



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 445793	(12) A1
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NUMERO P 25 09 891.3	(32) FECHA 7 de marzo de 1.975	(33) PAIS ALEMANIA
--	-----------------------------------	-----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C;A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO FENOXIFENIL BUTIRICO.
--

(71) SOLICITANTE (S) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, entidad alemana
---

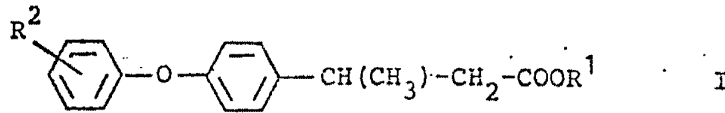
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.
---

(72) INVENTOR (ES) Dr. Joachim Gante; Dr. Hans-Adolf Kurmeier; Dr. Erich Schacht; Dr. Werner Mehrhof; Dr. Albrecht Wild.
--

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO
-----------------------------------

La invención se refiere a nuevos derivados del ácido fenoxifenilbutírico de fórmula general I



5 donde R<sup>1</sup> significa H, alquilo con 1 - 6 átomos de carbono o C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> significa H, F, Cl o Br, R<sup>3</sup> significa dialquilamino con 2 - 8 átomos de carbono, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 4-alquilpiperazino ó 4-hidro-  
10 xialquilpiperazino, en cada caso con 5 - 8 átomos de carbono y n representa 2, 3, ó 4, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

15 Se ha descubierto que estos compuestos, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. En especial, presentan efectos antiflogísticos, tal y como se puede demostrar, en las ratas, por ejemplo, en el ensayo Adjuvans-Arthritis según el método de Newbould (Brit. J. Pharmacol., tomo 21 (1963), páginas 127 - 136). Además, presentan, por ejemplo, efectos analgéticos, antipiréticos, antiarterioscleróticos así como también inhibidores de la agregación de trombocitos, lo que se puede demostrar según métodos para ello usuales.

25 Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Además se pueden emplear como productos intermedios

para la obtención de otros medicamentos; por ejemplo, su reducción conduce a los alcoholes correspondientes que, a su vez, son valiosos antiflogísticos y antiarterioescleróticos.

5 En lo anterior y a continuación significa "alquilo" preferentemente metilo o etilo; además n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo.

R<sup>1</sup> es preferentemente H, metilo, etilo, 2-dimetilaminoetilo ó 2-dietilaminoetilo, además, también, por ejemplo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, 10 terc.butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 2-metiletilamino-etilo, 2-di-n-propilaminoetilo, 2-di-n-butilaminoetilo, 2- ó 3-dimetilaminopropilo, 2- ó 3-dietilaminopropilo, 2-, 3- ó 4-dimetilaminobutilo, 2-, 3- ó 4-dietilaminobutilo, 2-pirrolidinoetilo, 2-piperidinoetilo, 15 2-morfolinoetilo, 2-piperazinoetilo, 2-(4-metilpiperazino)-etilo, 2-(4-etilpiperazino)-etilo, 2-(4-n-butilpiperazino)-etilo, 2-(4-(2-hidroxietil)-piperazino)-etilo. R<sup>2</sup> es preferentemente F o Cl; este resto se encuentra preferentemente en la posición p, pero también puede estar en la posición o ó m. R<sup>3</sup> es preferentemente dimetilamino o dietilamino. n es preferentemente 2 ó 3, especialmente 2. Por lo tanto, puede significar C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, pero también -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 25 -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)- o -CH(iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles. Son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I, donde como mínimo uno de los restos mencionados tiene 30

uno de los significados preferentes anteriormente indicados. Algunos grupos preferentes de compuestos se pueden expresar mediante las fórmulas parciales Ia a If que figuran a continuación, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no designados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

5 en Ia  $R^1$  significa H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH_2CH_2N(CH_3)_2$  ó  $CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ;

en Ib  $R^1$  significa H,  $CH_3$  ó  $C_2H_5$ ;

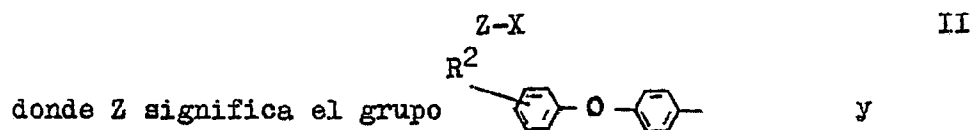
10 en Ic  $R^2$  significa F o Cl;

en Id  $R^1$  significa H,  $CH_3$  o  $C_2H_5$  y  $R^2$  significa F o Cl;

en Ie  $R^1$  significa H,  $CH_3$  o  $C_2H_5$  y  $R^2$  significa F;

15 en If  $R^1$  significa H,  $CH_3$  o  $C_2H_5$  y  $R^2$  significa Cl.

El objeto de la invención es también un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general I, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general II



X significa un resto transformable en el grupo  $-CH(CH_3)-CH_2-COOR^1$  y  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado indicado en la fórmula I, el resto X se transforma en el grupo  $-CH(CH_3)-CH_2-COOR^1$  y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I el resto  $R^1$  se transforma por tratamiento con un agente solvolizante, esterizante o formador de sal en otro resto  $R^1$ , y/o un ácido carboxílico obtenido se transforma por trata-

25

miento con una base en una sal fisiológicamente compatible.

Para mayor sencillez, significa a continuación "A" un grupo alquilo con 1 - 6, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono y "Q" el grupo  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ .

5 La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), y esto bajo las  
10 condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las mencionadas reacciones, pudiéndose también hacer uso de las variantes en sí conocidas y aquí no mencionadas con más detalle.

15 Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son en parte conocidos. Se pueden obtener según métodos en sí conocidos, en caso dado también in situ, y esto no aislándolos de la mezcla de reacción, sino haciéndolos reaccionar inmediatamente a los compuestos  
20 de fórmula I.

En detalle, los compuestos de fórmula I se obtienen convenientemente tratando un compuesto de fórmula IIa



25 donde  $\text{X}^1$  significa un grupo reducible al grupo  $-\text{Q}-\text{COOR}^1$ , con un medio reductor.

En los compuestos de fórmula IIa significa el grupo  $\text{X}^1$  preferentemente el resto  $-\text{R}^5-\text{COOR}^1$ , donde  $\text{R}^5$  es un grupo reducible al grupo Q. En detalle,  $\text{R}^5$  significa especialmente  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{R}^6-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CHR}^7-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{R}^6-\text{CHR}^7-$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CR}^7-$  y  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  significan, en cada caso, restos reductivamente eliminables, especialmente OH, además Oacilo, halógeno, SH,  $\text{NH}_2$ , aralquiloxi o aralquilamino, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono. Ejemplos para los compuestos de fórmula IIa son, por lo tanto, los ácidos carboxílicos de las fórmulas

5  $\text{Z}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $\text{Z}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COOH}$ ,  
 $\text{Z}-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $\text{Z}-\text{CCl}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $\text{Z}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CHCl}-\text{COOH}$ ,  
 $\text{Z}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{CHCl}-\text{COOH}$ ,  $\text{Z}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CCl}-\text{COOH}$ ,  
10  $\text{Z}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{Cl}-\text{CHCl}-\text{COOH}$  y sus ésteres de alquilo.

La reducción de estos productos de partida se puede efectuar convenientemente por hidrogenación catalítica o por vía química.

Para las hidrogenaciones catalíticas son adecuados, como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel o de cobalto, además también los catalizadores mixtos tales como óxido de cobre-cromo. Como metales nobles entran, en primer lugar, en consideración el platino y el paladio, que se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, carbón, carbonato cálcico o carbonato de estroncio), como óxidos o en forma finamente particulada. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales Raney. Se puede hidrogenar a presiones entre aproximadamente 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre unos  $-80$  y  $+150^\circ$ , preferentemente entre  $20$  y  $100^\circ$ . La hidrogenación se efectúa en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, de un ácido carboxílico tal como ácido acético, de un éster, tal como acetato de etilo, de un éter, tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano. También se pueden emplear

15  
20  
25  
30

mezclas de disolventes, por ejemplo, también mezclas conteniendo agua.

Además, como método de reducción para los compuestos IIa es adecuada la reacción con hidrógeno nascente.

5 Este se puede producir, por ejemplo, por tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se pueden emplear, por ejemplo, los sistemas cinc/ácido, cinc/lejía alcalina, hierro/ácido, estaño/ácido. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el  
10 ácido clorhídrico o el ácido acético. Para la generación de hidrógeno nascente es también adecuada una aleación de aluminio-níquel en solución acuosa alcalina, en caso dado bajo adición de metanol o amalgama de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. En este método de reducción se  
15 trabaja a temperaturas entre unos 0 y unos 150°, preferentemente entre 20° y el punto de ebullición del disolvente empleado.

Otro medio de reducción adecuado es el cloruro de estaño(II), que se emplea especialmente en forma de su dihidrato en solución acuosa, acuoso-alcohólica o acuoso-ácida,  
20 por ejemplo, en presencia de ácido acético y/o ácido clorhídrico a temperaturas entre unos 0 y 120°.

Otro agente reductor es el ácido iodhídrico, en caso dado bajo adición de fósforo y/o disolventes tales como ácido acético, preferentemente a temperaturas entre 100°  
25 y la temperatura de ebullición. Asimismo es posible producir el ácido iodhídrico in situ empleando, por ejemplo, una mezcla de KJ, fósforo rojo y ácido fosfórico como agente reductor, convenientemente a temperaturas entre 100 y 150°.

30 Con ayuda de los métodos mencionados es posible reducir varios grupos reducibles en un producto de partida

dado, pasándose los compuestos de fórmula IIa como etapas intermedias de la reacción, no necesitando ser aisladas.

Los ésteres de fórmula I ( $R^1 = A$  ó  $C_nH_{2n}R^3$ ) se pueden solvolizar, especialmente hidrolizar o bien termolizar a los ácidos carboxílicos libres. Preferentemente se tratan los ésteres aproximadamente durante unas 1 - 48 horas con NaOH, KOH o  $K_2CO_3$  en metanol, etanol o isopropanol a temperaturas entre unos 20 y 120°; pero también se puede hidrolizar en forma ácida (por ejemplo, con ácido acético/ácido clorhídrico a unos 20 - 120°) o en forma neutra (con agua a unos 100 - 200°, en caso dado bajo presión).

Además, un ácido de fórmula I ( $R^1 = H$ ) se puede esterificar con un alcohol de fórmula A-OH o  $R^3-C_nH_{2n}-OH$ , por ejemplo, en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , ácido trifluoroacético, un ácido sulfónico, tal como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, o de un intercambiador de iones ácido, así como, en caso dado, en presencia de un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno o xileno, a temperaturas entre unos 0° y unos 140°. El alcohol se emplea preferentemente en exceso. El agua de reacción se puede retirar azeotrópicamente, agregándose ventajosamente hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno) o hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloroformo ó 1,2-dicloroetano). La esterificación se desarrolla bajo condiciones benignas cuando el agua de reacción se liga químicamente mediante la adición de carbodiimidas (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida), empleándose disolventes inertes tales como éter, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno,  $CH_2Cl_2$  o  $CHCl_3$  y agregándose bases tales como piridina. Los ésteres de metilo y ésteres de eti-

lo se pueden obtener también por reacción de los ácidos libres con diazometano o diazoetano en un disolvente inerte tal como éter, benceno o metanol.

5 Además, los ésteres de fórmula I ( $R^1 = A$ ) se obtienen por reacción de sales metálicas de los ácidos carboxílicos correspondientes I ( $R^1 = H$ ), preferentemente de las sales de metal alcalino, de plomo o de plata, con haluros de fórmula  $A-Hal$  o  $R^3-C_nH_{2n}-Hal$ , en caso dado en un disolvente inerte, por ejemplo, éter, benceno, DMF o éter de petróleo.  
10

También se puede esterificar en varias etapas transformando, por ejemplo, los ácidos primeramente en sus haluros y haciendo reaccionar éstos con el alcohol  $A-OH$  ó  $R^3-C_nH_{2n}-OH$ , en caso dado en presencia de un catalizador ácido o de una base tal como  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  o piridina. Preferentemente se emplea un exceso del alcohol y/o de un disolvente inerte y se trabaja a temperaturas entre  $0^\circ$  y temperatura de ebullición. Los ésteres terciarios se obtienen, por ejemplo, de los cloruros de ácido y terciarios alcoholatos potásicos. Como disolventes entran en consideración los orgánicos inertes tales como éter, THF o benceno.  
15  
20

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 las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además las sales amónicas sustituidas, tales como, por ejemplo, las sales del dimetilo, dietilo y diisopropilamonio, las sales del monoetanol, dietanol y trietanolamonio, las sales del ciclohexilamonio, dicitclohexilamonio y dibenciletildiamonio.  
25  
30

A la inversa, los ácidos de fórmula I ( $R^1 = H$ ) se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos.

5 Los compuestos de fórmula I contienen un centro de asimetría y se presentan generalmente en forma racémica. Los racematos se pueden separar en sus antípodas ópticos con ayuda de métodos mecánicos o químicos conocidos, tal y como se indican en la literatura, por ejemplo, los ácidos I ( $R^1 = H$ ) con ayuda de bases ópticamente activas.

10 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 o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en considera-  
15 ción las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina. Para la aplicación enteral  
20 son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones  
25 o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Estos preparados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes,  
30 tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabi-

lización y/o de humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. En caso deseado, pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, vitaminas.

Las sustancias de fórmula I y sus sales se administran, por regla general, en analogía a los antiflogísticos conocidos tales como indometacina, preferentemente en dosificaciones entre 10 y 1000 mg, especialmente entre 30 y 300 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: se agrega, si es necesario, agua y/o un disolvente orgánico tal como benceno, cloroformo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización.

Ejemplo 1

a) 1 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-hidroxi-butirato de etilo (obtenible por reacción de 4-p-clorofenoxiacetofenona con bromoacetato de etilo/cine) /o el correspondiente ácido hidróxi libre, obtenible por saponificación del éster, o ácido 3-(4-p-clorofenoxifenil)-2-buténico, obtenible por deshidratación del ácido hidróxi/ se calienta con 2 cc de ácido iodhídrico al 67 % y 4 cc de ácido acético durante 1 hora a 150°, se vierte sobre hielo, se descolorea con solución de NaHSO<sub>3</sub>, y después de la elaboración usual se obtiene el ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico, p.f. 81 - 83°. Sal

sódica, p.f. 200 - 204°.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes hidroxieésteres, hidroxiaácidos, ésteres insaturados o ácidos insaturados:

- 5 ácido 3-p-fenoxi-fenil-butírico, p.f. 82 - 84°,  
ácido 3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butírico, p.f. 95 - 97°,  
ácido 3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-butírico  
ácido 3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butírico  
ácido 3-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-butírico  
10 ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butírico, p.f. 91 - 93°,  
ácido 3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butírico  
ácido 3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-butírico  
ácido 3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butírico, sal ciclohexilamínica, p.f. 157 - 160°.

- 15 b) 1 g de ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico se deja reposar en 15 cc de ácido clorhídrico metanólico durante 24 horas a 20°. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de metilo, p.eb. 150 - 155°/0,2 mm.

- 20 En forma análoga (tiempos de reacción hasta 3 días) se obtienen de los ácidos correspondientes, por reacción con HCl en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec.butanol, n-pentanol, isopentanol, n-hexanol, los correspondientes ésteres de metilo, de etilo,  
25 de n-propilo, de isopropilo, de n-butilo, de isobutilo, de sec.butilo, de n-pentilo, de isopentilo o de n-hexilo, por ejemplo, 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo (p.eb. 165 - 172°/0,1 mm), de n-propilo, de isopropilo, de isobutilo, de sec.butilo, de n-pentilo, de isopentilo, y de n-hexilo,  
30 lo, el 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butirato de metilo ( $n_D^{20}$  1,5329), de etilo, de n-propilo, de isopropilo, de n-butilo,

de isobutilo, de sec.butilo, de n-pentilo, de isopentilo y de n-hexilo.

5 c) 2 g de ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico se hierven con 1 cc de  $H_2SO_4$  concentrado y 30 cc de n-butanol durante 7 horas. Se evapora, se recoge en cloroformo, se lava con solución de  $NaHCO_3$ , se seca, se evapora y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de n-butilo.

#### Ejemplo 2

3,35 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-hidroxi-butireto de etilo se disuelven en 40 cc de ácido acético y se introduce en una solución de 9 g de  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  en 20 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se hierve durante 3 horas, se tampona con lejía sódica a un pH de 2, se introduce hidrógeno sulfurado hasta terminar el precipitado del  $SnS$ , se filtra, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico, p.f. 81-83°.

#### Ejemplo 3

20 Una mezcla de 33,5 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-hidroxi-butirato de etilo, 8,7 g de ioduro potásico, 5,2 g de fósforo rojo y 45 cc de ácido fosfórico al 85 % se calienta bajo agitación durante 7 horas a 130°. Se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo, p.eb. 165 - 172°/0,1 mm.

#### Ejemplo 4

25 3,18 g de 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-hidroxi-butirato de etilo (obtenible de 4-p-flúorfenoxi-acetofenona y bromoacetato de etilo/cinc) se disuelven en 10 cc de diclorometano, se satura con gas de HCl seco y se mezcla con

1 cc de  $\text{SOCl}_2$ . Se calienta durante 2 horas a  $50^\circ$  y el disolvente se retira. El residuo, compuesto del 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-clorobutirato de etilo se disuelve en 100 cc de metanol y se hidrogena en 100 mg de óxido de platino a presión normal y  $25^\circ$ . Se separa por filtración, el filtrado se mezcla con una solución de 0,4 g de NaOH en 5 cc de agua, se hierve durante 2 horas, se evapora, el residuo se disuelve en agua, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butírico, p.f.  $91 - 93^\circ$ .

10 Ejemplo 5

Una solución de 2,9 g de ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-hidroxi-butírico en 30 cc de ácido acético se hidrogena en 0,2 g de Pd/C al 10 % en presencia de 0,01 cc de  $\text{HClO}_4$  a  $20^\circ$  y presión normal. Se filtra, se diluye con agua y se obtiene el ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butírico, p.f.  $91 - 93^\circ$ .

15 Ejemplo 6

3,17 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-butenato de etilo se hierven en 14 cc de lejía sódica l-n y 30 cc de etanol durante 3 horas, se agregan 40 cc de agua, a  $25^\circ$  se introducen bajo agitación en el transcurso de 5 horas 55 g de amalgama sódica al 2,5 % en porciones, se sigue agitando durante otras 5 horas, se calienta en el baño maría, se decanta del mercurio, el alcohol se separa por destilación, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico, p.f.  $81 - 83^\circ$ .

25 Ejemplo 7

1 g de 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-butenato de me-

tilo en 20 cc de metanol se hidrogena en 0,1 g de Pd-C al 5 % a una atmósfera y 20° hasta terminar, se filtra, se evapora y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butirato de metilo,  $n_D^{20}$  1,5329.

5 En forma análoga se obtiene de los correspondientes 2-butenatos:

3-p-fenoxi-fenil-butirato de metilo

3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butirato de metilo

3-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-butirato de metilo

10 3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butirato de metilo

3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-butirato de metilo

3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de metilo

3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butirato de metilo

3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-butirato de metilo

15 3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butirato de metilo.

#### Ejemplo 8

a) 31,7 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-butenato de etilo en 400 cc de etanol se hidrogenan en 18 g de níquel Raney a 25° y 1 atmósfera hasta terminar la recepción de hidrógeno, se filtra, se evapora y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo, p.f. 165 - 172°/0,01 mm.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes 2-butenatos:

3-p-fenoxi-fenil-butirato de etilo

25 3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butirato de etilo

3-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-butirato de etilo

3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butirato de etilo

3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo

3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo

3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butirato de etilo  
3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-butirato de etilo  
3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butirato de etilo.

5 b) 3,19 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo se hierven con 1 g de KOH en 25 cc de etanol durante 2 horas, se evapora, el residuo se disuelve en agua, se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico hasta un pH de 3, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico, p.f. 81 - 83°.

10 c) 3,19 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo se hierve en una mezcla de 25 cc de ácido acético y 25 cc de ácido clorhídrico al 25 % durante 90 minutos, Después de la elaboración usual se obtiene el ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico, p.f. 81 - 83°.

15 d) Una mezcla de 1 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de etilo y 100 cc de agua se calienta en un autoclave durante 24 horas a 180°. Se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico, p.f. 81 - 83°.

20 e) 31,25 g de la sal sódica del ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico se calientan en 300 cc de DMF con 13,6 g de cloruro 2-dietilaminoetílico durante 20 horas a 80°, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de (2-dietilaminoetilo). P.eb.  
25 201 - 205/0,1 mm.

En forma análoga se obtiene con cloruro 2-dimetilaminoetílico el 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de (2-dimetilaminoetilo), fumarato, p.f. 100 - 102°.

30 En forma análoga se obtiene con los correspondientes cloruros o bromuros:

- 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato  
de (2-metiletilaminoetilo)  
de (2-di-n-propilaminoetilo)  
de (2-di-n-butilaminoetilo)  
5 de (2-dimetilaminopropilo)  
de (3-dimetilaminopropilo)  
de (2-dietilaminopropilo)  
de (3-dietilaminopropilo)  
de (4-dimetilaminobutilo)  
10 de (4-dietilaminobutilo)  
de (2-pirrolidinoetilo)  
de (2-piperidinoetilo)  
de (2-morfolinoetilo)  
de (2-piperazinoetilo)  
15 de /2-(4-metilpiperazino)-etilo/  
de /2-(4-etilpiperazino)-etilo/  
de /2-(4-n-butilpiperazino)-etilo/  
de /2-(4-(2-hidroxietil)-piperazino)-etilo/.

Ejemplo 9

- 20 a) 1 g de ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buténico se disuelve en 25 cc de dioxano, se mezcla con 0,1 g de  $PtO_2$ , se hidrogena a  $20^\circ$  y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno, se filtra, se evapora y se obtiene el ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butírico, p.f.  $91 - 93^\circ$ .
- 25 b) 1 g de ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butírico se disuelve en 10 cc de THF y bajo agitación se gotea tanta solución etérica de diazometano hasta que no se aprecie ningún desarrollo más de nitrógeno. Después de 20 minutos se evapora y se obtiene el 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butirato de metilo,  $n_D^{20}$  1,5329.
- 30

Ejemplo 10

3,53 g de 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de (2-cloro-etilo) (obtenible del ácido y 2-cloroetanol) se calientan con 2 g de dietilamina en 25 cc de benceno absoluto durante 10 horas en el tubo a 100°, se enfría, el hidrocioruro de la dietilamina precipitado se separa por succión, se evapora y se obtiene el 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butirato de (2-dietilaminoetilo), p.eb. 201 - 205°/0,1 mm.

En forma análoga se obtiene del 3-(4-p-flúorfenoxi)-butirato de (2-cloroetilo) con las aminas correspondientes:

- 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butirato
- de (2-dimetilaminoetilo),
- de (2-dietilaminoetilo),
- 15 de (2-metiletilaminoetilo),
- de (2-di-n-propilaminoetilo),
- de (2-di-n-butilaminoetilo),
- de (2-dimetilaminopropilo),
- de (3-dimetilaminopropilo),
- 20 de (2-dietilaminopropilo),
- de (3-dietilaminopropilo),
- de (4-dimetilaminobutilo),
- de (4-dietilaminobutilo),
- de (2-pirrolidinoetilo),
- 25 de (2-piperidinoetilo),
- de (2-morfolinoetilo),
- de (2-piperazinoetilo),
- de  $\sqrt{2}$ -(4-metilpiperazino)-etilo
- de  $\sqrt{2}$ -(4-etilpiperazino)-etilo
- 30 de  $\sqrt{2}$ -(4-n-butilpiperazino)-etilo
- de  $\sqrt{2}$ -(4-(2-hidroxietil)-piperazino)-etilo.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen las sustancias activas de fórmula general I o bien sus sales fisiológicamente compatibles.

5 Ejemplo A: Tabletetas

Una mezcla compuesta de 1 kg de ácido 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butírico, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletetas, de manera que cada  
10 tableta contenga 100 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletetas que a continuación se dotan, en la forma usual, de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

15 Ejemplo C: Cápsulas

5 kg de ácido 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butírico se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 250 mg de la sustancia activa.

20 En forma análoga se obtienen tabletetas, grageas y cápsulas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien de sus sales fisiológicamente compatibles.

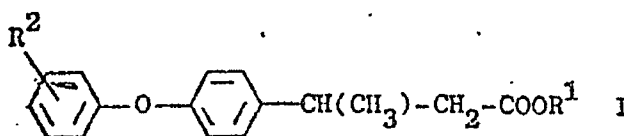
N O T A .-

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-

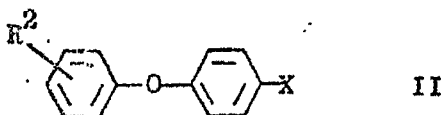
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados  
5 del ácido fenoxifenilbutírico de fórmula general I



donde R<sup>1</sup> significa H, alquilo con 1 - 6 átomos de carbono  
ó C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> significa H, F, Cl o Br, R<sup>3</sup> significa dial-  
10 quilamino con 2 - 8 átomos de carbono, pirrolidino, piperi-  
dino, morfolino, piperazino, 4-alquilpiperazino ó 4-hidroxi-  
15 quilpiperazino, en cada caso con 5 - 8 átomos de carbono y  
n representa 2, 3 ó 4, así como de sus sales fisiológicamen-  
te compatibles, caracterizado porque en un compuesto de fór-  
mula general II



15 donde X significa un resto transformable en el grupo  
-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indi-  
cados en la fórmula I, el resto X se transforma en el grupo  
-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>1</sup>, y porque, en caso dado, en un compuesto  
20 obtenido de fórmula I, el resto R<sup>1</sup> se transforma por trata-  
miento con un agente solvolizante, esterificante o formador  
de sal en otro resto R<sup>1</sup>, y/o un ácido carboxílico obtenido  
se transforma por tratamiento con una base en una sal fisio-

lógicamente compatible.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido fenoxifenilbutírico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAYO 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

J. M. GÓMEZ ACEDO Y POMBO  
p. p. Firmador: L. Gaeta Fernández

