



El grupo amido se encuentra en los compuestos de la fórmula I en posición 1 o en posición 2 del anillo naftaleno.

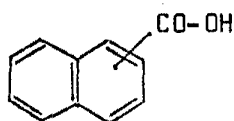
Los grupos alcohilo inferior  $R_1$  y  $R_2$  así como el grupo alcoxi inferior Z pueden ser de cadena recta o ramificada y contienen preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento así como sus sales farmacológicamente compatibles muestran en el ensayo con animales una intensa disminución de los lípidos en el suero y del nivel de colessterina, sin que al mismo tiempo aparezcan efectos secundarios indeseables. Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento y sus sales son, por lo tanto, medicamentos activos contra la aterosclerosis. Además, son valiosos productos intermedios para la preparación de antibióticos con estructura de  $\beta$ -lactama.

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

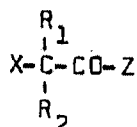


en la que n tiene los significados arriba mencionados, eventualmente después de introducción de grupos protectores usuales para el grupo amino o hidroxilo que en cada caso ha de ser protegido de modo intermedio, con un derivado de ácido naftoico III



(III)

y con un compuesto de la fórmula IV



(IV)

5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y Z tienen los significados arriba indicados y X representa un grupo reactivo o, en el caso en que  $R_1$  y  $R_2$  signifiquen grupos alcoholo inferiores, con una mezcla de una cetona alifática, cloroformo y un hidróxido de metal alcalino, eventualmente se transforma el sustituyente Z, de manera en sí conocida, a continuación de la condensación, y los compuestos I obtenidos se transforman en caso deseado en sales farmacológicamente inocuas.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo convenientemente en dos etapas. La condensación del compuesto de la fórmula general II con derivados de ácido naftoico por un lado y con compuestos de la fórmula general IV por otro lado se lleva a cabo preferiblemente bloqueando en primer término uno de los dos grupos reactivos del compuesto II con un grupo protector fácilmente separable, haciendo reaccionar el compuesto obtenido con un derivado de ácido naftoico III o con un compuesto de la fórmula general IV, separando de nuevo el grupo protector, y haciendo reaccionar a continuación este producto intermedio reactivo con el compuesto de la fórmula general IV todavía no empleado o con un derivado de ácido naftoico III.

15

20

Como derivados reactivos de ácido naftoico entran en consideración especialmente los halogenuros, anhídridos, los anhídridos mixtos de ácido naftoico y de ácido carbónico, o imidazolidas. Estos pueden hacerse reaccionar, por ejemplo, en las condiciones de la reacción de Schotten-Baumann, es decir con adición de una amina terciaria (tal como por ejemplo piridina, dimetilanilina o trietilamina) con el compuesto II, sirviendo como disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o un exceso de la amina terciaria. Además, se prefiere un previo bloqueo del grupo hidroxilo fenólico por esterificación, pero especialmente por esterificación con un compuesto de la fórmula IV. Por otro lado, pueden hacerse reaccionar también derivados reactivos del compuesto II con ácidos naftoicos. Como tales derivados reactivos de los compuestos II han de mencionarse, por ejemplo, las fosforoazoamidas, que se forman "in situ", si a la solución del compuesto II protegido en el grupo hidroxilo se añade un trihalogenuro de fósforo, por ejemplo tricloruro de fósforo. Como disolvente y simultáneamente como agente fijador de ácidos se utiliza en el presente caso una amina terciaria, por ejemplo piridina. Si esta reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido naftoico, se obtienen directamente las amidas deseadas con función hidroxilo protegida.

Para una reacción primaria del compuesto II con el compuesto IV se ha establecido como ventajoso transformar primero el grupo amino del compuesto II en un grupo protegido, por ejemplo el grupo ftalimido, que después de la reacción, por ejemplo, con hidrazina o hidroxilamina, puede ser separado fácilmente de nuevo de manera en sí conocida. Pueden introducirse también

otros grupos, conocidos de la química de los péptidos, para la protección del grupo amino, y pueden ser separados de nuevo después de la reacción. Se prefiere el bloqueo del grupo amino con un grupo acilo, tal como el grupo formilo o acetilo, que después de la reacción con bases fuertes, tales como por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, puede ser separado fácilmente de nuevo.

Como compuestos IV reactivos entran en consideración especialmente los compuestos en los cuales X representa el anión de un ácido fuerte, por ejemplo un hidrácido halogenado o un ácido sulfónico. La reacción puede ser favorecida además transformando el grupo hidroxilo fenólico del compuesto II, por ejemplo por reacción con alcoholato de sodio, en un fenolato. La reacción de los dos componentes se lleva a cabo en disolventes, tales como por ejemplo tolueno o xileno, metiletilcetona ó dimetilformamida, preferiblemente en caliente.

En el caso en que  $R_1$  y  $R_2$  signifiquen grupos alcohólico inferior, en lugar de los compuestos IV puede emplearse también una mezcla de una correspondiente cetona, cloroformo e hidróxido de metal alcalino; preferiblemente esta reacción se efectúa con los compuestos II naftoilados junto al grupo amino utilizando acetona como cetona alifática (véase para ello Gazz. Chim. ital. 77 (1947), página 431).

La transformación del sustituyente Z, que ha de ser llevada a cabo eventualmente a continuación de la condensación, se efectúa por ejemplo por saponificación de los ésteres de ácidos carboxílicos (Z = alcoxi) para formar los correspondientes ácidos carboxílicos (Z = hidroxilo) con ácidos minerales o con

hidróxidos de metales alcalinos en un disolvente polar (tal como agua, metanol, etanol, dioxano o acetona). De modo ventajoso la saponificación se lleva a cabo con una base fuerte (tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) en una mezcla de metanol y agua a la temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas. A la inversa, no obstante, también pueden esterificarse los ácidos carboxílicos de modo usual o pueden transformarse ésteres con un determinado radical Z, por transesterificación, en un éster con otro radical Z. La esterificación de los ácidos carboxílicos se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador ácido, tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido para-toluensulfónico o una resina intercambiadora de iones fuertemente ácida. Por el contrario, las transesterificaciones exigen la adición de una pequeña cantidad de una sustancia básica, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, o de un alcoholato de metal alcalino.

Para la preparación de sales con bases orgánicas o inorgánicas farmacológicamente compatibles, tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, metilglucamina, morfolina o etanolamina, los ácidos carboxílicos pueden ser hechos reaccionar con las bases correspondientes. También entran en consideración mezclas de los ácidos carboxílicos con un carbonato o bicarbonato de metal alcalino apropiado.

Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de manera en sí conocida con sustancias excipientes farmacéuticas apropiadas, y con sustancias aromáticas

saporíferas y colorantes, y pueden ser moldeadas, por ejemplo, a la forma de tabletas o grageas o pueden ser suspendidas o disueltas con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en un aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva.

5 Las sustancias I pueden ser administradas en forma líquida o sólida, por vía oral y parenteral. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los agentes estabilizadores, los agentes favorecedores de la disolución y/o los agentes tampón usuales en soluciones  
10 para inyección. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o borato, etanol, dimetilsulfóxido, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) para efectuar la regulación de la viscosidad, o derivados de polioxietileno de hidruros de sorbitán,

15 Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo; almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico altamente disperso, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, o  
20 polímeros sólidos de elevado peso molecular (tales como poli-etilénglicoles). Preparados apropiados para la administración por vía oral pueden contener en caso desado sustancias saporíferas y edulcorantes. Para la administración externa las sustancias I de acuerdo con el invento pueden ser utilizadas tam-  
25 bién en forma de polvos para espolvorear y pomadas; para ello, son mezcladas, por ejemplo, con agentes diluyentes fisiológicamente compatibles en forma de polvo o con bases usuales para pomadas.

El procedimiento de acuerdo con el invento se explica con mayor detalle con ayuda de los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 1.

5 Ester etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(naft-1-ilcarbonilamino)-etil}-  
-fenoxi}-2-metil-propiónico

A una solución de 15,2 g (60 milimoles) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi-2-metil-propiónico en 120 ml de piridina absoluta se añaden gota a gota con agitación a 5-10°C, 12,0 g (63 milimoles) de cloruro de 1-naftoilo. Se  
10 elimina el baño de refrigeración y se continúa agitando durante 30 minutos más para completar la reacción, a la temperatura ambiente. Después se vierte sobre hielo, se acidifica con 120 ml de ácido clorhídrico concentrado y se recoge en éter el aceite separado. La solución en éter se lava dos veces con ácido clor-  
15 hídrico 0,5 N y dos veces con solución de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra. Dado que el compuesto resulta en forma de producto oleoso, se cromatografía en el presente caso, para la purificación, con una mezcla de tolueno y cloroformo sobre gel de sílice (en los siguientes Ejemplos no se necesita tal  
20 purificación). Rendimiento : 23,6 g (97% de la teoría), aceite incoloro.

De manera análoga se preparan:

a) Ester etílico de ácido 4-(naft-1-ilcarbonilaminometil)-fenoxi-  
acético

25 a partir de cloruro de 1-naftoilo y clorhidrato de éster etílico de ácido 4-aminometilfenoxiacético. Rendimiento: 76% de la teoría, punto de fusión : 125-125,5°C (en isopropanol).

b) Ester etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(naft-1-ilcarbonilaminometil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico

a partir de cloruro de 1-naftoilo y éster etílico de ácido 2-(4-aminometil-fenoxi)-2-metil-propiónico. Rendimiento cuantitativo, punto de fusión: 79-81°C (acetato de etilo-ligroína).

c) Ester etílico de ácido 4- $\sqrt{2}$ -(naft-1-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético

a partir de cloruro de 1-naftoilo y clorhidrato de éster etílico de ácido 4-(2-aminoetil)-fenoxiacético. Rendimiento : 69% de la teoría; punto de fusión 93-95°C.

d) Ester etílico de ácido 2- $\{4-\sqrt{2}$ -(naft-2-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi $\}$ -2-metil-propiónico

a partir de cloruro de 2-naftoilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico. Rendimiento: 77% de la teoría; punto de fusión: 69-70°C (en ciclohexano).

e) Ester etílico de ácido 4- $\sqrt{2}$ -(naft-2-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético

a partir de éster etílico de ácido 4-(2-aminoetil)-fenoxiacético y cloruro de 2-naftoilo. Rendimiento : 76% de la teoría; punto de fusión 130-131°C (en etanol).

#### Ejemplo 2.

Ester etílico de ácido 4- $\sqrt{2}$ -(naft-2-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético

a) N,O-bis-(2-naftoil)-tiramina

Se mezcla una solución de 19,2 g (0,14 moles) de tiramina en 500 ml de piridina absoluta, con 53,4 g (0,28 moles) de cloruro de 2-naftoilo, se calienta a 80-90°C, con agitación, durante alrededor de 15 minutos, se enfría algo y luego la mezcla

de reacción se vierte en 4 litros de hielo/agua. En este caso se separa inmediatamente un precipitado finamente cristalino. Después de filtrar con succión y secar se obtienen 62,0 g (rendimiento prácticamente cuantitativo). La recristalización en dimetilformamida proporciona un producto puro con el punto de fusión 205-206°C.

b) N-(2-naftoil)-tiramina

Una mezcla de 50 g (0,112 moles) de N,Q-bis-(2-naftoil)-tiramina, 1 litro de metanol y 250 ml (0,25 equivalentes-gramo) de lejía de potasa 1 N es agitada a 40-50°C durante 6 horas. A continuación se mezcla con 250 ml (0,25 equivalentes-gramo) de ácido clorhídrico 1 N. El precipitado amarillento que se separa es filtrado con succión, y luego lavado con una solución de bicarbonato de sodio hasta quedar libre de ácido. Después de lavar adicionalmente con agua, filtrar con succión y secar se recristaliza en metanol. Rendimiento : 21,6 g (66% de la teoría), punto de fusión: 166-167°C.

c) Ester etílico de ácido 4- $\sqrt{2}$ -(naft-2-ilcarbonilamino)-etil-7-fenoxi-acético

Una mezcla de 27,1 g (93 milimoles) de N-(2-naftoil)-tiramina, 18,6 g (0,135 moles) de carbonato de potasio anhidro, pulverizado y 300 ml de butanona-2 es agitada a la temperatura de reflujo durante 2 horas. A continuación se añaden 22,6 g (0,135 moles) de éster etílico de ácido bromoacético y se mantiene la carga durante 4 horas a la temperatura de reflujo. Después de filtrar con succión las porciones inorgánicas, la fase líquida se concentra por evaporación en vacío. El residuo cristalino es lavado en caliente varias veces con éter, y luego es

secado. Rendimiento: 29,1 g (83% de la teoría), punto de fusión 131-132°C. El producto es idéntico al obtenido según el Ejemplo 1 e)

Ejemplo 3.

5 Ester etílico de ácido 4-(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenoxi-  
acético

a) Ester 4-(2-naftoilaminometil)-fenílico de ácido 2-naftoico se prepara, de modo análogo al Ejemplo 2a, a partir de 2 moles de cloruro de 2-naftoilo y 1 mol de clorhidrato de para-hidroxi-  
10 bencilamina en piridina. Rendimiento: 96% de la teoría; punto de fusión 205-206°C (en dimetilformamida).

b) 4-(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenol es preparado de modo análogo al Ejemplo 2b a partir de éster  
15 4-(2-naftoilaminometil)-fenílico de ácido 2-naftoico por hidrólisis alcalina en metanol. Rendimiento : 97% de la teoría; punto de fusión 142-143°C (en metanol).

c) Ester etílico de ácido 4-(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenoxi-  
acético es preparado de modo análogo al Ejemplo 2c a partir de  
20 4-(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenol y éster de ácido bromoacético. Rendimiento :95% de la teoría; punto de fusión 107°C (en isopropanol).

Ejemplo 4.

Ester etílico de ácido 2- $\overline{4}$ -(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenoxi-  
-2-metil-propiónico

25 Se calienta una mezcla de 30,5 g (0,11 moles) de 4-(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenol (véase el Ejemplo 3b), 22,8 g (0,165 moles) de carbonato de potasio anhidro, pulverizado, y 250 ml de butanona-2, durante 2 horas, con agitación, a la tem-

peratura de reflujo, luego se agregan 32,2 g (0,165 moles) de éster etílico de ácido  $\alpha$ -bromoisobutírico así como una pizca de yoduro de potasio y se mantiene a reflujo luego durante 24 horas. Después de añadir de nuevo 19,5 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido  $\alpha$ -bromoisobutírico y 13,8 g (0,1 moles) de carbonato de potasio, se calienta durante 48 horas más, con agitación, a la temperatura de reflujo. A continuación se filtra con succión, la fase líquida se concentra por evaporación y el residuo de concentración por evaporación se recoge en cloroformo.

La fase en cloroformo se extrae con lejía de sosa 2 N, se lava a neutralidad, se seca sobre cloruro de calcio y finalmente se evapora el cloroformo. El residuo de concentración por evaporación es recristalizado en un poco de etanol. Rendimiento: 25,7 g (60% de la teoría), punto de fusión 71-72°C.

15

Ejemplo 5.

Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(naft-1-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metil-propiónico

20

25

Se calienta una solución de 9,7 g (24 milimoles) de éster etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(naft-1-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metil-propiónico en una mezcla de 200 ml de metanol y 40 ml de lejía de potasa 1 N durante 2 horas a 50°C, y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recoge en agua, se lava dos veces con éter y la fase acuosa se acidifica. El precipitado es recogido en cloroformo, la solución es secada con sulfato de sodio y el cloroformo es separado por destilación. El residuo es recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y ligroína. Rendimiento: 6,9 g (76% de la teoría), punto de fusión 158-160°C.

De manera análoga, se obtienen:

a) Acido 4-(naft-1-ilcarbonilaminometil)-fenoxiacético

a partir de éster etílico de ácido 4-(naft-1-ilcarbonilaminometil)-fenoxiacético; rendimiento: 75% de la teoría; punto de fusión: 185-188°C.

b) Acido 2- $\sqrt{4}$ -(naft-1-ilcarbonilaminometil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico

a partir de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(naft-1-ilcarbonilaminometil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico; rendimiento: 84% de la teoría; punto de fusión 157-159,5°C (en isopropanol).

c) Acido 4- $\sqrt{2}$ -(naft-1-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxiacético

a partir de éster etílico de ácido 4- $\sqrt{2}$ -(naft-1-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxiacético. Rendimiento: 66% de la teoría; punto de fusión 143-145°C (en isopropanol-agua).

Ejemplo 6.

Acido 4-(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenoxiacético

A la suspensión de 29,0 g (80 milimoles) de éster etílico de ácido 4-(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenoxiacético en 400 ml de etanol se añaden gota a gota 180 ml (0,18 equivalentes-gramo) de lejía de potasa 1 N. A continuación se calienta a 40-50°C durante 2 horas. Después de reposar durante la noche se añaden a la masa pastosa alrededor de 250 ml de ácido clorhídrico 2 N y una cantidad de dimetilformamida tal que en caliente resulta una solución transparente. Al enfriar se separa por cristalización el ácido puro. Rendimiento: 25 g (93% de la teoría), punto de fusión 166-167°C.

De modo análogo se efectúa la preparación de :

Acido 4- $\sqrt{2}$ -(naft-2-ilcarbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxiacético

a partir del éster etílico. Rendimiento: 90% de la teoría, punto de fusión 173-174°C (en dimetilformamida).

Ejemplo 7.

Acido 2-{4- $\bar{2}$ -(naft-2-ilcarbonilamino)-etil $\bar{7}$ -fenoxi}-2-metil-propiónico

5

Variante I.

A la suspensión de 61 g (0,21 moles) de N-(2-naftoil)-tiramina en 700 ml de acetona anhidra se añaden 100 g (1,78 moles) de hidróxido de potasio pulverizado. A continuación se añaden gota a gota 112 g (0,95 moles) de cloroformo, con una lentitud tal que hierve moderadamente el contenido del matraz. Se agita ulteriormente durante 2 horas, luego la mezcla de reacción se vierte en agua y se acidifica con ácido clorhídrico. A continuación se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se extrae con solución de bicarbonato de sodio y finalmente el ácido deseado se precipita desde la solución de bicarbonato por acidificación. Después de la recristalización en acetona se obtienen 48 g (61% de la teoría) con el punto de fusión 187-188°C.

10

15

Variante II.

A una solución de 10,15 g (25 milimoles) de éster etílico de ácido 2-{4- $\bar{2}$ -(naft-2-ilcarbonilamino)-etil $\bar{7}$ -fenoxi}-2-metil-propiónico en 100 ml de etanol se añaden 60 ml (60 miliequivalentes) de lejía de potasa 1 N, se agita durante 2 horas a 40-50°C y luego se añaden gota a gota 60 ml (60 miliequivalentes) de ácido clorhídrico 1 N. En este caso se separa un precipitado finamente cristalino, que es filtrado con succión y lavado con agua. Después de recristalización en acetona se obtiene un rendimiento de 8,5 g (90% de la teoría), punto de fusión : 188-189°C.

20

25

De manera análoga se obtiene

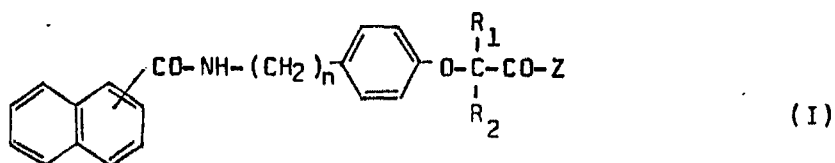
Acido 2- $\sqrt{4}$ -(naft-2-ilcarbonilaminometil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico

5 a partir del éster etílico. Rendimiento: 74% de la teoría; punto de fusión 133-137°C (en acetona).

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

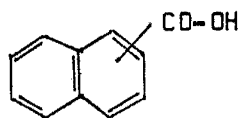
1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos fenoxialcoholilcarboxílicos de la fórmula general I



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, Z significa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior y n significa los números 1 o 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

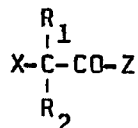


15 en la que n tiene los significados arriba mencionados, eventualmente después de introducción de grupos protectores usuales para el grupo amino o hidroxilo, que en cada caso ha de ser protegido de modo intermedio, con un derivado de ácido naftoico III



(III)

y con un compuesto de la fórmula IV



(IV)

5 . en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y Z tienen los significados arriba indicados y X representa un grupo reactivo, o en el caso en que  $R_1$  y  $R_2$  signifiquen grupos alcohilo inferior, con una mezcla de una cetona alifática, cloroformo y un hidróxido de metal alcalino, eventualmente se transforma el sustituyente Z, a continuación de la condensación, y los compuestos I obtenidos se transforman en caso deseado en sales farmacológicamente inocuas.

10 3. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS FENOXIALCOHILCARBOXILICOS.

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

Madrid, 4 FEB. 1975

CARLOS FERNANDEZ CANDEIAS  
D P