



ESPAÑA

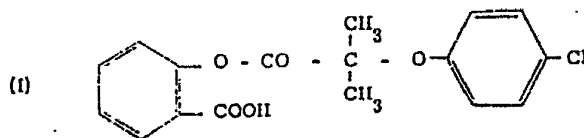
⑩ ES	⑪ NUMERO	446.295	⑩ AT
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	23-3-76	

PATENTE DE INVENCION

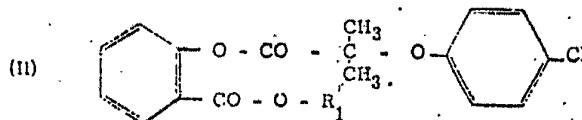
⑤① PRIORIDADES:		
⑤② NUMERO	⑤③ FECHA	⑤④ PAIS
75/09195	24-3-75	Francia
⑤⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K, C07C	
⑤⑤ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 4-CLOROFENOXI-ISO-BUTIRIL-SALICILICO".		
⑤⑥ SOLICITANTE (S)		
CLAUDE DUFOUR y SOCIÉTÉ D'ÉTUDES ET APPLICATIONS CHIMIQUES (S.E.A.C.) (Pl/mjs/Br 92/22)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
ambos en: 15, rue Trebois, Levallois-Perret, Francia.		
⑤⑦ INVENTOR (ES)		
Claude Dufour		
⑤⑧ TITULAR (ES)		
⑤⑨ REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 62.638)		

1 La invención concierne a la preparación y  
 utilización de un nuevo derivado del ácido salicílico,  
 que resulta de la acilación de la función fenol de éste por  
 el ácido 4-clorofenoxi-isobutírico, así como de los deriva-  
 5 dos funcionales de éste sobre la función ácido, especial-  
 mente sus sales con las bases minerales y orgánicas, sus  
 ésteres, en particular con los aminoalcoholes, y sus ami-  
 das con mono o poliaminas.

10 El ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico  
 corresponde a la fórmula:

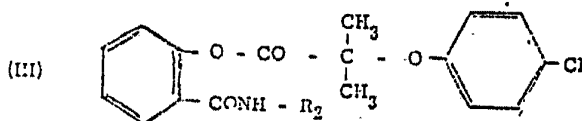


15 La invención concierne, igualmente, a los  
 ésteres del ácido I correspondientes a la fórmula:



20 en la cual R<sub>1</sub> OH representa un aminoalcohol de cadena li-  
 neal o ramificada, eventualmente alicíclico, que comprende  
 como máximo 8 átomos de carbono, así como las sales que es-  
 tos compuestos son susceptibles de producir con los ácidos  
 minerales u orgánicos.

25 La invención concierne, igualmente a las  
 amidas del ácido I, correspondientes a la fórmula



1 en la cual  $R_2 NH_2$  representa una amina de cadena lineal o  
ramificada, eventualmente alicíclica, y susceptible de ad-  
mitir otros grupos funcionales, en particular aminas even-  
5 tualmente sustituidas, o que forman partes de ciclos, así  
como a las sales que éstos son susceptibles de producir con  
los ácidos minerales y orgánicos.

La invención concierne, igualmente, a la  
utilización de los productos correspondientes a las fór-  
mulas anteriores, así como a las sales que el ácido I es  
10 susceptible de producir con las bases orgánicas y minera-  
les, con fines terapéuticos, en particular, para el trata-  
miento de los estados inflamatorios y de los trastornos  
debidos a la agregación de plaquetas.

La preparación de los productos según la  
15 invención se expone a continuación, en tres partes, que  
corresponden a las fórmulas (I), (II) y (III) anteriores.  
Sin embargo, se hace mucho hincapié en que las indicacio-  
nes concernientes a los detalles de operación y a las  
proporciones relativas de los reaccionantes, no pueden  
20 tener un carácter restrictivo.

I) ACIDO 4-CLOROFENOXI-ISOBUTIRIL-SALICILICO-6-4-CLOROFE-  
NOXI-ISOBUTIRILOXI-2-BENZOICO

El compuesto según la fórmula I) se puede  
preparar fácilmente, a partir del ácido salicílico, me-  
25 diante las diferentes técnicas clásicas de esterificación  
de los grupos fenólicos. Igualmente, se puede partir de  
fenol que lleve en posición orto un grupo susceptible de  
ser transformado en un grupo ácido, y proceder a esta trans-  
formación después de haber esterificado la función fenol  
30 con el ácido 4-cloro-fenoxi-isobutírico. Como las técnicas

de preparación a partir del ácido salicílico son las más económicas, nos limitamos a describir a continuación varios ejemplos de realizaciones basadas en la combinación del ácido 4-clorofenoxi-isobutírico o de un derivado funcional de éste, tal como un halogenuro de ácido, con el ácido salicílico, eventualmente en presencia de un catalizador ácido o alcalino y, eventualmente, en presencia de un disolvente apropiado y a una temperatura conveniente.

Ejemplo 1 - Acido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico

A una suspensión de 55,2 g (0,4 moles) de ácido salicílico en 200 ml de cloroformo, se añaden 44 g (0,44 moles) de trietilamina; se añade, manteniendo la temperatura hacia los 20° mediante un baño de agua fría, una solución de 93,2 g (0,4 moles) de cloruro de 4-clorofenoxi-isobutirilo en 60 ml de cloroformo. Una vez terminada la adición (10 minutos), se pone a reflujo durante 3 horas, se expulsa el cloroformo bajo vacío, se recoge el residuo con 200 ml de agua que contienen 20 ml de ácido clorhídrico. Se separa un producto blanco que se filtra con succión, se lava con agua para eliminar los cloruros, se seca y se recristaliza en tolueno.

Se obtienen 110 g de producto blanco, que funde a 137° (Kofler), dando por valoración con sosa un peso molecular aparente de 338.

El análisis elemental da los resultados siguientes:

	<u>Encontrado</u>	<u>Calculado</u> para $C_{17}H_{15}ClO_5$
C	61,09	61,00
H	4,72	4,51
O	23,20	23,90
Cl	10,44	10,6

1 que permiten atribuir al compuesto obtenido la fórmula (I).  
El producto presenta una escasa solubilidad en agua.

Ejemplo 2 - Acido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico

5 Se ponen en suspensión, en un reactor corona-  
do por un refrigerante y por un dispositivo de Dean Stark,  
55,2 g (0,4 moles) de ácido salicílico y 95 g de ácido 4-clo-  
rofenoxi-isobutírico en 500 ml de xileno. Se añaden 5 g de  
ácido para-toluensulfónico y se calienta a reflujo, elimi-  
10 nando agua a medida que se forma. La reacción es bastante  
lenta y cuando la cantidad teórica de agua ha sido recogida  
se deja enfriar y se lava la solución obtenida para elimi-  
nar el ácido para-toluensulfónico. Por concentración bajo  
vacío y recogida del residuo con 2 volúmenes de tolueno,  
15 se obtienen, después de recristalización, de 100 a 110 g de  
producto blanco idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3 - Acido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico

20 Se ponen en suspensión, en un aparato de reac-  
ción enfriado por un baño de hielo, 55,2 g (0,4 moles) de  
ácido salicílico y 95 g (0,41 moles) de ácido 4-clorofeno  
xi-isobutírico en 250 ml de dimetilánilina anhidra, y se  
añaden, lentamente, sin que la temperatura sobrepase los  
5°, 460 g de tricloruro de fósforo. Progresivamente todo  
25 pasa a solución; se deja agitando durante 3 horas a 5° y  
se filtra con succión durante 3 horas, dejando que la tem-  
peratura ascienda a 15° aproximadamente. Se vierte enton-  
ces la mezcla de reacción sobre una mezcla de 300 g de  
hielo y 1 litro de agua, que contiene 100 ml de ácido clor-  
30 hídrico, vigilando que la temperatura no sobrepase los 10°.

1 Se obtiene una suspensión gris, que se filtra con succión, se lava con agua clorhídrica y, después, con agua, hasta desaparición de los cloruros, se seca y se recristaliza en tolueno.

5 Se obtienen 100 g de producto blanco idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

El ácido 4-clorofenoxi-isobutil-salicílico puede obtenerse, igualmente, por combinación de un ácido benzoico sustituido en posición 2, por un átomo de halógeno, con una sal del ácido 4-clorofenoxi-isobutírico. Este método que carece de interés económico para el ácido propiamente dicho, es útil para la preparación de ciertos derivados.

15 La invención concierne, igualmente, a las sales del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico con las bases minerales y orgánicas. Un cierto número de éstos son descritos a continuación, sin que los ejemplos citados tengan, sin embargo, un carácter limitativo.

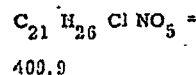
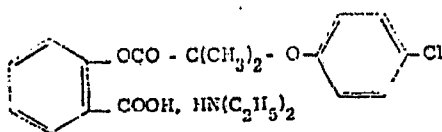
Ejemplo 4 - Sal de magnesio del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico

20 Se disuelven 33,5 g (0,1 moles) de ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico en 200 ml de agua fría, que contienen 4 g de sosa, se filtra el ligero residuo insoluble y se añade un equivalente de cloruro de magnesio en solución en 50 ml de agua. La sal de magnesio precipita. Se filtra con succión, se lava con agua y, después, con alcohol para eliminar los iones cloro, y se seca a 60°.

30 La sal de magnesio del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico se presenta en forma de un polvo blanco que funde con descomposición a 250°.

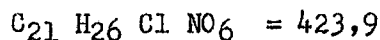
De la misma manera se pueden preparar las sales de todas las bases minerales, en particular de calcio, de aluminio y de hierro. Las sales de sodio y de potasio se obtienen en estado cristalizado por evaporación de las soluciones correspondientes, sin dificultad.

Ejemplo 5 - Sal de dietilamina de ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.



A una solución de 2,93 g de dietilamina en 100 ml de isopropanol, se añaden 13,4 g (0,4 moles) de ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico. Se calienta a 60°C para disolver todo, y se filtra si es necesario. Por enfriamiento cristaliza la sal buscada. Se filtra con succión, se lava con un poco de isopropanol y se seca a 50°. El producto bruto así obtenido se recrystaliza en 3 volúmenes de metil-etil-cetona. Se obtienen así cristales blancos que funde a 130°. Por valoración con ácido perclórico se encuentra un peso molecular aparente de 408,5.

Ejemplo 6 - Sal de dimetilamino-etanol del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.



Se disuelven 6,7 g (0,02 moles) de ácido 4-clorofenoxi isobutiril salicílico en 65 ml de éter anhidro y se añade, manteniendo la temperatura a 20°, una solución de 1,78 g (0,02 moles) de dimetilaminoetanol en 15 ml de éter, agitando enérgicamente. Se separa un pro-

ducto cristalizado blanco, que se filtra con succión, se lava con éter y se seca. La sal obtenida es hidrocópica y funde a 80°. La valoración con ácido perclórico hace aparecer un peso molecular aparente de 427. De manera análoga, se pueden preparar las sales de dietilaminoetanol, de dimetil y de dietilaminopropanol, de morfolino etanol y de piperidino etanol.

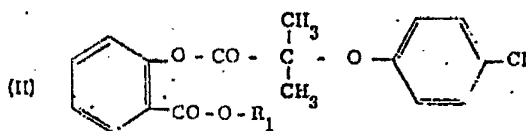
Ejemplo 7 - Sal de colina del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico

A una solución de 3,35 g de ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico (0,01 moles) en 50 ml de isopropanol, se añaden, con agitación, 2,68 g de una solución al 57,16% en bicarbonato de colina (0,01 moles). Se observa un claro desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Se interrumpe la agitación durante media hora y se concentra la solución.

El aceite obtenido cristaliza lentamente en forma de cristales blancos, muy higroscópicos, de punto de fusión muy bajo.

II) ESTERES DEL ACIDO 4-CLOROFENOXI-ISOBUTIRIL-SALICILICO.

Corresponden a la fórmula



y se puede preparar, fácilmente, a partir del ácido I por los procedimientos conocidos de esterificación.

Un procedimiento particularmente práctico consiste en preparar el cloruro de ácido y en hacer reaccionar éste con el alcohol o eventualmente, con el amino

1 alcohol deseado, eventualmente en presencia de un disolvente y de un agente alcalino destinado a fijar el ácido clorhídrico liberado.

5 Igualmente, se puede provocar la eliminación de una molécula de agua entre el ácido y el alcohol deseado, por calentamiento, eventualmente en presencia de un catalizador ácido como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido para-toluensulfónico.

10 También se puede hacer reaccionar una sal de sodio o de potasio del ácido, con un halogenuro de alcoholo, en presencia de un disolvente y en caliente. Los productos de acuerdo con la fórmula (II) pueden ser preparados, igualmente, a partir del éster correspondiente del ácido salicílico, por acilación del grupo OH por el ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico, según los procedimientos de acilación conocidos y, especialmente, los descritos en los ejemplos 1, 2 y 3.

20 La invención concierne, igualmente, a las sales que los productos según la fórmula (II) son susceptibles de producir con los ácidos minerales u orgánicos, cuando el radical  $R_1$  comprende una función aminada. A continuación, se dan ejemplos de estos diferentes procedimientos, sin que las precisiones aportadas tengan, sin embargo, un carácter restrictivo.

25 Ejemplo 8 - Cloruro del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.

30 Se ponen en suspensión 15 g de ácido (I) en 60 ml de cloroformo y se añade un exceso de cloruro de tionilo. Se calienta a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de gas (3 horas) y, después, se concentra bajo

1 vacío. El cloruro de ácido se presenta en forma de cristales de color amarillo pálido, que funden a 74<sup>o</sup>.

5 Ejemplo 9 - Ester etílico del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico

Se vierte poco a poco, en una solución de 15,5 g (0,044 moles) de cloruro de ácido preparado según el Ejemplo 8, en 60 ml de cloroformo, una mezcla de 10 ml de etanol, 15 g de piridina y 30 ml de cloroformo, enfriando con un baño de agua helada. Seguidamente, se lleva durante 3 horas a 5<sup>o</sup>, se recoge con agua, se decanta, se lava la capa orgánica con agua clorhídrica, se seca y se concentra bajo vacío. Se obtiene un residuo oleoso que cristaliza rápidamente. Recristalizado en hexano, funde a 124<sup>o</sup>C.

De manera análoga, se pueden preparar los ésteres metílicos, propílicos, butílicos y, en general, de todos los alcoholes primarios de menos de 6 átomos de carbono.

20 Ejemplo 10 - Ester butílico del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.

Se disuelven, en 300 ml de tolueno, 13,4 g (0,04 moles) de ácido I, 7 g de butanol y se añaden 1,5 g de ácido para-toluensulfónico. Se calienta la mezcla a reflujo, separando el agua formada con ayuda de un dispositivo de Dean Stark. Cuando se ha separado la cantidad prevista de agua (6 horas), se deja enfriar, se lava con agua y, después, con agua bicarbonatada, se seca y se concentra bajo vacío.

30 El residuo oleoso cristaliza lentamente.

1 Recristalizado en hexano, funde a 64°C.

Ejemplo 11 - Ester metílico del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.

5 Se disuelven 55 g de salicilato de metilo en 250 ml de benceno, se añaden 50 g de piridina y, enfriando, 93,2 g de cloruro de ácido 4-clorofenoxi-isobutírico. Una vez terminada la adición, se lleva a reflujo durante 3 horas, se enfría, se recoge con agua helada, se lava con  
10 agua y, después, con ácido clorhídrico, se lava hasta neutralidad, se seca y se concentra bajo vacío.

Se obtiene un residuo oleoso que puede ser utilizado tal cual para la preparación de los productos según el ejemplo 18 y que puede ser purificado por cristalización. Se presenta en forma de cristales blancos que  
15 funden a 70°C.

Ejemplo 12 - Ester de dimetilaminoetilo del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.

20 (Clorhidrato :  $C_{22}H_{25}O_5NCl_2 = 442,3$ )

Se disuelven 23 g (0,065 moles) de cloruro de ácido preparado según el Ejemplo 8, en 230 ml de benceno, se enfría a 15°C con un baño de agua y se añade, agitando, una solución de 5,7 g (0,065 moles) de dimetil-  
25 aminoetanol en 70 ml de benceno, manteniendo la temperatura entre 15 y 20°C. Una vez terminada la adición, se prosigue la agitación durante 2 horas y, después, se filtra con succión el clorhidrato que ha cristalizado. Después de secar y recristalizar en isopropanol o en etanol,  
30 se obtienen 20 g aproximadamente de producto blanco, que

1 funde a 167°C. Por anhidrovolúmetría se obtiene un peso  
molecular aparente de 442. La determinación del cloro to-  
tal hace aparecer un valor de 15,95 (teoría 16,05) y la  
del cloro ionizable, 7,96, para un valor teórico de 8,02.  
5 El análisis elemental ha conducido a los resultados si-  
guientes:

	<u>Encontrado</u>	<u>Calculado</u> para $C_{21}H_{25}O_5NCl_2$
10 C	57,02	57,02
H	5,74	5,70
N	3,18	3,17
O	18,08	18,08

que confirma, así, la estructura atribuída al producto.

Este es poco soluble en agua.

15 Se pueden preparar, sin dificultad, de la  
misma manera, los ésteres de dietilaminoetilo, dimetilami-  
nopropilo y dietilaminopropilo.

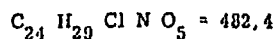
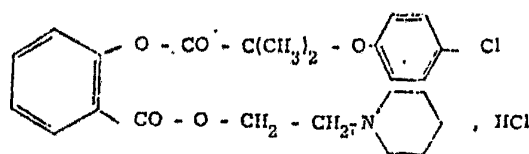
Ejemplo 13 - Ester de piperidinoetilo del ácido 4-clorofe-  
noxi-isobutiril-salicílico.

20 Se hacen reaccionar en benceno, 16,7 g (50  
moles) de cloruro del ácido I sobre 6,46 g de piperidino-  
-2-etanol-1, sin dejar que la temperatura sobrepase los  
20°. Seguidamente, se deja con agitación durante 2 horas  
en frío, se añaden 20 ml de éter, que contienen un poco de  
25 ácido clorhídrico gaseoso en solución. El clorhidrato pre-  
cipita en forma de cristales blancos, que se filtran con  
succión, se secan y se recristalizan en metanol. Se obtie-  
nen 17 g de producto cristalizado blanco, que funde a 220°  
con sublimación, poco soluble en agua. El análisis elemen-  
30 tal ha dado los resultados siguientes:

	<u>Encontrado</u>	<u>Calculado</u>	para $C_{24}H_{29}Cl_2NO_5$
1	C	59,8	59,8
	H	6,13	6,06
	N	3,11	2,94
5	O	17,2	16,58

estableciendo, así, la estructura del clorhidrato del éster de piperidino-2-etilo del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.

10



15

Se pueden preparar, sin dificultad, ésteres de 2-metil-, 3-metil-4-metil-piperidino-etilo del ácido I, actuando del mismo modo con los derivados correspondientes del piperidino-2-etanol. El clorhidrato del producto metilado en 4, funde a 179-180° (la base a 64°).

20

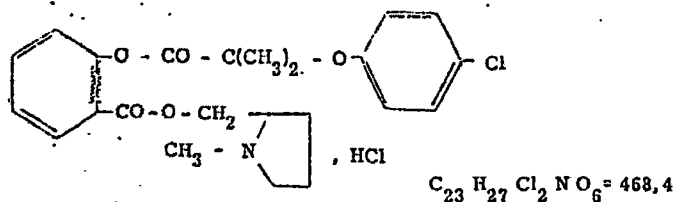
Ejemplo 14 - Éster de morfolino-2-etilo del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.

25

Actuando de manera análoga con el morfolino-2-etanol, se obtiene sin dificultad el éster correspondiente, cuyo clorhidrato se presenta en forma de cristales blancos que funden a 174°. Se obtiene del mismo modo, sin dificultad, el éster de pirrolidino-2-etilo, cuyo clorhidrato funde a 189-190° y cuya base funde a 78°.

30

Ejemplo 15 - Éster de N-metil-hidroximetil-2-pirrolidino del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico



5

Se disuelven 16,7 g (0,05 moles) de cloruro del ácido I en 120 ml de benceno y se añaden, manteniendo la temperatura hacia los 15°, 5,75 g de N-metil-hidroximetil-2-pirrolidina (0,05 moles) en solución en 50 ml de benceno. Se agita durante aproximadamente 2 horas, se filtra con succión el clorhidrato cristalizado. Después de secar y recrystalizar, se obtienen 16 g de producto cristalizado blanco, que funde a 164°, soluble en agua. La determinación anhidrovolumétrica da un peso molecular aparente de 467.

15

El contenido de cloro ionizable encontrado es de 7,58 para un valor teórico de 7,57, y el contenido de cloro total de 15,19 para un valor teórico de 15,14, calculado sobre la fórmula anterior.

20

De la misma manera, se puede preparar fácilmente el éster de N-etil- y de N-propil-hidroximetil-2-pirrolidina.

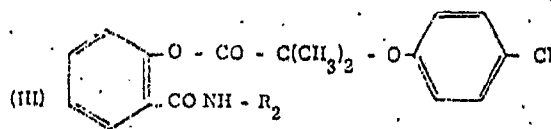
25

Los clorhidratos de los ésteres descritos anteriormente, son frecuentemente poco solubles en agua. Por el contrario, los tartratos ácidos correspondientes son solubles en más de un 5% en agua fría.

### III) AMIDAS DEL ACIDO 4-CLOROFENOXI-ISOBUTIL-SALICILICO

Corresponden a la fórmula

30

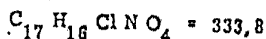
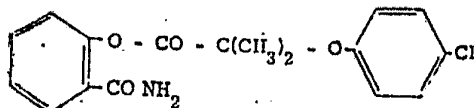


y pueden ser preparadas fácilmente, bien sea a partir del ácido I, según los procedimientos conocidos de la química orgánica, por reacción con la amina deseada y con eliminación de una molécula de agua, eventualmente en presencia de un catalizador y de un disolvente, o bien sea a partir de un derivado funcional del ácido I, tal como cloruro de ácido o éster de alcohol de bajo peso molecular, por acción de la amina deseada en presencia eventualmente de un disolvente y de un catalizador o agente de fijación del ácido clorhídrico eventualmente liberado.

Igualmente, se pueden preparar los productos según la fórmula (III) a partir de un derivado correspondiente del ácido salicílico, por acilación con el ácido 4-clorofenoxy-isobutírico o eventualmente con un derivado funcional de éste, tal como el cloruro de ácido, eventualmente en presencia de un disolvente y de un catalizador.

La invención concierne igualmente a las sales que los productos según la fórmula (II) son susceptibles de producir con los ácidos minerales y orgánicos cuando el radical R<sub>2</sub> comprende una segunda función amina. A continuación, se dan ejemplos de preparación, sin que las precisiones aportadas tengan, sin embargo, un carácter restrictivo.

Ejemplo 16 - Amida de ácido 4-clorofenoxy-isobutiril-salicílico



A partir del cloruro de ácido.

Por una solución de 15,5 g (0,044 moles) de cloruro de ácido preparado según el Ejemplo 8, en 150 ml de éter, se hace burbujear, enfriando con agua helada, gas amoníaco, hasta reacción alcalina persistente. Se recoge con agua, se lava hasta neutralidad, se concentra y se recristaliza el residuo en tolueno.

Se obtienen 13 g de producto cristalizado blanco, que funde a 171°.

El análisis elemental ha dado los resultados siguientes:

	<u>Encontrado</u>	<u>Calculado</u>	para $C_{17}H_{16}ClNO_4$
C	61,42	61,20	
H	4,85	4,83	
N	4,42	4,20	
O	19,13	19,7	

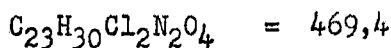
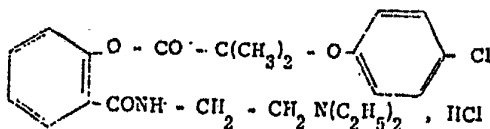
b) A partir de la amida salicólica

A una suspensión de 6,85 g (0,05 moles) de salicilamida en 50 ml de cloroformo, se añaden 5,5 g de trietilamina y, después, agitando, una solución de 11,65 g (0,05 moles) de cloruro de 4-cloro fenoxi-isobutirilo en 20 ml de cloroformo. Se disuelve todo y se mantiene la mezcla a 50° durante 3 horas. Se enfría, se recoge con agua, se lava para eliminar los cloruros, se seca, se concentra bajo vacío y se recristaliza el residuo en to-

lueno.

Se obtienen 15 g de producto cristalizado blanco idéntico al precedente.

Ejemplo 17 - Amida de dietilamino-2-etilamina y del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico.

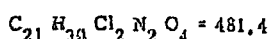
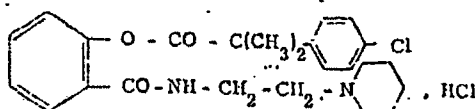


Se disuelven 15,5 g de cloruro del ácido I, preparado según el Ejemplo 8, en 80 ml de cloroformo, y se añade una solución de 5,1 g (0,044 moles) de dietilamino-2-etilamina en 50 ml de cloroformo. Se agita durante 3 horas la temperatura ambiente, se alcaliniza con un exceso de amoníaco, se lava con agua la capa orgánica, se seca y concentra bajo vacío. Se obtiene así la base en forma de un aceite, que se transforma en clorhidrato por la acción de HCl gaseoso en éter. Se obtienen 16 g aproximadamente de producto cristalizado blanco que funde a 150°C, soluble en agua. El peso molecular aparente determinado por anhidrovolimetría es de 474. Los análisis elementales han dado los resultados siguientes:

	<u>Encontrado</u>	<u>Calculado</u>	para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
C	58,93	58,87	
H	6,46	6,44	
N	5,93	5,96	
O	13,49	13,49	
Cl total	15,08	15,14	

El cloro ionizable encontrado es de 7,56 para un valor teórico de 7,57.

1 Ejemplo 18 - Amida de piperidino-2-etilamina del ácido  
4-cloro-fenoxi-isobutiril-salicílico



Se mezclan 5,6 g (0,44 moles) de piperidino-2-  
 -etilamina y 18 g de éster metílico del ácido 4-cloro-  
 fenoxi-isobutiril-salicílico preparado según el Ejemplo 11,  
 10 y se calienta a 80-90°, destilando el metanol a medida que  
 se forma. Cuando se ha recogido la cantidad prevista de  
 metanol, se deja enfriar, se recoge con 50 ml de cloro-  
 formo, y se lava con agua. Se seca, se concentra bajo vacío.  
 El aceite obtenido se disuelve en éter y se transforma en  
 15 clorhidrato por la acción de HCl gaseoso. Después de fil-  
 trar con succión y de secar, se obtiene el polvo cristali-  
 no blanco, prácticamente insoluble en agua y que funde a  
 134°.

El análisis elemental ha dado los resultados  
 20 siguientes:

	<u>Encontrado</u>	<u>Calculado</u>	para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4$
C	59,88	59,88	
H	6,24	6,28	
N	6,17	5,82	
25 O	13,58	13,58	

El cloro ionizable ha dado un valor de 7,35  
 para un valor teórico de 7,38.

Operando como se ha indicado en los ejemplos  
 16, 17 y 18, se han obtenido las amidas de las aminas si-  
 30 guientes:

1	Morfolino-2-etilamina	$R_2 = \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$	
			PF (HCl) : 124 - 125°
	Monoetilamina	$R_2 = \text{HN} \text{C}_2 \text{H}_5$	PF (HCl) = 119°
	Dietilamina	$R_2 = \text{N}(\text{C}_2 \text{H}_5)_2$	PF (HCl) = 70-80°
5	n-butilamina	$R_2 = \text{HN} \text{C}_4 \text{H}_9$	PF (HCl) = 125°
	N-metil-metilamino-		
	-2-pirrolidina	$R_2 = \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2 - \text{NH} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	PF (HCl) = 171°
	N-etil-metilamino-		
10	-2-pirrolidina	$R_2 = \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2 - \text{NH} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_2 \text{H}_5$	PF (HCl) = 177°
	N-alil-metilamino-		
	-2-pirrolidina	$R_2 = \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2 - \text{NH} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$	PF (HCl) = 144°
15	N-metilpiperazina	$R_2 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} - \text{CH}_3$	PF (HCl) = 190°

La preparación de las sales, distintas del clorhidrato, de las amidas descritas anteriormente, se puede hacer sin dificultad, bien sea a partir de las bases por combinación con el ácido deseado, bien sea por doble descomposición a partir del clorhidrato, cuando éste es soluble en agua. Igualmente, se pueden preparar derivados solubles, transformando los derivados anteriores en N-óxidos por acción del agua oxigenada.

Los productos según la invención presentan interesantes propiedades farmacológicas, que permiten prever su utilización en terapéutica, bien sea aisladamente, bien sea asociados a otros principios activos, en presencia de excipientes compatibles, bajo todas las formas farmacéuticas habituales.

1 La toxicidad de los productos según la inven-  
 ción, determinada con ratones de la cepa NMRI, se traduce  
 por DL 50 que varían de 750 a 3.500 mg/kg por vía oral, y  
 de 50 a 400 mg por vía intravenosa. A título de ejemplo,  
 5 el producto preparado según el Ejemplo 17 presenta una  
 DL 50 a 750 mg/kg por vía oral y de 80 mg/kg por vía in-  
 travenosa. El producto según el ejemplo 15 tiene una  
 DL 50 de 3.500 mg/kg por vía oral, y de 80 mg por vía in-  
 travenosa.

10 Los productos según la invención presentan  
 actividades analgésicas y antiinflamatorias que se han  
 puesto en evidencia con ratones de la familia NMRT, sometidos  
 a la acción de la fenilbenzoquinona. Treinta minutos  
 después de la administración de los productos a ensayar,  
 15 se inyecta a los animales, situados aisladamente en vasos  
 de precipitados de 600 ml, fenilbenzoquinona por vía in-  
 traperitoneal, a razón de 25 ml por animal. Se cuenta  
 entonces, individualmente, el número de espasmos efectua-  
 dos por los animales desde el 5º al 15º minuto, y desde  
 20 el 15º al 25º minuto siguientes a la inyección.

Los resultados observados se consignan en la  
 tabla siguiente.

25

Tiempo después de la inyección	Testi- gos	Aspiri- na 100 mg/kg	Aspiri- na 200 mg/kg	Ejemplo 15 300 mg/kg	Ejemplo 13 300 mg/kg
5-15'	46	21	7	19	19
15-25'	34	20	9	13	18
5-25'	80	41	16	32	37
30 % dismi- nución	-	49%	80%	60%	54%

1 Estas observaciones hacen aparecer que los  
productos según la invención, presentan una actividad anti-  
inflamatoria clara, tal como aparece ésta en la tabla si-  
guiente. Habida cuenta de los pesos moleculares, la pro-  
5 porción efecto/dosis es del mismo orden que la de la as-  
pirina.

Los productos según la invención tienen,  
igualmente, una actividad antipirética, puesta en eviden-  
cia con ratas macho que se han vuelto hipertérmicas por  
10 inyección subcutánea de levadura de cerveza (2 g/kg). Los  
ensayos han hecho aparecer una actividad antipirética que  
varía, para una dosis igual, de 20 a 160% de la de la aspi-  
rina.

Los productos según la inyección presentan  
15 una actividad hipocolesterolemica, puesta en evidencia,  
bien sea con ratas macho de la cepa IFFA, en estado de  
hipolipidemia e hipercolesterolemia, provocado por inyec-  
ción de TRITON WR 1339, bien sea con ratas macho sometidas  
a un régimen hipercolesterolemiante. Los experimentos ha-  
20 cen aparecer actividades que se sitúan entre 40 y 120% de  
las del ácido nicotínico para la disminución del coleste-  
rol, y de 15 a 80% para la disminución de los lípidos to-  
tales.

A título de ejemplo, se encontrará seguida-  
25 mente la tabla de los resultados observados con ratas some-  
tidas a un régimen hipocolesterolemiante, con el producto  
según el Ejemplo 15; ésta hace aparecer la variación del  
índice de colesterol en g/litro en función del tiempo trans-  
currido, siendo la sustancia de referencia escogida, el  
30 clofibrato.

Días	D + 0	D + 5	D + 10	D + 15	D + 30
Testigos	0,94±0,05	5,06±0,51	6,33±1,29	6,92±2,78	4,36±1,20
Clofi- brato 120 mg/ kg/día	0,94±0,09	5,80±1,35	4,61±2,02	4,80±2,70	5,35±1,78
% de dismi- nución	-	-	27 %	30 %	-
Ejemplo 15 260 mg/kg/ día	0,95±0,05	4,93±0,73	3,72±1,05	4,95±1,39	4,95±1,27
% de dismi- nución	-	-	41 %	28,5 %	-

15 Estas cifras ponen perfectamente en evidencia la acción de los productos según la invención.

Los productos según la invención ejercen, igualmente, una actividad que se opone a la agregación o asociación de plaquetas, puesta en evidencia con el agregómetro de MUSTARD, con agitación continua, sobre plasma enriquecido en plaquetas, obtenido a partir de sangre de conejo, provocándose la agregación con ayuda de A. D. P., de adrenalina y de colágeno, en concentraciones que varían entre 2,5 y 20 micromoles.

20

25 Estos experimentos han puesto en evidencia una actividad opuesta a la agregación de plaquetas, para concentraciones molares en el plasma comprendidas entre  $5 \cdot 10^{-4}$  y  $2 \cdot 10^{-2}$ , que varían de 5 a 80% de la inhibición normal y proporcional a la concentración en los límites

30 indicados.

1 El conjunto de los resultados obtenidos permite prever la utilización de los productos según la invención para los tratamientos de los estados hipercolesterolémicos y de los fenómenos de agregación de plaquetas.

5

10 REIVINDICACIONES

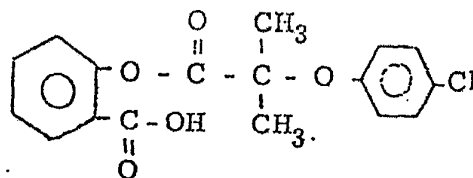
15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación del ácido 4-clorofenoxi-isobutiril-salicílico, de la fórmula I:

25



30

así como de sus sales con las bases minerales y orgánicas, en el que se esterifica la función fenol del ácido salicílico por reacción con el cloruro del ácido para-clorofeno

1 xi-isobutírico o por reacción con el anhídrido de dicho  
ácido para-clorofenoxi-isobutírico; y, opcionalmente, se  
hace reaccionar el compuesto obtenido con bases minerales  
u orgánicas para producir las sales correspondientes.

5 2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL  
ACIDO 4-CLOROFENOXI-ISOBUTIRIL-SALICILICO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

14. III. 1977

P.A.



15

20

25

30