



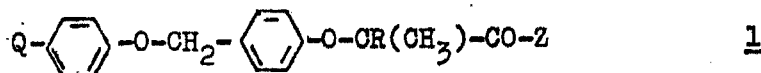
429360

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 23 42 118	21-8-1.973	R. FEDERAL ALEMANA
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07 C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO FENOXIPROPIONICO.		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
DARMSTADT. REPUBLICA FEDERAL ALEMANA		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. ENRICH SCHACHG, Dr. WERNER MEHRHOF, Dr. HERBERT NOWAK, GUNTER LANTERBACH, Dr. ZDENEK SIMANE.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO y MODET.		

La invención se refiere a nuevos derivados del ácido fenoxipropiónico de fórmula general 1



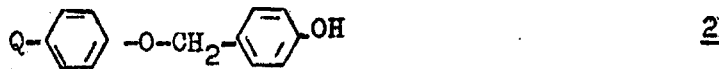
5. en la que Q significa H, F, Cl, Br ó I, R significa H ó CH<sub>3</sub>, Z significa -OH, -OR<sup>1</sup> ó -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y R<sup>1</sup> significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó 1-metil-4-piperidilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases.

10. Se ha descubierto que estas sustancias, con buena compatibilidad, tienen unas propiedades reductoras del nivel de colessterina, reductoras de nivel de triglicéridos y reductoras de las enzimas, dignas de destacar.

15. Los compuestos de fórmula 1 y sus sales fisiologicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos, así como también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

El objeto de la invención son los compuestos de fórmula 1 así como sus sales fisiologicamente compatibles.

20. Es además el objeto de la invención un procedimiento para la obtención de estos compuestos, así como de sus sales fisiologicamente compatibles con ácidos o bases, que se caracteriza porque un fenol de fórmula 2



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3

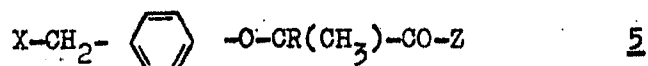
25. 
$$\text{X}-\text{CR}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{Z} \quad \underline{3}$$

en la que X significa Hal ó un grupo OH libre o esterificado

y Hal significa Cl, Br ó I y R y Z tienen el significado ya indicado, ó con un halofeno y acetona en presencia de un agente de condensación, o porque un fenol de fórmula 4



5. donde Q tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 5



donde X, R y Z tienen los significados indicados, o porque en un compuesto de fórmula 6

10.  $Q-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CR}(\text{CH}_3)-W \quad \underline{6}$

donde W significa un grupo transformable en el resto  $-\text{CO}-Z$  y Q, R y Z tienen los significados indicados, el resto W se transforma en el resto  $-\text{CO}-Z$ , y porque en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula 1 el resto Z se transforma me-

15. mediante tratamiento con medios solvolizantes, termolizantes, formadores de éster o amidizantes en otro resto Z y/o porque, en caso dado, un compuesto de fórmula 1 obtenido mediante tratamiento con ácidos o bases se transforma en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles o bien en sus sales metálicas o amónicas y/o un compuesto de fórmula 1 se libera de una de sus sales mediante tratamiento con una base o bien ácido.

20. En las fórmulas significa Q preferentemente H ó Cl, Z es preferentemente OH, R<sup>1</sup> es preferentemente metilo, etilo ó 1-metil-4-piperidilo.

25. X significa preferentemente Cl, ó Br,

además especialmente un grupo OH esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, alquilsulfoniloxi con especialmente 1-6 átomos de carbono, ( por ejemplo, metanosulfoniloxi), arilsulfoniloxi, especialmente con 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi), además también I, OH ó aciloxi, especialmente con 1 - 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi ó benciloxi).

Los compuestos de fórmula 1 se pueden obtener especialmente según métodos descritos en la literatura, en si conocidos, por reacción de los fenoles 2 ó bien 4 con los compuestos 3 ó bien 5 . Los compuestos 3 y 4 son en su mayor parte conocidos. Se pueden obtener según métodos en si conocidos. Los fenoles 2 se obtienen, por ejemplo, por reacción de bromuro p-nitrobencílico con un fenol 4 al p-nitrobencil-p'-Q-feniléter, reducción al compuesto amino, diazotación y ebullición. Los compuestos 5 se obtienen, por ejemplo, por reacción del alcohol p-hidroxibencílico con un compuesto de fórmula 3 y, si se desea, ulterior transformación del grupo OH alcohólico en otro resto X (por ejemplo, por reacción con un haluro de ácido inorgánico o por acilación).

Por ejemplo, el fenol 2 ó bien 4 se puede transformar primeramente en una sal, especialmente en una sal metálica, por ejemplo, una sal de metal alcalino (sal de Li, Na ó K). El fenol se puede hacer reaccionar con un reactivo formador de sal metálica, por ejemplo, un metal alcalino (por ejemplo, Na), un hidruro o amida de metal alcalino (por ejemplo, LiH ó NaH, NaNH<sub>2</sub> ó KNH<sub>2</sub>), un alcoholato de metal alcalino (por ejemplo, metilato, etilato o terc. butilato de litio, sodio o potasio), un compuesto de metal

orgánico derivado de un hidrocarburo ( por ejemplo, butillitio, fenillitio o fenilsodio), un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal (por ejemplo, del Li, Na, K ó Ca). La obtención del fenolato se realiza ventajosamente en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes. Disolventes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos (tales como hexano, benceno, tolueno ó xileno), los éteres (por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano o dietilenglicoldimetiléter), las amidas (por ejemplo, dimetilformamida (DMF) ó hexametilfosforotriamida (HMPT) ), los alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), las cetonas (por ejemplo, acetona o butanona).

El fenol 2 ó bien 4 , o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3 ó bien 5, preferentemente en presencia de un diluyente, por ejemplo, del disolvente que se empleó para la obtención de la sal, pero que sin embargo puede estar sustituido por otro disolvente o diluido con uno de estos. La reacción se efectúa por regla general a temperaturas entre -20 y 150°, preferentemente entre 20 y 120° .

La sal metálica del fenol 2 ( ó bien 4) se puede formar también in situ; en este caso se deja reaccionar el fenol y el compuesto 3 ó bien 5 entre si en presencia de una base. Un método especialmente preferente consiste en hervir el fenol y el compuesto 3 o bien 5 (X = Cl ó Br) junto con una solución alcohólica ( por ejemplo, etanólica ) de alcohol sódico.

También es posible hacer reaccionar el fenol libre con un derivado hidroxilado de fórmula 3 o bien 5 ( X = OH ), preferentemente en presencia de un medio de con-

5. densación. Como medios de condensación son adecuados los catalizadores de deshidratación ácidos, por ejemplo, los ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, el cloruro p-toluenosulfónico, el ácido arsénico, el ácido bórico,  $\text{NaHSO}_4$  ó  $\text{KHSO}_4$ , los ésteres del ácido carbónico disustituídos, tales como los diarilcarbonatos (por ejemplo, carbonato difenílico) ó especialmente los dialquilarcarbonatos (por ejemplo, dimetil- ó dietilcarbonato), ó las carbodiimidias, (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida).
10. Cuando un ácido sirve como medio de condensación se realiza la reacción convenientemente en un exceso de este ácido, sin la adición de un disolvente ulterior, a temperaturas entre 0 y 100°, preferentemente 50 y 60°. Sin embargo, también se pueden agregar diluyentes, por ejemplo, benceno tolueno o dioxano.
15. Con un carbonato se trabaja preferentemente a temperatura más elevada, convenientemente entre 100 y unos 210°, especialmente entre 180 y 200°, pudiéndose agregar un catalizador de reesterización, tal como carbonato sódico ó potásico, ó un alcoholato (por ejemplo, metilato sódico).
20. Los compuestos de fórmula 1 se obtienen además según métodos conocidos por la literatura de compuestos de fórmula 6, transformando en estos el resto W en el resto -CO-Z, especialmente por solvólisis (preferentemente hidrólisis), además, por ejemplo, por amidación u oxidación.
25. W significa especialmente CN ó  $\text{CONH}_2$ , además, por ejemplo, uno de los restos siguientes (donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  significan en cada caso alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente metilo ó etilo, pudiendo ser estos iguales o diferentes y juntos dignificar también tetrametileno o pentametileno, en caso dado interrumpidos por O):  $\text{CHal}_3$ ;  $\text{COHal}$ ;  $\text{COOA}$  (donde A
- 30.

- significa un resto alquilo, en caso dado sustituido, con hasta 18 átomos de carbono);  $C(OR^2)_3$ ; COOacilo (donde acilo significa el resto de un ácido carboxílico con hasta 18 átomos de carbono);  $CONHR^2$ ;  $CONR^2R^3$ ; CONHOH;  $C(OH)=NOH$ ;  $CONHNE_2$ ;  
5.  $CON_3$ ;  $C(OR^2)=NH$ ;  $C(NH_2):NNE_2$ ;  $C(NHNE_2)=NH$ ; CSOH; COSH;  $CSOR^2$ ;  
 $CSNH_2$ ;  $CSNHR^2$ ;  $CSNR^2R^3$ ;  $CH_2OH$  ó CHO.

- Los compuestos de fórmula 6 se obtienen, por ejemplo, por reacción de un fenol de fórmula 2 con un compuesto de fórmula  $C-CR(CH_3)-W$  o de un fenol de fórmula 4  
10. con un compuesto que corresponda a la fórmula 5 pero en lugar del grupo  $-CO-Z$  lleve el resto W.

- Una hidrólisis de los compuestos de fórmula 6 (W = grupo COOH funcionalmente modificado) se puede realizar en medio ácido, neutro o alcalino a temperaturas  
15. entre  $-20^\circ$  y  $300^\circ$ , 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 sódico, potásico o cálcico, carbonato sódico o potásico. Como disolvente se selecciona ventajosamente agua; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol; ésteres, tales como dioxano; amidas, tal como DMF;  
20. nitrilos tal como acetonitrilo; sulfonas, tal como tetrametilensulfona; 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 bajo adición de bases fuertes, tal como carbonato potásico o sin disolvente mediante fusión con alcalis, tales como KOH y/o NaOH o alcalis-térreos, a los ácidos carboxílicos de fórmula  
25. 1 (Z = OH).  
30.

Una forma de ejecución preferente de la invención es la hidrólisis de amidas o nitrilos (6,  $W = \text{CONH}_2$  ó  $\text{CN}$ ), lo que se puede realizar en medio ácido (por ejemplo, con ácido acético/ $\text{HCl}$ ) o alcalino (por ejemplo, con  $\text{KOH}$  en ciclohexanol).

5.

Los haluros de ácido, anhídridos o nitrilos de fórmula 6 ( $W = \text{COHal}$ ,  $\text{COOacilo}$  ó  $\text{CN}$ ) se pueden transformar por reacción con un alcohol de fórmula  $\text{R}^1\text{OH}$ , en caso dado en presencia de un catalizador ácido o de una base, tal como  $\text{NaOH}$ , piridina o un alcoholato de metal alcalino correspondiente al alcohol empleado, según métodos descritos en la literatura, en ésteres de fórmula 1 ( $Z = \text{OR}^1$ ). Preferentemente se emplea un exceso del alcohol correspondiente y se trabaja a temperaturas entre  $0^\circ$  y la temperatura de ebullición.

10.

15.

Además, se puede obtener un éster de fórmula 1 ( $Z = \text{OR}^1$ ) solvolizando los compuestos de fórmula 6, donde  $W$  significa una agrupación tioéster, imioéster, oximi-noéster, hidrazonéster, tioamida, amidina, amidoxima ó amido-hidrazona, con bases o ácidos acuosos diluidos, por ejemplo, amoníaco,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , bajo adición del alcohol correspondiente de fórmula  $\text{R}^1\text{OH}$  y disociación de hidrógeno sulfurado, amoníaco, aminas, derivados de hidrazina o hidroxilamina. La mayoría de los hidrocloruros de imi-noéster se descomponen en solución acuosa, ya a temperatura ambiente, inmediatamente en los ésteres y cloruros amónicos. La solvólisis de algunas amidoximas o tioamidinas se produce solo a temperatura ambiente hasta  $100^\circ$ .

20.

25.

30.

Además es posible transformar los compuestos de fórmula 6 especialmente los haluros de ácido ( $W =$

COHal) según métodos en si conocidos por reacción con etanolamina en las etanolamidas correspondientes. Alcoholes y aldehidos de fórmula 6 ( $W = \text{CH}_2\text{OH}$  ó bien  $\text{CHO}$ ) pueden ser oxidados según métodos conocidos, por ejemplo, con  $\text{CrO}_3$  ó  $\text{KMnO}_4$ , a los ácidos carboxílicos 1 ( $Z = \text{OH}$ ).

5.

En caso deseado, en un compuesto obtenido de fórmula 1 se puede transformar el resto Z por tratamiento con medios solvolizantes, termolizantes, formadores de éster o amidantes, en otro resto Z.

10.

Una solvólisis de un éster o amida de fórmula 1 ( $Z = \text{OR}^1$  ó  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) se puede efectuar según las condiciones arriba indicadas, preferentemente por hidrólisis en medio alcalino.

15.

Además, los ésteres obtenidos de fórmula 1 ( $Z = \text{OR}^1$ , especialmente  $Z = \text{O-terc.butilo}$ ) se pueden transformar por calentamiento seco a temperaturas entre  $50$  y  $350^\circ$  en los ácidos de fórmula 1 ( $Z = \text{OH}$ ) en que se basan.

20.

Las termólisis se puede realizar también en disolventes inertes, por ejemplo, en agua, DMF, sulfóxido dimetílico, ciclohexanol, etilenglicol ó benceno, preferentemente bajo adición de cantidades catalíticas de un ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

25.

Los ésteres de fórmula 1 ( $Z = \text{OR}^1$ ) se pueden obtener según métodos descritos en la literatura haciendo reaccionar, por ejemplo, un ácido de fórmula 1 ( $Z = \text{OH}$ ) con el correspondiente alcohol de fórmula  $\text{R}^1\text{OH}$ , preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{HI}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , ácido trifluoracético, ácido bencenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, ó de un intercambiador de iones en presencia o bajo ausencia de un di-

30.

- solvente inerte, tal como, por ejemplo, benceno, tolueno ó 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 ligadores de agua, por ejemplo, de sales de metal pesado anhidro (tales como  $\text{CuSO}_4$  ó  $\text{ZnCl}_2$ ) o de tamices moleculares. El agua de reacción se puede retirar también azeotrópicamente, agregándose ventajosamente hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno) ó hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloroformo ó 1,2-dicloroetano). Bajo condiciones benignas se desarrolla la esterificación cuando el agua de reacción se liga químicamente mediante adición de cantidades preferentemente equimolares de carbodiimidas (por ejemplo, N,N'-dici-clohexilcarbodiimida), pudiéndose emplear disolventes inertes tales como éter, dioxano, benceno ó 1,2-dimetoxietano y agregar bases tal como piridina. Los ésteres de metilo (ó bien de etilo) se pueden obtener también por reacción de ácido libres, según métodos descritos en la literatura, con diazometano (o bien diazoetano) en un disolvente inerte tal como éter, benceno ó metanol. Los ésteres de fórmula  $\underline{1}$  ( $Z = \text{OR}^1$ ) se pueden obtener también por adición de ácidos carboxílicos  $\underline{1}$  ( $Z = \text{OH}$ ) a olefinas (por ejemplo, isobutileno). Esta adición se logra según métodos descritos en la literatura preferentemente en presencia de catalizadores (por ejemplo,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 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, dioxano, benceno, tolueno o xileno.
- Además, los ésteres de fórmula  $\underline{1}$  ( $Z =$
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

OR<sup>1</sup>) se pueden obtener por reacción de sales metálicas de los ácidos 1 (Z = OH) preferentemente de las sales de metal alcalino, de plomo o de plata, con haluros alquílicos que corresponden al alcohol correspondiente, por ejemplo, aquellos de fórmula R<sup>1</sup>Hal, en caso dado en un disolvente inerte, por ejemplo, éter, benceno ó éter de petróleo, o con alquiloclorosulfitos, por ejemplo, aquellos de fórmula R<sup>1</sup>OSOCl y termolisis de los productos de adición obtenidos.

Además, los ácidos o bien ésteres de fórmula 1 obtenidos (Z = OH ó OR<sup>1</sup>) se pueden transformar por tratamiento con agentes amidizantes en las correspondientes etanolamidas (fórmula 1, Z = NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH). Como agente amidizante entra en consideración, en primer lugar, la misma etanolamina. La amidación se efectúa según métodos conocidos.

Se trabaja en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte adicional. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como benceno, tolueno ó xileno, los hidrocarburos halogenados, tales como cloruro metilénico, cloroformo o 1,2-dicloroetano, los éteres, tales como dietiléter, THF ó dioxano, las amidas, tales como DMF, dimetilacetamida o HMPT. También es posible emplear como disolvente un exceso de etanolamina. Puede ser conveniente la presencia de un catalizador o de un medio deshidratante. Las temperaturas de la amidación se encuentran convenientemente entre unos -20° y 200°. Si se parte de los ácidos libres 1 (Z = OH) entonces es conveniente efectuar la amidación en dos etapas transformando el ácido primeramente en un haluro de ácido, por ejemplo, con cloruro tionílico, en el cloruro, y reaccionar éste entonces con etanolamina.

Los compuestos 1 se pueden presentar en

forma ópticamente inactiva ó, en el caso de contener un centro de asimetría, también en forma ópticamente activa. Los racematos de fórmula 1 se pueden separar en sus antípodas ópticos según métodos descritos en la literatura. Los ácidos carboxílicos de fórmula 1 (Z = OH) se pueden transformar, por ejemplo, con aminas ópticamente activas, tales como quinina, brucina ó estrionina en las sales diastereómeras que se pueden separar por cristalización y disociar hidrolíticamente.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

Un compuesto básico de fórmula 1 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. Así son adecuados los ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono ó polibásicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, pivalínico, dietilacético, malónico, succínico, pimelínico, fumárico, maléico, láctico, tartárico, málico, los ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, benzoico, salicílico, 2-fenilpropionico, cítrico, glucónico, ascórbico, nicotínico, isonicotínico, metanosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalínmono- y disulfónicos, tales como el ácido clorhídrico o bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico.

Por otra parte, los compuestos ácidos de fórmula 1 se pueden transformar por reacción con una base en una de sus sales de metal o bien amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amon-

nio, además, las sales amónicas sustituidas.

A la inversa, los compuestos de fórmula 1 se pueden liberar de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con bases fuertes o bien de sus sales de metal o amónicas mediante tratamiento con ácidos.

5.

Los compuestos de fórmula 1 y/o sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semi-líquidos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria.

10.

Como sustancias excipientes entran en consideración aquellas que son adecuadas para la aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes benéficos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato

15.

de magnesio, talco, vaselina, colestestina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuados las tabletas, gregas, cápsulas, jara-

20.

bes, zumos o supositorios, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar, en caso, dado esterilizados o contener adyuvantes, tales como agentes de lubricación, de conservación, de estabilización o de humectación, emulsionantes, sales para in-

25.

fluenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes.

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

30.

En lo anterior y a continuación las

temperaturas se indican en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: En caso necesario se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, éter ó cloroformo, se separa, se lava el extracto orgánico con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y el producto obtenido se purifica por destilación o cristalización.

5.

Ejemplo 1

10.

a) 2,3 g de sódio se disuelven en 100 cc de etanol absoluto, se agregan 20 g de 4-fenoximetilfenol y 18,1 g de 2-bromopropionato de etilo, se hierve durante 3 horas y se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionato de etilo.

15.

En forma análoga se obtiene de: 4-p-fluorfenoximetilfenol, 4-p-clorofenoximetilfenol, 4-p-bromofenoximetilfenol, 4-p-iodofenoximetilfenol, con 2-cloro-, 2-bromo- ó 2-iodopropionato de etilo: 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-propionato de etilo, 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-propionato de etilo, 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-propionato de etilo, 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-propionato de etilo.

20.

25.

En forma análoga se obtiene con 2-cloro-, 2-bromo- ó 2-iodoisobutirato de etilo: 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo, 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo p.f. 54 - 55°, 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo, 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo, 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo.

30.

b) 7 g de 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionato de etilo se hierven durante 2 horas con 7 g de KOH en 70 cc de etanol. Se evapora, se disuelve en agua, se lava

con éter, se acidifica, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico.

5. En forma análoga se obtiene por saponificación de los ésteres correspondientes: 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-propiónico, ácido 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-propiónico, ácido 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-propiónico, ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propiónico, p.f. 122-124°, ácido 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-2-metil-propiónico, p.f. 123 - 125°. ácido 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-2-metil propiónico, p.f. 151 - 153°, ácido 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-2-metil-propiónico, p.f. 170- 172°, ácido 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-2-metil-propiónico.

15. c) Se disuelven 5 g de ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico en 200 cc de ácido clorhídrico metanólico saturado, se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, se hierve durante 2 horas y se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionato de metilo.

20. En forma análoga se obtiene de los ácidos indicados bajo b) mediante reacción con HCl en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol ó bien sec.butanol, los correspondientes ésteres de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o bien sec. butilo, por ejemplo, el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionato de etilo, de n-propilo, de isopropilo, de n-butilo, de isobutilo o bien de sec. butilo.

25. d) Se disuelve 1 g de ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico en 20 cc de eter y se mezcla, gota a gota, con solución etérica de diazometano hasta que se manten

30.

ga el color amarillo. Después de evaporar se obtiene el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionato de metilo.

- En forma análoga se obtienen de los ácidos correspondientes con diazometano: 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-propionato de metilo, 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-propionato de metilo, 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-propionato de metilo, 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-propionato de metilo, 2-(4-p-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de metilo, 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de metilo, 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de metilo, 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de metilo, 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de metilo.

- e) Se disuelven 2,72 g de ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico en 12 cc de HMPT y a 10° se mezcla con 0,72 cc de cloruro tionílico. Después de agitar durante 2 horas a -5° se agregan 1,23 g de 1-metil-4-hidroxi-piperidina. Se agita durante la noche a 20°, se vierte sobre agua, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidilo).

- Análogamente se obtiene de los ácidos correspondientes: 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidilo), 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidilo), 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidilo), 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidilo), 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de (1-metil-4-piperidilo), 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de (1-metil-4-piperidilo), 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de (1-metil-4-piperidilo), fumarato, p.f. 134-

135°, 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de (1-metil-4-piperidilo), 2-(4-iodofenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de (1-metil-4-piperidilo).

- f) 2,72g de ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico se disuelven en 12 cc de HMPT. A -10° se agregan 0,77 cc de cloruro tiónilico y la mezcla se agita durante 2 horas a -5°. A continuación se agregan 2,5 cc de etanolamina y se agita durante la noche a 20°. Se vierte sobre hielo y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propion-2-hidroxietilamida.

- En forma análoga se obtiene de los ácidos correspondientes: 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-propion-2-hidroxietilamida, 2-(4-p-clorofenoximetilfenoxi)-propion-2-hidroxietilamida, 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-propion-2-hidroxietilamida, 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-propion-2-hidroxietilamida, 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propion-2-hidroxietilamida, 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-2-metil-propion-2-hidroxietilamida, p.f. 110 - 112°, 2-(4-p-bromofenoximetilfenoxi)-2-metil-propion-2-hidroxietilamida, 2-(4-p-iodofenoximetilfenoxi)-2-metil-propion-2-hidroxietilamida.

#### Ejemplo 2

- A una mezcla de 20 g de 4-fenoximetilfenol y 13,2 g de 2-hidroxi-isobutirato de etilo 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 elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo.

#### Ejemplo 3

- 20 g de 4-fenoximetilfenol se disuelven en 200 cc de acetona. Bajo agitación se agregan 4 g de

5. NaOH y después, bajo agitación y ebullición, gota a gota, 16,7 g de ácido 2-bromo-isobutírico (ó 12,25 g de ácido 2-cloro-isobutírico) 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 y el residuo se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propiónico.

Ejemplo 4

10. A una mezcla de 20 g de 4-fenoximetilfenol, 100 cc de acetona y 21 g de hidróxido potásico pulverizado se gotean a 40 - 50° 30 g de cloroformo. Se hierve durante 12 horas, se evapora, se mezcla con agua, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propiónico.

15. Ejemplo 5

20. Se disuelven 2,3 g de sodio en 250 cc de etanol absoluto, se agregan 9,4 g de fenol y 28,6 g de 2-(p-bromometilfenoxi)-propionato de etilo (obtenible por reacción de alcohol p-hidroxibencílico con 2-bromopropionato de etilo a 2-(p-hidroximetilfenoxi)-propionato de etilo y ulterior reacción con  $\text{SOBr}_2$ ), se hierve durante 3 horas y se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionato de etilo.

25. En forma análoga se obtiene de 2-p-bromometilfenoxi-isobutirato de etilo (obtenible por bromación de 2-p-metilfenoxiisobutirato de etilo con N-bromosuccinimida): 2-(4-fenoximetilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo así como con p-fluorfenol, p-clorofenol, p-bromofenol o bien p-iodofenol los demás ésteres mencionados en el ejemplo 1a).

30. Ejemplo 6

5. 1 g de 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionitrilo (obtenible de 4-fenoximetilfenol y 2-bromopropionitrilo) se hierve en 15 cc de etanol y 2 cc de agua con 2 g de KOH durante 40 horas. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico.

Ejemplo 7

10. 1 g de 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionitrilo se hierve con 6 cc de ácido acético y 6 cc de ácido clorhídrico concentrado durante 2 horas. Se evapora, el residuo se disuelve en lejía sódica diluida, se lava con éter, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico.

Ejemplo 8

15. Hidrocloruro de 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propion-iminoetiléter (obtenible de 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionitrilo y etanol/HCl en éter a 0°) se hierve con 25 cc de agua durante 1 hora. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propion-etiléter.

Ejemplo 9

20. 1 g de 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionamida (obtenible del nitrilo con ácido sulfúrico a 25°) y 2 g de KOH se hierven en 40 cc de etanol durante 3 horas. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico.

25. Ejemplo 10

30. Una mezcla de 1 g de 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propionamida, 2 cc de ácido clorhídrico concentrado y 2 cc de ácido acético se hierve durante 48 horas y después de agregar agua se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 2-(4-fenoximetilfenoxi)-propiónico.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen derivados de ácido fenoxipropiónico de fórmula general 1 :

Ejemplo A: Tabletass

5. Una mezcla compuesta de 300 kg de ácido 2-(4-p-fluorfenoximetilfenoxi)-2-metil-propiónico, 500 kg de lactosa, 160 kg de fécula de maiz, 20 kg de polvo de celulosa y 20 kg estearato de magnesio se prensa en la fórmula usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 300 mg de sustancia activa.

10.

Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se dotan de un recubrimiento en la forma usual compuesto de azúcar, fécula de maiz, talco y tragacanta.

15.

En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las sustancias activas de fórmula 1 ó bien de sus sales fisiológicamente compatibles.

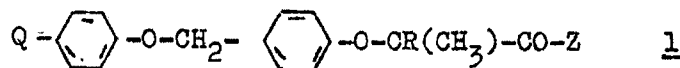
20.

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.

REIVINDICACIONES

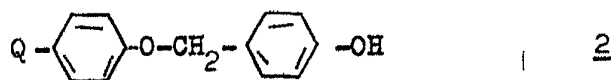
25.

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenoxipropiónico de fórmula general 1



en las que Q significa H, F, Cl, Br ó I, R significa H ó CH<sub>3</sub>, Z significa -OH, -OR<sup>1</sup> ó -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y R<sup>1</sup> significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó 1-metil-4-piperidilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases,

5. caracterizado porque un fenol de fórmula 2



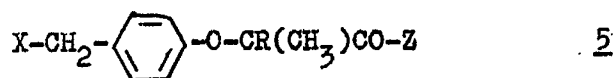
en la que Q tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3



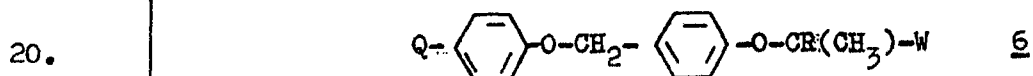
10. en la que X significa Hal ó un grupo OH libre o esterificado y Hal significa Cl, Br ó I, y R y Z tienen el significado ya indicado, ó con un haloformo y acetona en presencia de un agente de condensación, ó porque un fenol de fórmula 4



15. donde Q tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 5



donde X, R y Z tienen los significados indicados, ó porque en un compuesto de fórmula 6



donde W significa un grupo transformable en el resto -OC-Z y Q, R y Z tienen significados indicados, el resto W se transforma en el resto -OC-Z, y porque en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula 1 el resto Z se transforma mediante tratamiento con medios solvolizantes, termolizantes, for-

25.

5. madores de éster o amidizantes en otro resto Z y/o porque en caso dado, un compuesto de fórmula 1 obtenido, mediante tratamiento con ácidos o bases se transforma en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles o bien en sus sales metálicas o amónicas y/o un compuesto de fórmula 1 se libera de una de sus sales mediante tratamiento con una base o bien un ácido.

10. 2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenoxipropiónico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 JUN. 1976

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG.

L. GOMEZ ACENA Y COMPA  
F.º y Firmados L. GOMEZ ACENA

