4-piperidino-fenoxi)-acetato de terc.butilo.

Ejemplo 20

30. A una mezcla de 24,4 g de ácido bis-fenoxi-acético, 14
g de heptahidrato de sulfato de hierro-(II), 15 cc de ácido
sulfúrico concentrado y 6 cc de agua se gotea bajo agitación,
en el plazo de 10 minutos, una solución de 24 g de N-cloropi-

409727



5. piperidina en 30 cc de ácido sulfúrico concentrado. Intermediariamente se forma el ácido (4-piperidino-fenoxi)-fenoxiacético. Se agita aún durante 15 minutos a 20°, la mezcla se vierte en agua de hielo, se lava con éter, se agrega lejía sódica hasta un pH de 5 y se extrae con cloroformo. Del extracto se obtiene, después de evaporar, el ácido bis-(4-piperidino-fenoxi)-acético; sal ciclohexilamínica, p.f. 182-184°.

10. En forma análoga se obtiene, con ácido bis-fenoxi-malónico, el ácido bis-(4-piperidinofenoxi)-malónico que, sin embargo, se descarboxila muy fácilmente el ácido bis-(4-piperidino-fenoxi)-acético.

Ejemplo 21

15. Se hierven 38 cc de piperidina y 7,8 g de NaNH₂ bajo agitación e introducción de nitrógeno durante una hora. A continuación se agregan 53,6 g de la sal tetrasódica del ácido bis-(4-sulfo-fenoxi)-malónico (obtenible por sulfonación de bis-fenoxi-malonato de dietilo y ulterior saponificación) así como otros 38 cc de piperidina y se hierve durante 12 horas bajo agitación. Intermediariamente se forma la sal trisódica
20. del ácido (4-piperidino-fenoxi)-(4-sulfofenoxi)-malónico. Después de enfriar se mezcla con agua, se lava con éter y la fase acuosa, que contiene el ácido bis-(4-piperidinofenoxi)-malónico en forma de su sal disódica, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se calienta durante 30 minutos a
25. 100°C, se neutraliza a un pH de 5 y se obtiene el ácido bis-(4-piperidinofenoxi)-acético. Sal ciclohexilamínica, p.f. 182-184°.

Ejemplo 22

30. Se calienta una mezcla de 34,5 g de dihidrocloruro bis-(p-aminofenoxi)-acético, 30 cc de piperidina y 1 g de AlCl₃

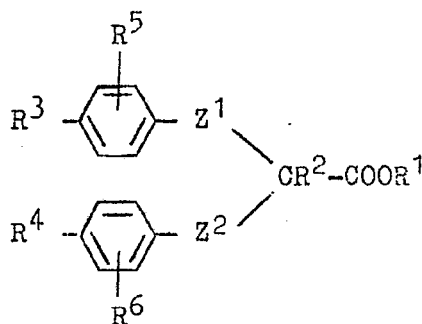


5. en el autoclave durante 48 horas a 200°. Intermediariamente se forma el ácido (4-aminofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acético. Después de la elaboración usual se obtiene el ácido bis-(4-piperidinofenoxi)-acético. Sal ciclohexilamínica, p.f. 182-184°.

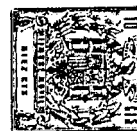
- N O T A -

10. 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 alteran su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 18 de diciembre de 1971, bajo el número P 21 63 056, 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 OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDOS CARBOXILICOS; caracterizándose por lo siguiente:

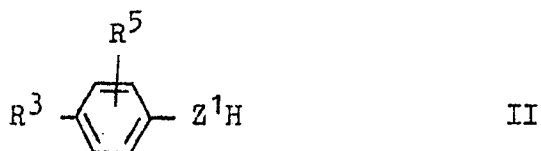
20. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos carboxílicos, de fórmula general



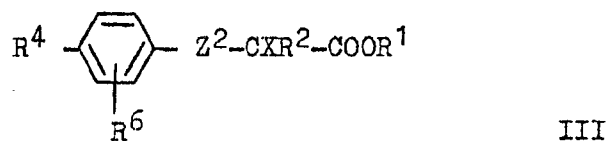
en la que Z¹ y Z² significan, en cada caso, O ó S, R¹ significa H ó alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, R² significa H



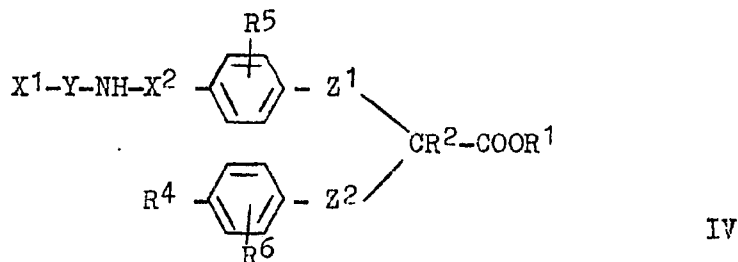
- ó COOR⁷, R³ y R⁴ significan R⁸, R⁸-CH₂-, p-R⁸-C₆H₄-, 3-hidroxi-pirrolidino, 3-hidroxi-piperidino, morfolino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1-R⁹-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolino, 1-R¹⁰-4-piperidilo ó 1-pirriilo, R⁵ y R⁶, en cada caso, significan H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó Hal, R⁷, R⁹ y R¹⁰, en cada caso, significan H ó alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, R⁸ significa pirrolidino, piperidino u homopiperidino y Hal representa F, Cl, Br ó I, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases, caracterizado, porque un fenol, o bien tiofenol, de fórmula II



en la que Z¹, R³ y R⁵ tienen los significados indicados mas arriba, o un derivado funcional capaz de reacción de un compuesto de estos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

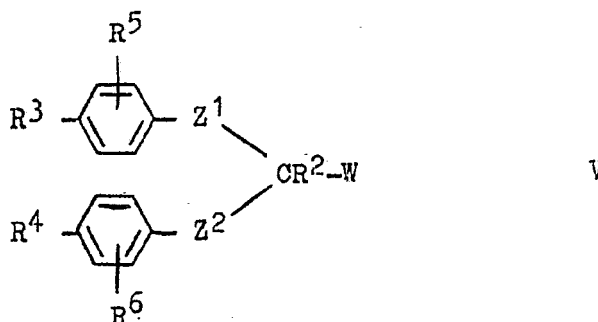


15. en la que X significa OH, en caso dado esterificado, Cl, Br ó I y Z², R¹, R², R⁴ y R⁶ tienen los significados indicados, ó porque un compuesto de fórmula IV

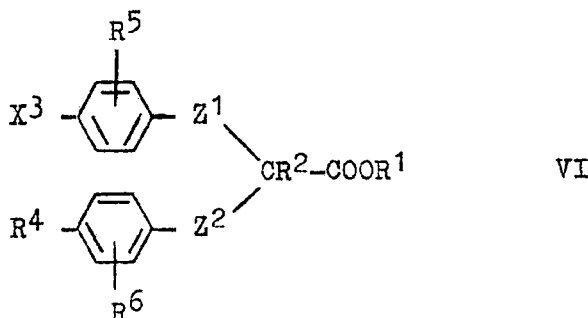




5. en la que Y significa tetrametileno, pentametileno, hexametileno, 2-hidroxitetrametileno, 2-hidroxipentametileno, 3-oxapentametileno u o-xilileno, X¹ significa Cl, Br, I, NH₂ ó un grupo OH, en caso dado esterificado o eterado y X² significa un enlace, -CH₂- ó p-C₆H₄ y Z¹, Z², R¹, R² y R⁴ a R⁶ tienen los significados indicados más arriba, se tratan con agentes ciclizadores, o porque en un compuesto de fórmula V



10. en la que W significa un grupo COOH, en caso dado funcionalmente modificado y Z¹, Z² y R² a R⁶ tienen los significados arriba indicados, el resto W se transforma en el resto COOR¹ mediante tratamiento con agentes solvolizantes, termolizantes o formadores de éster, o porque un compuesto de fórmula VI



15. *Rg* en la que X³ significa H, Cl, Br, I, NH₂ ó SO₃M y M representa un equivalente a un átomo de metal y Z¹, Z², R¹, R² y R⁴ a R⁶ tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula VII



VII



en la que X^4 significa H, M ó X y R^3 , M y X tienen los significados arriba indicados, bajo la condición de que los restos X^3 y X^4 sean diferentes y uno de estos restos signifique H ó, en caso dado, M, y porque en caso dado en un compuesto obtenido de fórmula I el resto R^2 se transforma en otro resto R^2 y/o un compuesto obtenido de fórmula I se transforma por tratamiento con ácidos o bases en sus sales de adición de ácido o bien sales de metal o bien amónicas, fisiológicamente compatibles y/o un compuesto de fórmula I se libera de una de sus sales por tratamiento con una base o bien ácido.

5.

10.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 53 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid 16 DIC. 1972

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

J. GOMEZ ACEBO Y MUDEY
 P. P. Firmados L. G. G. F. F. F.