



PATENTE DE INVENCION

88 - 23 62 416

Int. Cl.: C07C 160D // A61K

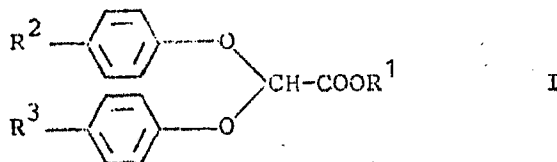
Memoria Descriptiva 452094.

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
ACIDO DIFENOXIACETICO

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

La invención se refiere a derivados de ácido
difenoxiacético de fórmula general I



POOR
QUALITY



donde R^1 significa H ó alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R^2 significa H ó Cl, R^3 significa piperidino, 4-piperidino-fenilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1- R^4 -1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolilo, 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 4-cromanilo, 4-tiocromanilo ó 4-clorofenoxi y R^4 significa H ó alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases (A continuación tienen R^1 a R^4 el significado indicado en la fórmula I siempre que expresamente no se indique otra cosa).

La invención tiene por cometido poner a disposición nuevas sustancias que se pueden emplear como medicamentos.

Se ha descubierto que las sustancias de fórmula I y sus sales, con buena compatibilidad tienen excelentes propiedades reductoras del nivel de colesterina, además también reductoras del nivel de triglicéridos, reductoras del nivel de ácido úrico e inductoras de las enzimas hepáticas.

La reducción del nivel de colesterina se puede determinar, por ejemplo, en el suero de ratas según el método de Levine et al. (Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28), la reducción del nivel de triglicéridos asimismo en el suero de ratas según el método de Noble y Campbell (Clin. Chem. 16 (1970), páginas 166 - 170). Expresión de la inducción de enzimas hepáticas son, por ejemplo, un aumento del peso del hígado después de varios días de aplicación de la sustancia en ratas así como un aumento de las actividades enzimáticas del Reticulum endoplasmático y otras estructuras celulares en el hígado de la rata.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisioló-



gicamente compatibles se pueden emplear por lo tanto como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

5 Objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula I así como sus sales fisiológicamente compatibles.

10 En los compuestos de fórmula I significa "alquilo" preferentemente metilo ó etilo, además también n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo ó terc.butilo.

En detalle, R^1 es preferentemente H, metilo ó etilo, R^2 es preferentemente Cl. R^3 es preferentemente 1,2,3,4-tetrahidroquinolino ó 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo. R^4 es preferentemente H ó metilo.

15 Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I en los cuales como mínimo uno de los restos R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

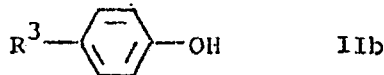
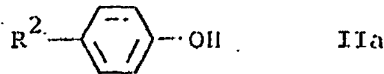
20 Algunos grupos preferentes de compuestos se pueden caracterizar por las fórmulas parciales Ia a Ik, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no definidos con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I; pero donde

- 25 en Ia R^1 significa H, metilo ó etilo;
en Ib R^2 significa Cl;
en Ic R^3 significa piperidino ó 4-piperidinofenilo;
en Id R^3 significa 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1- R^4 -1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo ó 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino;
30 en Ie R^3 significa 1,2,3,4-tetrahidroquinolino ó 1-metil-

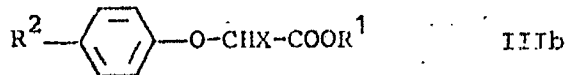
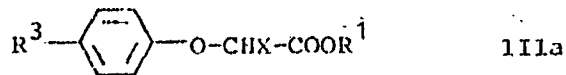


- 1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolilo;
- 5 en If R³ significa 4-cromanilo;
- en Ig R³ significa 4-tiocromanilo;
- en Ih R³ significa 4-clorofenoxi;
- en Ii R⁴ significa H ó metilo;
- en Ij R¹ significa H, metilo ó etilo y
R² significa Cl;
- en Ik R¹ significa H, metilo ó etilo,
R² significa Cl y
10 R³ significa 1,2,3,4-tetrahydroquinolino ó 1-metil-
1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolilo.

Objeto de la invención es, además, un procedi-
miento para la obtención de derivados del ácido difenoxiacé-
tico de fórmula general I, así como de sus sales fisiologi-
camente compatibles con ácidos ó bases, que se caracteriza
15 porque un fenol de fórmula IIa ó bien IIb

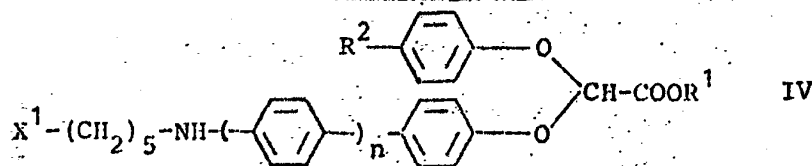


o un derivado funcional capaz de reacción de un compuesto
20 de estos se hace reaccionar con un compuesto de fórmulas
IIIa o bien IIIb

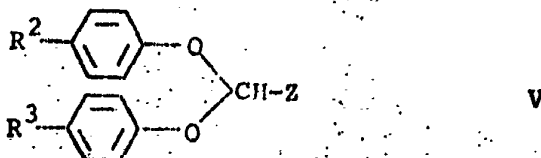




donde X significa OH, OH esterificado, Cl, Br ó I, ó porque un compuesto de fórmula IV



donde X¹ significa Cl, Br, I, NH₂, OH ó un grupo OH esterificado o eterado y n representa 0 ó 1, se trata con compuestos ciclizantes, ó porque un compuesto de fórmula V



donde Z significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, pero que sin embargo es distinto a COOR¹, se trata con un agente solvolizante, y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I el resto R¹ se transforma por tratamiento con agentes esterificantes, reesterificantes o solvolizantes en otro resto R¹ y/o un compuesto obtenido de fórmula I mediante tratamiento con un ácido o bien una base se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o un compuesto de fórmula I se libera de una de sus sales mediante tratamiento con una base o bien un ácido.

En las fórmulas anteriores significan X y X¹ preferentemente Cl ó Br; estos restos pueden significar además de OH libre e I, sin embargo también, por ejemplo, alquilsulfoniloxi, especialmente con 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, metansulfoniloxi), arilsulfoniloxi, especialmente con 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi) ó sciloxi, especialmente con 1 - 7 átomos de carbono (por ejem-



plo, acetoxi ó benzoiloxi), X^1 significa, además, también NH_2 ó, por ejemplo, un grupo OH eterado, especialmente con 1 - 7 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, benciloxi).

5 Los derivados de ácido difenoxiacético de fórmula I se pueden obtener según métodos en si conocidos descritos en la literatura, preferentemente por reacción del fenol de fórmula IIa ó bien IIb con los compuestos de fórmula IIIa o bien IIIb. Los fenoles IIa son conocidos, los fenoles IIb son parcialmente conocidos. Siempre que sean nuevos se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, por disociación de sus éteres de metilo (correspondientes a IIb, pero OCH_3 en lugar de OH) con HBr. También los compuestos 10 IIIa o bien IIIb son en su mayor parte conocidos; se obtienen según métodos en si conocidos. El fenol IIa ó bien IIb se puede transformar en una sal antes de la reacción, especialmente en una sal metálica, por ejemplo, una sal de metal alcalino, preferentemente una sal de Li, Na ó K. 15 Para la formación de la sal se puede hacer reaccionar el fenol con un reactivo formador de sal metálica, por ejemplo, un metal alcalino, tal como Na, un anhídrido o amida de metal alcalino, tal como LiH, NaH, $NaNH_2$ ó KNH_2 , un alcoholato de metal alcalino inferior, tal como metilato, etilato ó terc.butilato de litio, sodio o potasio, un compuesto organometálico tal como butillitio, fenillitio ó fenilsodio, 20 un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de litio, sodio, potasio ó calcio. La obtención del fenolato se realiza convenientemente en presencia de un disolvente, por ejemplo, de un hidrocarburo, tal como hexano, benceno, tolueno o xileno, de un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofu-

25
30



5 rano (THF), dioxano ó dietilenglicoldimetiléter, de una amida, tal como dimetilformamida (DMF) ó hexametilfosforotriamida (HMPT), de un alcohol tal como metanol ó etanol, de una cetona, tal como acetona o butanona o también de una mezcla
10 de disolventes. El fenol IIa ó bien IIb ó bien una sal del mismo se hace reaccionar con el compuesto IIIa ó bien IIIb preferentemente en presencia de un diluyente, por ejemplo, del disolvente que se ha empleado para la obtención de la sal, que sin embargo se puede sustituir por otro disolvente o diluir con uno de estos.

15 La reacción se efectua por regla general a temperaturas entre -20 y 150° , preferentemente entre 20 y 120° , con especial conveniencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede realizar bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno. El fenolato se puede formar también in situ; en este caso se puede hacer reaccionar el fenol y el compuesto IIIa o bien IIIb entre si en presencia del reactivo formador de la sal.

20 Un método especialmente preferente consiste en hervir los compuestos IIa ó bien IIb y IIIa ó bien IIIb ($X = Cl$ ó Br , $R^1 = CH_3$ ó C_2H_5) junto con una solución de alcoholato sódico alcohólica (por ejemplo, etanólica) durante 2 a 8 horas.

25 También es posible hacer reaccionar un fenol libre IIa ó bien IIb con un derivado de ácido hidroxilo IIIa ó bien IIIb ($X = OH$), preferentemente en presencia de un agente de condensación. Como agente de condensación son adecuados, por ejemplo, los catalizadores de deshidrogenación ácidos, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico o ácido fosfórico, además, cloruro p-toluenosulfoni-

30

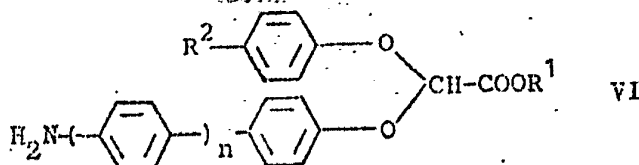


lico, ácido arsénico, ácido bórico, NaHSO₄ ó KHSO₄, además, diarilcarbonatos (por ejemplo, carbonato difenílico) dialquilcarbonatos (por ejemplo, carbonato dimetílico ó dietílico) ó carbodiimidias (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida).

5 Cuando un ácido sirve como agente de condensación se efectúa la reacción convenientemente en un exceso de este ácido sin la adición de un ulterior disolvente a temperaturas entre unos 0 y unos 100°, preferentemente entre 50 y 60°. También se pueden agregar diluyentes, por ejemplo, benceno, tolueno
10 o dioxano. Con un éster de ácido carbónico se trabaja ventajosamente a temperatura más elevada, convenientemente entre unos 100 y unos 210°, especialmente entre 180 y 200°, pudiéndose agregar en caso deseado un catalizador de re-esterificación, tal como carbonato sódico o potásico ó metilato sódico.

15 Los compuestos de fórmula IV se pueden ciclizar según métodos descritos en la literatura a los compuestos de fórmula I, por ejemplo, por calentamiento en presencia o bajo 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 X¹-(CH₂)₅-X¹ (donde X¹ tiene el significado arriba indicado, los dos grupos X¹ pueden sin embargo ser iguales o diferentes y juntos significar también O ó NH; preferentemente 1,5-
25 dibromopentano, pero también, por ejemplo, 1,5-dicloro- ó 1,5-diiodopentano, piperidina, 1,5-pentandiol y sus ésteres reactivos, por ejemplo, su bis-p-toluenosulfonato) con un compuesto de fórmula VI



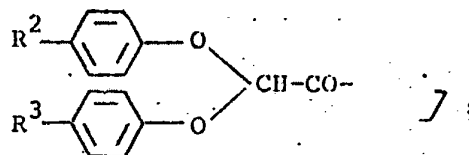


Para la ciclización de IV son adecuados como disolventes, por ejemplo, agua, alcoholes alifáticos inferiores (tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butenol), glicoles (tal como etilenglicol), éteres (tales como dietil-
5 ó diisopropiléter, THF, dioxano), hidrocarburos alifáticos (tales como éter de petróleo, hexano) ó aromáticos (tales como benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (tales como cloroformo, clorobenceno), nitrilos (tal como acetonitrilo), amidas (tales como DMF, dimetilacetamida,
10 HMPT), sulfóxidos (tal como sulfóxido dimetílico) ó mezclas de estos disolventes. Por regla general se cicliza a temperaturas entre 0 y 300^o, preferentemente entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado que, mediante aumento de la presión (hasta 200 atmós-
15 feras) puede ser aumentada si se desea. La selección del catalizador depende de la clase del compuesto HX^1 a disociar. En el caso de X^1 = halógeno tienen preferencia los catalizadores básicos, por ejemplo, las bases inorgánicas (hidróxidos, carbonatos o alcoholatos de metal alcalino ó alcalino-
20 tárreo, tales como NaOH, KOH, LiOH, Ba(OH)₂, Ca(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃, NaOCH₃, KOCH₃, NaOC₂H₅, K-terc.butilato) ú orgánicas (por ejemplo, aminas terciarias, tales como trietilamina, piridina, picolinas, quinolina). Cuando X^1 = OH, alcoxi, aciloxi, alquil- ó arilsulfoniloxi se recomiendan
25 por el contrario catalizadores ácidos, por ejemplo, ácidos inorgánicos (tales como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico) y/o ácidos orgánicos (tales como ácido fórmico, acético, propiónico ó p-toluenosulfónico) que empleados en exceso pueden servir simultáneamente como disolventes; por regla general se necesitan
30



para la ciclización de estas sustancias unas condiciones más fuertes. Los compuestos de fórmula IV ($X^1 = NH_2$) disocian al calentar, por ejemplo, al fundir, amoniaco formándose así los compuestos deseados de fórmula I. Un modo de trabajo preferente es no aislar los compuestos de fórmula IV sino obtenerlos in statu nascendi en presencia o bajo ausencia de un disolvente adicional (por ejemplo, de VI) y ciclizarlos directamente a los compuestos de fórmula I.

Los derivados de ácido difenoxiacéticos I se obtienen, además, por sálvolisis (preferentemente hidrólisis) de otros derivados de ácido difenoxiacético de fórmula V. En estos significa Z especialmente uno de los siguientes restos (donde los grupos R' y R'' a disociar pueden ser restos de clase arbitraria y, por ejemplo, en cada caso significar alquilo, preferentemente con 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo ser iguales o diferentes y juntos significar, por ejemplo, también tetrametileno ó pentametileno, en caso dado interrumpido por O): $CHal_3$; $COOR'''$ (donde R''' significa un resto distinto a R¹, especialmente alquilo con 5 a 12 átomos de carbono ó un resto alquilo arbitrariamente sustituido); $C(OR')_3$; $COOacilo$ /donde acilo significa el resto de un ácido carboxílico con hasta 25 átomos de carbono, preferentemente un resto acilo correspondiente al ácido difenoxiacético (I) de fórmula



CN; $CONH_2$; $CONHR'$; $CONR'R''$; $CONHOH$; $C(OH)=NOH$; $CONHNH_2$; CON_3 ; $C(OR')=NH$; $C(NH_2)=NNH_2$; $C(NHNH_2)=NH$; $CSOH$; $COSH$;



CSOR'; CSNH₂; CSNHR' ó CSNR'R". Con preferencia Z significa un grupo nitrilo o amida de ácido. Los compuestos V se obtienen, por ejemplo, por reacción de los fenoles IIa ó IIb con compuestos correspondientes a la fórmula IIIa ó bien IIIb (pero Z en lugar de COOR¹) según los métodos arriba indicados.

Una hidrólisis de los compuestos de fórmula V se puede efectuar en medio ácido o alcalino a temperaturas entre unos -20° y 300°, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente seleccionado. Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico ó bromhídrico; como catalizadores básicos se emplean convenientemente hidróxido sódico, potásico ó cálcico, carbonato sódico o potásico. Como disolvente se selecciona preferentemente agua, alcoholes inferiores, tales como metanol ó etanol, éteres, tales como THF ó dioxano, amidas, tal como DMF, nitrilos, tal como acetonitrilo, sulfonas, tal como tetrametilensulfona ó las mezclas de estos disolventes, especialmente las mezclas que contienen agua. La hidrólisis preferente de los nitrilos (V, Z = CN) o de amidás de ácido (V, Z = CONH₂, CONHR' ó CONR'R") se efectua convenientemente en medio ácido (por ejemplo, con ácido acético/ácido clorhídrico) ó alcalino (por ejemplo, con alcali alcohólico).

Con ayuda de métodos solvolíticos se logra también la obtención de los ésteres de fórmula I (R¹ = alquilo con 1 - 4 átomos de carbono). Por ejemplo, los nitrilos V (Z = CN) se pueden transformar por reacción con ácido clorhídrico alcohólico en los correspondientes hidrocloruros de iminoalquiléter y estos, por hidrólisis parcial, en los



correspondientes ésteres de alquilo.

En caso desado, en un compuesto obtenido de fórmula I se puede transformar según métodos descritos en la literatura, el resto R^1 por esterificación, reesterificación o solvólisis en otro resto R^1 .

Por ejemplo, es posible esterificar un ácido obtenido de fórmula I ($R^1 = H$) con un alcohol que posea 1 - 4 átomos de carbono, convenientemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoracético, ácido bencenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico ó de un intercambiador de iones ácido, en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno ó xileno, a temperaturas entre 0° y preferentemente la temperatura de ebullición. El alcohol se emplea preferentemente en exceso. Los ésteres se pueden obtener también por adición de los ácidos carboxílicos I ($R^1 = H$) a olefinas (por ejemplo, isobutileno) ó por reacción de los ácidos carboxílicos con diazoalcanos, por ejemplo, diazometano. Además, los ésteres se pueden obtener por reacción de las sales metálicas de los ácidos I ($R^1 = H$), preferentemente las sales de metal alcalino, de plomo o de plata, con haluros alquílicos o con clorosulfitos alcalinos, descomponiéndose a continuación termicamente los productos de adición obtenidos. La esterificación se puede realizar también en varias etapas. Por ejemplo, primeramente se puede obtener del ácido I ($R^1 = H$) el haluro de ácido correspondiente, por ejemplo, el cloruro de ácido y hacer reaccionar este con el alcohol, en caso dado en presencia de un catalizador ácido ó básico.

Además, los ésteres de fórmula I ($R^1 =$ alquilo



5 con 1 - 4 átomos de carbono) se pueden obtener por re-esteri-
ficación, especialmente por re-esterificación con otros éste-
res con un exceso del alcohol correspondiente o por reacción
de los ácidos carboxílicos I ($R^1 = H$) con otros ésteres arbi-
trarios del alcohol correspondiente (preferentemente alcanoa-
tos, donde el resto alcanilo contiene hasta 4 átomos de car-
bono) especialmente en presencia de catalizadores básicos ó
ácidos, por ejemplo, etilato sódico o ácido sulfúrico, y a
10 temperaturas entre 0° y, preferentemente, temperatura de
ebullición.

Además, es posible transformar en un compuesto
obtenido de fórmula I el resto R^1 mediante tratamiento con
medios solvolíticos en otro resto R^1 , especialmente saponi-
ficar un éster obtenido al ácido I correspondiente ($R^1 = H$).
15 La solvólisis o bien la saponificación se puede realizar se-
gún uno de los métodos arriba indicados para la solvólisis
de los compuestos de fórmula V. Preferentemente se saponifi-
can los ésteres mediante tratamiento con soluciones de al-
cali alcohólicas, por ejemplo, hidróxido potásico etanólico,
20 a temperaturas entre unos 20 y 120° , preferentemente bajo
el calor de ebullición.

Un compuesto básico de fórmula I se puede trans-
formar con un ácido en la sal de adición de ácido correspon-
diente. Para esta reacción entran en consideración aquellos
25 ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles.
Así son adecuados los ácidos orgánicos e inorgánicos, por
ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos,
alícíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono-
o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, áci-
do propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido
30



malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, 5 ácido glucóico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalinmono- y -disulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ó ácidos fosfóricos, tal como ácido 10 ortofosfórico.

Por otra parte, los ácidos 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 15 las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además, las sales amónicas sustituidas, tales como las sales de dimetil-, dietil- y diisopropilamonium, monoetanol-, dietanol- y trietanolamonium, ciclohexilamonium, dicitclohexilamonium y dibenciletilendiamonium. 20

A la inversa, los compuestos de fórmula I 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.

Los compuestos de fórmula I contienen un centro de asimetría y 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 ópticas, por ejemplo, por reacción con bases ópticamente activas ó ácidos. Además, es posible obtener compuestos ópti- 25 30



camente activos según los métodos descritos empleando productos de partida que ya son ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula I y/o en caso dado sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o 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, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, especialmente las soluciones oleaginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos ó sapositorios, para la aplicación topical los unguentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar, en caso dado, esterilizados o contener adyuvantes, tales como agentes de lubricación, conservación, estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales fisiologicamente compatibles se aplican por regla general en analogía al conocido compuesto Clofibrato, preferentemente en dosificaciones entre 10 y 100, especialmente 20 y 500 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 0,5 y 20 mg/kg de peso corpo-



ral. Se da preferencia a la aplicación oral.

En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados. En los ejemplos siguientes significa "elaboración usual": se enfría, se evapora, se agrega agua, se extrae con éter, la solución etérea 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.

10 Ejemplo 1

a)

2,3 g de sodio se disuelven en 200 cc de etanol absoluto.

15 Bajo agitación se mezcla con 25,3 g de 4-(4-piperidinofenil)-fenol y a continuación con 29,4 g de α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de etilo y la mezcla se hierve durante 5 horas. Se enfría, se separa por succión, se lava con agua y se obtiene el (4-clorofenoxi)-[4-(4-piperidinofenil)-fenoxi]-acetato de etilo, p.f. 107 - 108° (en acetato de etilo/hexano).

20 En forma análoga se obtiene de 4-piperidinofenol, 4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenol, 4-(1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolil)-fenol, 4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolil)-fenol, 4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenol, 4-(4-cromanil)-fenol, 4-(4-tiocromanil)-fenol o bien 4-(4-clorofenoxi)-fenol:

25 (4-clorofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo,
(4-clorofenoxi)-[4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi]-acetato de etilo,
(4-clorofenoxi)-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolil)-fenoxi]-



acetato de etilo,

(4-clorofenoxi)-/4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-
fenoxi/acetato de etilo, aceite; n_D^{20} 1,5700;

5 (4-clorofenoxi)-/4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-feno-
xi/acetato de etilo, p.f. 122 - 123°;

(4-clorofenoxi)-/4-(4-cromanil)-fenoxi/acetato de etilo,
aceite; n_D^{20} 1,5808;

10 (4-clorofenoxi)-/4-(4-tiocromanil)-fenoxi/acetato de etilo,
(4-clorofenoxi)-/4-(4-clorofenoxi)-fenoxi/acetato de etilo,
aceite, n_D^{20} 1,5796.

b)

15 4,64 g de (4-clorofenoxi)-/4-(4-piperidinofenil)-fenoxi/ace-
tato de etilo se hierven con 1 g de KOH en 25 cc de etanol
durante 2 1/2 horas. Se evapora, se mezcla con agua, se lava
con éter y se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 5.
El ácido (4-clorofenoxi)-/4-(4-piperidinofenil)-fenoxi/acé-
tico se separa por succión.

En forma análoga se obtiene por saponificación
de los correspondientes ésteres de etilo:

20 Acido (4-clorofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acético, sal diiso-
propilamínica, p.f. 148 - 150°;

ácido (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-feno-
xi/acético, sal diisopropilamínica, p.f. 129 - 132°;

25 ácido (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-
fenoxi/acético;

ácido (4-clorofenoxi)-/4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-qui-
nolil)-fenoxi/acético, sal diisopropilamínica, p.f. 152 -
155°;

ácido (4-clorofenoxi)-/4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-



fenoxi/7-acético,
ácido (4-clorofenoxi)-/4-(4-cromanil)-fenoxi/7-acético,
ácido (4-clorofenoxi)-/4-(4-tiocromanil)-fenoxi/7-acético,
ácido (4-clorofenoxi)-/4-(4-clorofenoxi)-fenoxi/7-acético,
5 p.f. 122 - 123°; sal clorohexilamínica, p.f. 130°

Ejemplo 2

a)

17,7 g de 4-piperidinofenol se agregan a una suspensión de
2,4 g de NaH en 200 cc de dimetilacetamida. Se agita duran-
10 te una hora a 20°, se calienta a 100°, se agregan 25,9 g de
 α -bromo- α -fenoxiacetato de etilo, se calienta durante
16 horas a 160°, se elabora en la forma usual y se obtiene
el fenoxi-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo.

En forma análoga se obtiene con los fenoles co-
15 rrespondientes:

- Fenoxi-/4-(4-piperidinofenil)-fenoxi/7-acetato de etilo,
- fenoxi-/4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi/7-acetato de
etilo,
- fenoxi-/4-(1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolil)-fenoxi/7-acetato de
20 etilo,
- fenoxi-/4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolil)-fenoxi/7-
acetato de etilo,
- fenoxi-/4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi/7-aceta-
to de etilo,
- 25 fenoxi-/4-(4-cromanil)-fenoxi/7-acetato de etilo,
- fenoxi-/4-(4-tiocromanil)-fenoxi/7-acetato de etilo,
- fenoxi-/4-(4-clorofenoxi)-fenoxi/7-acetato de etilo.



b)

3,55 g de fenoxi-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo se
hiervan con 1 g de NaOH en 40 cc de metanol durante 4 horas.
Se evapora, se mezcla con agua, se lava con éter, se agrega
5 ácido clorhídrico hasta un pH de 5 y se obtiene el ácido fe-
noxi-(4-piperidinofenoxi)-acético.

En forma análoga se obtiene por saponificación
del correspondiente éster de etilo:

Acido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(4-piperidinofenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -acético,
10 ácido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -acéti-
co,
ácido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -acé-
tico,
ácido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fe-
15 noci $\sqrt{7}$ -acético,
ácido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -
acético,
ácido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(4-cromanil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -acético,
ácido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(4-tiocromanil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -acético,
20 ácido fenoxi- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -acético.

Ejemplo 3

Una mezcla de 1,29 g de 4-clorofenol y 0,23 g
de sodio se hierve durante 3 horas en 60 cc de xileno. Se de-
ja enfriar a 20°, se agregan 3,9 g de 9 α -bromo- α - $\sqrt{4}$ -(1,2,3,
25 4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -acetato de etilo en 30 cc de
xileno, la suspensión se agita durante 6 horas bajo el 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 la-



va con solución de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl , se seca sobre MgSO_4 y se evapora. Se obtiene el (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-fenoxi/acetato de etilo.

5 En forma análoga se obtiene de los fenoles mencionados en el ejemplo 1, por reacción con
 α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de metilo,
 α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de n-propilo,
 α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de isopropilo,
 α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de n-butilo,
10 α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de isobutilo,
 α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de sec.butilo,
 α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de terc.butilo
los correspondientes ésteres de los ácidos mencionados en el ejemplo 1 b), por ejemplo, (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi/acetato de metilo, de n-propilo,
15 de isopropilo, de n-butilo, de isobutilo, de sec.butilo, de terc.butilo.

Ejemplo 4

20 Una solución de 23,9 g de α -cloro- α -(4-clorofenoxi)-acetato de etilo en 60 cc de acetona se agrega lentamente a una mezcla agitada de 23,9 g de 4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenol, 6,9 g de K_2CO_3 y 80 cc de acetona. Se hierve durante 12 horas bajo agitación, se filtra, se elabora en la forma usual y se obtiene el (4-clorofenoxi)-
25 /4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi/acetato de etilo, p.f. 122 - 123°.

Ejemplo 5

A una mezcla de 22 g de 4-(4-clorofenoxi)-fenol.



5 y 23 g de 4-clorofenoxi-glicolato de etilo (obtenible por hidrólisis selectiva de 4-clorofenoxi-bromacetato de etilo con 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 diluido hasta un pH de 8 y la fase acuosa se extrae con éter. Se seca, se evapora y se obtiene el (4-clorofenoxi)-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-acetato de etilo, aceite, n_D^{20} 1,5796.

Ejemplo 6

10

a)

17,7 g de 4-piperidino-fenol se disuelven en 100 cc de acetona. Bajo agitación se agregan 4 g de NaOH y después, bajo agitación e hirviendo, gota a gota, 26,5 g de ácido α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acético 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 se acidifica con HCl hasta un pH de 5. El ácido (4-clorofenoxi)-(4-piperidino-fenoxi)-acético precipitado se transforma en la sal diisopropilamínica (p.f. 148 - 150°).

20

Análogo se obtienen de los fenoles mencionados en el ejemplo 1a) los ácidos indicados en los ejemplos 1 b) o bien 2 b).

b)

25

1 g de ácido (4-clorofenoxi)-(4-piperidino-fenoxi)-acético se disuelve en 20 cc de éter y gota a gota se mezcla con solución de diazometano etérica hasta que se mantenga el teñido amarillo. Después de evaporar se obtiene el (4-clorofenoxi)-(4-piperidino-fenoxi)-acetato de metilo.



En forma análoga se obtienen de los demás ácidos indicados en el ejemplo 1 b) ó bién 2 b) los ésteres de metilo correspondientes.

b)

5 Se disuelven 5 g de ácido (4-clorofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acético en 200 cc de ácido clorhídrico etanólico saturado, se deja repóser 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 a un pH de 8 con
10 NaOH 1-n y se extrae con acetato de etilo. Se seca, se evapora y se obtiene el (4-clorofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo.

En forma análoga se obtienen de los ácidos indicados en los ejemplos 1 b) o bién 2 b) con ácido clorhídrico etanólico los correspondientes ésteres de etilo mencionados
15 en el ejemplo 1 a) ó bien 2 a). Empleando en lugar de etanol otros alcoholes se obtienen los correspondientes ésteres, por ejemplo, con n-butanol el (4-clorofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acetato de n-butilo.

20 Ejemplo 7

2,3 g de 1,5-dibromopentano, 3,2 g de (4-clorofenoxi)-(4-aminofenoxi)-acetato de etilo [obtenible por reacción de Na-4-nitrofenolato con α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetato de etilo a (4-clorofenoxi)-(4-nitrofenoxi)-acetato
25 de etilo y ulterior hidrogenación] y 1,4 g de K_2CO_3 se hierven durante 12 horas en 40 cc de n-butanol. Intermediariamente se forma el (4-clorofenoxi)-4-(5-bromopentilamino)-fenoxi]-acetato de etilo. Después de la elaboración usual se ob-



tiene el (4-clorofenoxi)-(4-piperidinofenoxi)-acetato de etilo.

En forma análoga se obtiene de (4-clorofenoxi)-
/4-(p-5-bromopentilaminofenil)-fenoxi/ acetato de etilo el
5 (4-clorofenoxi)-/4-(4-piperidinofenil)-fenoxi/ acetato de
etilo, p.f. 107 - 108°.

Ejemplo 8

2 g de (4-clorofenoxi)-/4-(4-clorofenoxi)-fenoxi/
10 acetonitrilo [obtenible de 4-(4-clorofenoxi)-fenol y α -bromo- α -4-clorofenoxiacetonitrilo] se hierven con 2 g de KOH
en 20 cc de etanol y 2 cc de agua durante 40 horas. Se evapo
ra, se mezcla con agua, se extrae con éter, se agrega ácido
clorhídrico hasta un pH de 5 y se obtiene el ácido (4-cloro-
fenoxi)-/4-(4-clorofenoxi)-fenoxi/ acético.

15 Análogo se obtienen por hidrólisis alcalina de
los nitrilos correspondientes los ácidos carboxílicos indi-
cados en el ejemplo 1 b) o bien 2 b).

Ejemplo 9

20 1 g de (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahidro-
quinolino)-fenoxi/ acetoneitrilo se hierven con 6 cc de ácido
acético y 6 cc de ácido clorhídrico concentrado durante 2 ho-
ras 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 (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-te-
25 trahidroquinolino)-fenoxi/ acético, sal diisopropilamínica,
p.f. 129 - 132°.

En forma análoga se obtienen por hidrólisis áci-
da de los nitrilos correspondientes los ácidos carboxílicos



mencionados en el ejemplo 1 b) o bien 2 b).

Ejemplo 10

5 3 g de (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi/acetamida [obtenible de 4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenol y α -bromo- α -(4-clorofenoxi)-acetamida] y 5 g de KOH se hierven 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 (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi/-acético, sal diisopropilamínica, p.f. 129 - 132°.

10 En forma análoga se obtienen por hidrólisis alcalina de las amidas correspondientes los ácidos carboxílicos mencionados en el ejemplo 1 b) ó bien 2 b).

15 Ejemplo 11

20 10 g de cloruro (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi/-acetílico (obtenible del ácido y SOCl_2) se calientan con 100 cc de n-propanol absoluto durante 3 horas a 95°. Se evapora, se mezcla el residuo con lejía sódica diluida y la solución acuosa se extrae con éter. La solución etérica se lava dos veces con NaOH diluido y dos veces con agua. Se seca, se evapora el éter y se obtiene el (4-clorofenoxi)-/4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-fenoxi/-acetato de n-propilo.

25 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen sustancias activas de fórmula general I ó bien sus sales fisiológicamente compatibles:



Ejemplo A: Tabletetas

5 Una mezcla de 10 kg de sal diisopropilamínica del ácido (4-clorofenoxi)-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quino-
lil)-fenoxi-7-acético, 40 kg de lactosa, 12 kg de fécula de
trigo, 2 kg de talco y 1 kg de estearato de magnesio se pren-
sa en la forma usual a tabletetas de manera que cada tableta
contenga 100 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

10 Análogo al ejemplo A se prensan nucleos de gra-
geas que a continuación se dotan de un revestimiento, en la
forma usual, de azúcar, fécula de maiz, talco y traganta.

15 En forma similar se obtienen tabletetas y grageas
que contienen una o varias de las demás sustancias activas
de fórmula I ó bien de sus sales fisiológicamente compati-
bles.

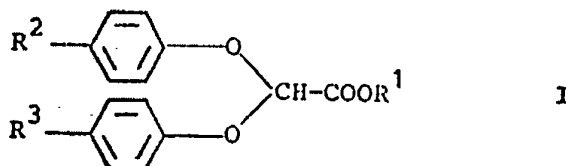
N O T A

20 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anterioremente indi-
cadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace cons-
tar que el invento corresponde a una solicitud de patente pre-
sentada en la República Federal Alemana con fecha 15 de di-
25 ciembre de 1973, nº P 23 62 416, 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: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS

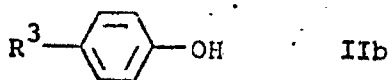
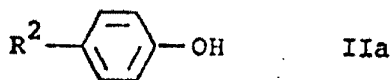


DE ACIDO DIFENOXIACETICO, caracterizándose por lo siguiente:

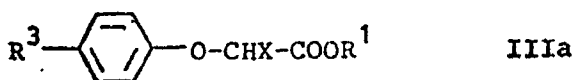
1. Procedimiento para la obtención de derivados de ácido difenoxiacético de fórmula general I

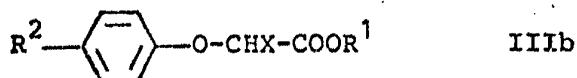


5 donde R¹ significa H ó alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R² significa H ó Cl, R³ significa piperidino, 4-piperidinofénilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1-R⁴-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolilo, 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 4-cromanilo, 4-tiocromanilo ó 4-clorofenoxi y R⁴ significa H ó alquilo
10 con 1 - 4 átomos de carbono, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases, caracterizado porque un fenol de fórmula general IIa ó bien IIb

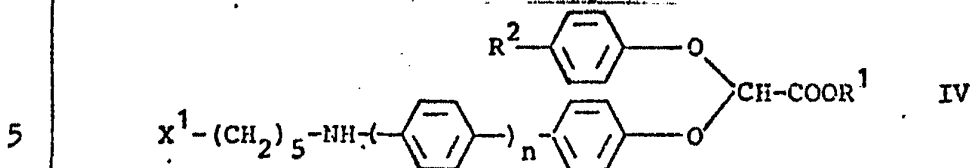


15 donde R² y R³ tienen el significado indicado en la fórmula I, ó un derivado funcional capaz de reacción de un compuesto de estos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IIIa ó bien IIIb

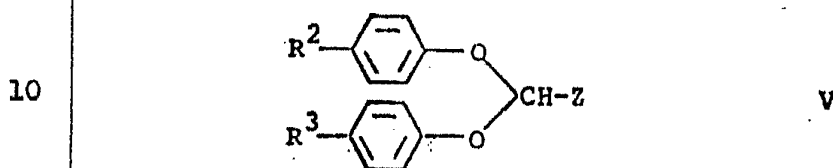




donde X significa OH, OH esterificado, Cl, Br ó I y R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I, ó porque un compuesto de fórmula general IV



donde X^1 significa Cl, Br, I, NH_2 , OH ó un grupo OH esterificado o eterado y n representa 0 ó 1 y R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la fórmula I, se trata con agentes ciclizantes, ó porque un compuesto de fórmula V



donde Z significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, pero que sin embargo es distinto a COOR^1 , y R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I, se trata con un agente solvolizante y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I el resto R^1 se transforma por tratamiento con agentes esterificantes, reesterificantes ó solvolizantes en otro resto R^1 y/o un compuesto obtenido de fórmula I, mediante tratamiento con un ácido o bien una base, se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o un compuesto de fórmula I se libera de una de sus sales mediante tratamiento con una base o bien un ácido.

15

20

2. Procedimiento para la obtención de derivados de



ácido difenoxiacético tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 13 DIC. 1974

I. GARCÍA ASTRO Y SOCIOS
S. A. Firmado: L. García Fernández

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG