



ESPAÑA

19 ES	11	NÚMERO	446076	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		
	22			

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO		
P 25 17 229.6	18 Abril 1975	Alemania
P 26 04 560.3	6 Febrero 1976	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS FENILALCANOICARBOXILICOS.

CONCEDIDA

71 SOLICITANTE (ES)

Boehringer Mannheim GmbH.

18 FEB. 1977

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Mannheim-Waldhof, (Alemania)

72 INVENTOR (ES)

Dr.ing. Kurt Stach, Dr.rer.nat. Elmar Bosies, Dr.rer.nat. Ruth Heerdt, Dr.rer.nat. Hans-Frieder Kühnle, Prof.Dr.rer.nat. Felix Helmut Schmidt.

73 TITULAR (ES)

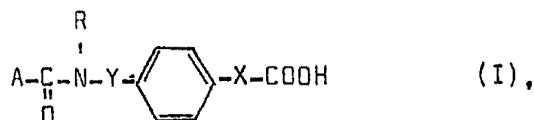
La misma solicitante.

74 REPRESENTANTE

D. Carlos Fernández Candelas.



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos fenil-alcanocarboxílicos de la fórmula general I



5 en la que

A significa un radical arilo, aralcohilo o arilvinilo sustituido eventualmente con hidroxilo, halógeno, con grupos trifluorometilo, alcoholo, alcoholmercepto, alcoxi, alquenilo, alcoxialcoxi, amino sustituido con alcoholo, ariloxi o grupos ariloxi sustituidos con alcoxi, un radical ariloxialcoholo o ariltioalcoholo, o un sistema de anillo heterocíclico eventualmente sustituido con halógeno o con grupos alcoholo o alcoxi;

15 Y significa una línea de valencia o un grupo alcoholeno inferior con 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente ramificado;

X significa una cadena alcoholeno con 2 a 8 átomos de carbono, saturada o insaturada, de cadena recta o ramificada, debiendo encontrarse por lo menos 2 átomos de carbono entre el anillo benceno y el grupo carboxilo; y

20 R significa hidrógeno o alcoholo inferior;

a sus sales, ésteres y amidas fisiológicamente inocuos, para su utilización para la preparación de medicamentos con efecto hipoglicémico y/o hipolipidémico.

25 Como "alcoholo" y "alcoxi" han de entenderse en todos los casos radicales de cadena recta o ramificados con 1 a 5 -



átomos de carbono. Preferiblemente encuentran utilización, en el caso del radical alcohilo de cadena recta el grupo metilo, en el caso del radical alcohilo ramificado el grupo butilo terciario, y en el caso del radical alcohilmercapto la agrupación metilmercapto. Amino sustituido con alcohilo debe ser especialmente dimetilamino. Como el radical alquenilo se entiende un radical con 2 a 5 átomos de carbono, sobre todo el radical alililo, como radical arililo se entiende preferiblemente el grupo fenilo, y como radical alcoxi-alcoxi se entiende un radical con 2 a 5 átomos de carbono, especialmente la agrupación metoxietoxi. Como radical arilo se entienden grupos aromáticos con 6 a 10 átomos de carbono, especialmente el radical naftilo y el radical fenilo.

Aralcohilo debe significar sobre todo el radical α -feniletilo, el radical β -feniletilo sustituido con grupos butilo terciario y/o grupos hidroxilo, así como el radical fluorenil-(9)-metilo, arilvinilo debe significar un grupo estirilo eventualmente sustituido con halógeno y/o alcoxi. Como radicales ariloxialcohilo o ariltioalcohilo encuentran utilización preferiblemente los radicales fenoximetilo o feniltiometano.

El sistema de anillo heterocíclico eventualmente sustituido debe representar preferiblemente los radicales tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridilo, piazolilo, cromaniolo, quinoleílo, indolilo, benzoxazolilo o el radical benzofuranilo eventualmente hidrogenado de modo parcial.

Como halógeno se entienden flúor, cloro y bromo.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales, ésteres y amidas fisiológicamente inocuos, poseen sor-

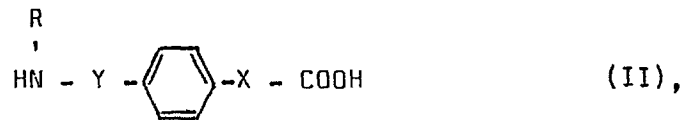


preparentemente una pronunciada actividad hipoglicémica y/o hipolipidémica.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados según procedimientos en sí conocidos, preferiblemente:

5

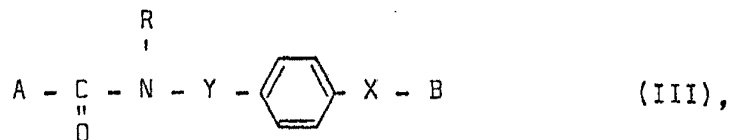
a) haciendo reaccionar una amina de la fórmula general II



10

en la que Y, X y R tienen los significados arriba especificados, o sus derivados de ácidos, con un derivado de ácido reactivo del ácido A-COOH, teniendo A uno de los significados arriba indicados; o

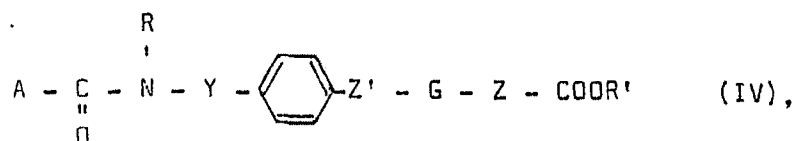
b) oxidando un compuesto de la fórmula general III



15

en la que A, Y, R y X tienen los significados arriba indicados y B representa un radical susceptible de ser transformado en el grupo carboxilo; o

c) reduciendo un compuesto de la fórmula general IV





5

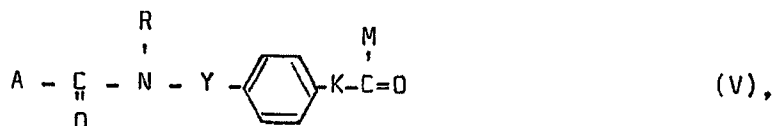
en la que A, R e Y tienen los significados arriba especificados, Z significa una cadena alcohileno con 1 a 7 átomos de carbono, saturada o insaturada, de cadena recta o ramificada, Z' es igual a Z o a una línea de valencia, R' significa hidrógeno o un grupo alcohilo y G significa el grupo $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}$ o el grupo

$\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{L}}{\text{C}}}\text{-}$, en donde L representa el grupo hidroxilo o un halógeno;

o

d) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general V

10



15

en la que A, R e Y tienen los significados arriba indicados, M significa hidrógeno o alcohilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, y K representa una línea de valencia o una cadena alcohileno con 1 a 6 átomos de carbono, saturada o insaturada, de cadena recta o ramificada, con un componente metilénico reactivo de la fórmula general VI



20

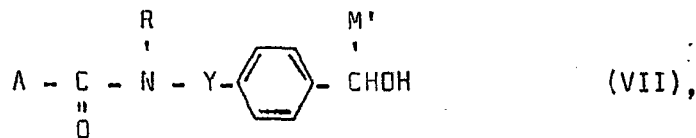
en la que P significa hidrógeno, un metal alcalino, alcohilo inferior o un grupo acilo y Q significa hidrógeno, el grupo nitrilo, alcohilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, o el



radical -COOP, en el que P tiene los significados arriba indi-
cados;

siendo el compuesto insaturado obtenido eventualmente saponi-
ficado, descarboxilado o hidrogenado a continuación; o

5 e) en el caso de que X represente en la fórmula ge-
neral I una cadena alcoholeno con 2 a 4 átomos de carbono sa-
turada, de cadena recta o ramificada, haciendo reaccionar un
compuesto de la fórmula general VII

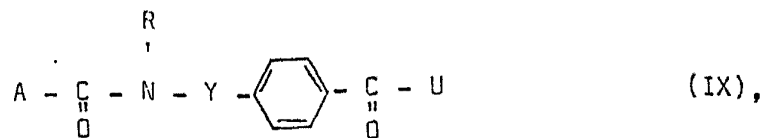


10 en la que A, R e Y tienen los significados arriba indicados,
y M' significa hidrógeno o alcoholo inferior con 1 a 2 átomos
de carbono, con un compuesto de la fórmula general VIII



en la que Hal significa halógeno; o

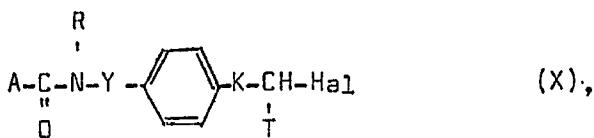
15 f) en el caso de que X en la fórmula general I re-
presente una cadena alcoholeno con 2 a 4 átomos de carbono sa-
turada, de cadena recta, haciendo reaccionar una cetona de la
fórmula general IX





en la que A, R e Y tienen los significados arriba indicados y U representa un grupo alcoholilo con 2 a 4 átomos de carbono, en las condiciones de la "síntesis de Willgerodt-Kindler", o

5 g) haciendo reaccionar un compuesto halogenado de la fórmula general X



10 en la que A, R, Y, K y Hal tienen los significados arriba indicados y T puede ser hidrógeno o alcoholilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, con un componente metilénico reactivo de la fórmula general XI



15 en donde R₂ representa alcoholilo inferior, R₁ representa hidrógeno o alcoholilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, Me representa metales alcalinos o alcalino-térreos y W representa el radical OR₂ o el grupo metilo, saponificando y eventualmente descarboxilando, y a continuación, eventualmente, transformando los derivados de ácido obtenidos de la fórmula general I - en el ácido libre, o en caso deseado esterificando el ácido libre obtenido de la fórmula general I, transformándolo en una amida o en sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

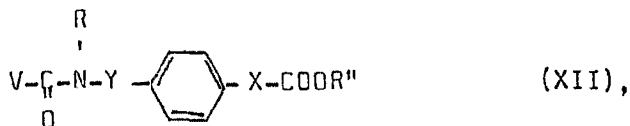
20

En el caso del modo de procedimiento a) encuentran



utilización en calidad de derivados de ácido reactivos del ácido A-COOH, sobre todo, cloruros de ácido, que pueden obtenerse de modo usual haciendo reaccionar el ácido carboxílico con cloruro de tionilo. De igual modo pueden emplearse también sus -
5 ésteres, azidas, anhídridos o anhídridos mixtos. La reacción con el producto intermedio de la fórmula general II puede llevarse a cabo de acuerdo con "Schotten-Baumann". Si se quiere trabajar en condiciones anhidras, se utilizan preferiblemente piridina absoluta o cloruro de metileno con una adición de una
10 amina terciaria (tal como por ejemplo trietilamina). En lugar del compuesto amínico libre pueden emplearse también las sales del mismo. Como derivados de ácido de los compuestos de la fórmula general II entran en consideración los ésteres, sobre todo los ésteres metílicos y etílicos, los nitrilos, las amidas de ácido o los anhídridos de ácido, que luego eventualmente,
15 de acuerdo con métodos en sí conocidos, pueden ser transformados en el grupo carboxilo libre deseado, en el grupo éster o en el grupo amido.

Los compuestos de la fórmula general II son nuevos
20 y pueden ser preparados por ejemplo, en medio ácido o alcalino, por hidrólisis de un compuesto de la fórmula general XII



en la que Y, R y X tienen los significados arriba indicados y R'' debe significar hidrógeno o alcoholo inferior, preferiblemente metilo o etilo y V debe significar un radical arilo, al



cohilo inferior o alcoxi inferior.

Los compuestos de la fórmula general XII en que V es alcoholito y alcoxi inferior son nuevos y poseen, igual que los compuestos de la fórmula general I, un efecto hipoglicémico y/o hipolipidémico.

Como grupo B oxidable en sustancias de la fórmula general III entran en consideración preferiblemente grupos hidroximetilo, aminometilo y formilo o sus derivados funcionales, que pueden ser oxidados con facilidad con los agentes oxidantes usuales, tales como por ejemplo permanganatos o dicromatos, en el caso de grupo formilo también con oxígeno del aire, para formar el grupo carboxilo.

Los compuestos de la fórmula general III, que son utilizados como compuestos de partida en el modo de procedimiento b) son nuevos y poseen, como precursores de los compuestos de la fórmula general I, también actividad hipoglicémica y/o hipolipidémica. Son preparados de acuerdo con procedimientos en sí conocidos, especialmente de manera análoga al modo de procedimiento a), empleándose en lugar del ácido de la fórmula general II el correspondiente compuesto con el grupo B oxidable. Evidentemente, no obstante, también a la inversa, compuestos de la fórmula general I o sus derivados de ácido - tales como por ejemplo ésteres, halogenuros de ácido y amidas de ácido, pueden ser transformados por reducción en compuestos de la fórmula general III.

Los derivados de ácidos cetocarboxílicos de la fórmula general IV, utilizados en el modo de procedimiento c) como material de partida, pueden ser preparados, en el caso de



que Z' signifique una línea de valencia, por reacción de un compuesto de la fórmula general XIII



5 en la que A, R e Y tienen los significados arriba indicados, con un cloruro de éster de ácido de la fórmula general XIV



10 en donde Hal significa cloro o bromo, Z significa una cadena alcohileno con 1 a 7 átomos de carbono saturada o insaturada, de cadena recta o ramificada, y R''' significa alcohol inferior, preferiblemente metilo o etilo, de acuerdo con condiciones de Friedel-Crafts de modo en sí conocido. Los ésteres formados de este modo pueden ser saponificados a continuación para formar el ácido. En lugar de un cloruro de éster de ácido puede utilizarse eventualmente también un anhídrido de ácido de la

15 fórmula general XV



en la que D debe ser una cadena alcohileno con 2 a 7 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada.



En el caso de que Z' no sea igual a una línea valen-
cia, los derivados de ácidos cetocarboxílicos de la fórmula -
general (IV), empleados como material de partida en el modo -
de procedimiento c), pueden ser preparados según métodos en -
5 sí conocidos, tales como por ejemplo la condensación de ésteres según Claisen.

Los compuestos de la fórmula general IV, que son uti-
lizados como compuestos de partida en el modo de procedimien-
to c), son nuevos y poseen también actividad hipoglicémica y/o
10 hipolipidémica.

La reducción de los compuestos de la fórmula general
IV en que G es un grupo ceto, se puede llevar a cabo por ejem-
plo con ayuda de zinc/ácido clorhídrico en el sentido de una
"reducción de Clemmensen" o de acuerdo con "Wolff-Kishner" con
15 hidrazina/álcali. No obstante, de modo preferible, ésta se lle-
va a cabo catalíticamente en presencia de metales nobles tales
como por ejemplo paladio o platino. El disolvente preferido -
es en este caso un alcohol inferior. Puede trabajarse también
en ácido acético glacial, al que se había agragado una cantidad
20 muy pequeña de ácido sulfúrico o perclórico o cantidades quími-
las de ácido clorhídrico. La temperatura de reacción se en-
cuentra en 20-60°C, y la presión se encuentra entre 1 y 10 at-
mósferas de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general IV en que G = $\begin{matrix} -CH- \\ | \\ OH \end{matrix}$
25 pueden ser preparados por ejemplo por reducción de los corres-
pondientes derivados ceto. La reducción se puede llevar a cabo
catalíticamente en presencia de metales nobles, tales como por



ejemplo paladio o platino. Como agente reductor encuentran -
utilización también hidruros metálicos complejos. De modo pre-
ferible se emplea borohidruro de sodio. En este caso la reac-
ción se puede llevar a cabo en un alcohol, especialmente meta-
5 nol, o también en un medio alcalino acuoso. A partir de los -
compuestos hidroxílicos se pueden preparar, según métodos ge-
neralmente conocidos, los derivados halogenados. La reducción
para formar compuestos de la fórmula general I puede llevarse
a cabo en las condiciones arriba indicadas (G = grupo ceto).

10 Las reacciones de acuerdo con el modo de procedimien-
to d) se llevan a cabo de acuerdo con las condiciones de reac-
ción en general conocidas de la "reacción de Perkin" o la
"reacción de Knoevenagel". Los derivados de ácido preparados
según la variante de acuerdo con "Cope" son saponificados a -
15 continuación, con descarboxilación, para formar el ácido. Co-
mo alcoholo inferior del sustituyente P se entienden grupos
alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, especialmente grupos me-
tilo y etilo. Los derivados de ácido cinámico preparados de -
este modo pueden ser hidrogenados luego, por ejemplo catalíti-
camente con paladio o platino, para formar los compuestos sa-
20 turados.

Los compuestos de la fórmula general VII, empleados
en el modo de procedimiento e), pueden ser preparados por re-
ducción de los correspondientes derivados oxo. Como agentes -
25 reductores se emplean hidruros metálicos complejos, preferi-
blemente borohidruro de sodio, borohidruro de litio o hidróge-
no en presencia de paladio o platino. La reacción con compues-
tos de la fórmula general VIII se lleva a cabo en un medio -



fuertemente ácido, tal como por ejemplo ácido sulfúrico al 90%.
Como Hal se entiende especialmente cloro.

5 Las cetonas de la fórmula general IX empleadas en el modo de procedimiento f) pueden ser preparadas con facilidad por acilación de acuerdo con "Friedel-Crafts". La tiomorfolida que resulta en el caso de la "síntesis de Willgerodt-Kindler" es saponificada preferiblemente en medio alcalino.

10 La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento g) se lleva a cabo de acuerdo con el método en sí conocido de la alcoholación de compuestos β -dicarbonílicos. Como el grupo alcohol inferior del sustituyente R_2 se entienden grupos alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo.

15 Los ésteres que aparecen como productos intermedios en el procedimiento arriba mencionado pueden ser aislados o eventualmente saponificados directamente para formar los correspondientes ácidos carboxílicos. A la inversa, los ácidos carboxílicos obtenidos pueden ser hechos reaccionar de nuevo, de acuerdo con métodos en sí conocidos, para formar los ésteres deseados.

20 Las saponificaciones de los ésteres, nitrilos, amidas, etc., se llevan a cabo preferiblemente en medio alcalino.

25 Para una eventual esterificación del grupo carboxilo son apropiados en principio todos los alcoholes. Se prefieren los alcoholes monovalentes inferiores, tales como metanol, etanol o propanol, así como alcoholes polivalentes, por ejemplo glicol, o alcoholes con otros grupos funcionales, tales como etanolamina o glicoléteres.



Las amidas de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser preparadas según métodos en sí conocidos, a partir de los ácidos carboxílicos o de sus derivados reactivos, por reacción con aminas. Como componentes amínicos entran en consideración, por ejemplo, amoníaco, alcoholaminas, dialcohilaminas, etc; no obstante, se prefieren aminoácidos, tales como ácido para-aminobenzoico, ácido antranílico, fenilalanina y β -alanina.

Como sales fisiológicamente inocuas entran en consideración especialmente sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos y de amonio, así como sales con compuestos básicos de efecto reductor del azúcar en la sangre, predominantemente biguanidas. La preparación de estas sales se efectúa de modo en sí conocido, por ejemplo por reacción con las correspondientes bases libres o carbonatos.

Como preparados hipoglicémicos y antihiperlipidémicos de acuerdo con el invento entran en consideración todas las formas de administración por vía oral y parenteral usuales, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones, gotas, supositorios, etc. Para este fin se mezcla la sustancia activa con sustancias excipientes sólidas o líquidas y se las lleva a continuación a la forma deseada. Excipientes sólidos son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico altamente disperso, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilén glicoles). Preparados apropiados



dos para la administración por vía oral pueden contener en ca
so deseado sustancias saporíferas y edulcorantes. Como medio
para inyección entran en consideración preferiblemente agua,
que contiene los aditivos usuales en el caso de soluciones pa
5 ra inyección, tales como agentes estabilizadores, inductores
de disolución y/o tampones. Tales aditivos son, por ejemplo,
tampones de acetato o tartrato, etanol, formadores de comple
jos (tales como ácido etilendiamino-tetraacético y sus sales
no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como po
10 li(óxido de etileno) líquido) para efectuar la regulación de
la viscosidad.

Los siguientes Ejemplos muestran algunas de las nu
merosas variantes de procedimiento, que pueden utilizarse para
la síntesis de los compuestos según el invento. No obstante,
15 no deben constituir ninguna limitación del objeto del invento.

Ejemplo 1

Acido β -(4-(2-(6-cloro-croman-2-carboxamido)-etil)-fenil)-pro
piónico

A una solución de 3,1 g de clorhidrato de éster etí
lico de ácido β -(4-(2-aminoetil)-fenil)-propiónico en 24 ml -
20 de lejía de sosa 1 N se añade a 0°C una solución de 2,8 g de
cloruro de ácido 6-cloro-croman-2-carboxílico en 20 ml de clo
ruro de metileno. Se agita posteriormente a 20°C durante 3 ho
ras, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y la fase orgánica
25 separada se extrae por agitación con solución de bicarbonato
de sodio. La solución en cloruro de metileno es concentrada y
el residuo es calentado sobre baño María durante 1 hora con
20 ml de etanol y 20 ml de lejía de sosa 1 N. Tras separar el



etanol por evaporación se extrae con éter y se acidifica la fase acuosa. El precipitado es recristalizado en isopropanol.

Rendimiento: 2,4 g \approx 52%. Punto de fusión: 128-130°C.

5 El clorhidrato de éster etílico de ácido β - $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico, utilizado como producto de partida, es preparado del siguiente modo:

Variante I

10 Se reduce ácido 4-(2-acetamidoetil)-benzoico, pasando por un anhídrido mixto, con borohidruro de sodio para formar el alcohol 4-(2-acetamidoetil)-bencílico (punto de fusión 72-73°C) y luego es oxidado con dióxido de manganeso activado para formar el 4-(2-acetamidoetil)-benzaldehído (punto de fusión: 81-83°C). La subsiguiente reacción con ácido malónico -
15 proporciona el ácido 4-(2-acetamidoetil)-cinámico (punto de fusión 206-208°C), que es hidrogenado para formar el ácido β - $\overline{4}$ -(2-acetamidoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de fusión 132-133°C). Luego se saponifica en medio ácido y se hace reaccionar directamente con etanol para formar el clorhidrato de éster etílico de ácido β - $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de fusión 165-167°C).
20

Variante II

25 Se hace reaccionar N-acetil-fenetilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico para formar el éster etílico de ácido β -oxo- β - $\overline{4}$ -(2-acetamidoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de fusión 89-92°C), se reduce para formar el éster etílico de ácido β - $\overline{4}$ -(2-acetamidoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de fusión: 96-98°C), se saponifica en medio alcalino para formar el ácido β - $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de -



fusión: 270-272°C) y luego se esterifica para formar el deseado clorhidrato de éster etílico.

De manera análoga

- 5 1. por reacción del clorhidrato de éster etílico de ácido β -4-(2-aminoetil)-fenil-propiónico con los correspondientes cloruros de ácidos carboxílicos se obtienen los siguientes compuestos:
- a) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(4-cloro-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico.
Punto de fusión: 171-173°C después de reprecipitar.
- 10 b) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(3-trifluorometil-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión 113-115°C en tolueno.
- c) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(2-butoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico.
Punto de fusión: 86-88°C en acetato de etilo.
- d) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(2-metilmercapto-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 135-136°C en metanol.
- 15 e) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(2-metoxi-5-metil-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 97-99°C en tolueno.
- f) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 118-120°C en acetato de etilo.
- 20 g) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(2-amiloxi-5-cloro-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 91-93°C en acetato de etilo.
- h) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(2-aliloxi-5-cloro-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 118-120°C en tolueno.
- i) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(5-fluor-2-metoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 126-128°C en isopropanol.
- 25 j) Acido β -<4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-fenoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 102-105°C en isopropanol. El compuesto contiene 1,5 moles de agua de cristalización.



- k) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (2,5-dicloro-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 189-191°C en metanol.
- l) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (2,5-dimetoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión 77-79°C en isopropanol/tolueno.
- 5 m) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (3,5-dicloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 108-110°C en isopropanol/agua.
- n) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (2-fenilpropanamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 124-126°C en isopropanol.
- o) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (5-cloro-2-metoxi-cinamoil-amino)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 144-145°C en isopropanol/agua.
- 10 p) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (5-cloro-3-metoxi-tenoíl-(2)-amino)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 123-124°C en isopropanol.
- q) Acido β - $\bar{4}$ - (2-nicotinoilamino-etil)-fenil $\bar{7}$ -propiónico. Punto de fusión: 180°C en isopropanol/agua.
- 15 r) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo \bar{b} /furoil-(7)-amino)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 145°C en isopropanol.
- s) Acido β -<4- $\bar{2}$ - (4-metilindol-2-carboxamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-propiónico. Punto de fusión: 168-170°C en metanol.
- 20 2.a) por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido \bar{f} - $\bar{4}$ - (2-amino-etil)-fenil $\bar{7}$ -butírico con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene:
- Acido \bar{f} -<4- $\bar{2}$ - (5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil>-butírico. Punto de fusión: 107-109°C en benceno.
- 25 b) por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido \bar{f} - $\bar{4}$ - (2-amino-metil)-fenil $\bar{7}$ -butírico con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene:
- Acido \bar{f} -<4- $\bar{2}$ - (5-cloro-2-metoxi-benzamido)-metil $\bar{7}$ -fenil>-butírico



(sal sódica). Punto de fusión: 127-130°C.

El ácido fué aislado en forma de su sal sódica. El clorhidrato de éster etílico de ácido γ -[4-aminometil]-fenil-butílico, utilizado para ello como producto de partida, es preparado del siguiente modo:

Se somete a clorometilación éster etílico de ácido γ -fenil-butírico para formar el éster etílico de ácido γ -(4-clorometil-fenil)-butírico (punto de ebullición a 0,01 mm : 123-125°C) y a partir de ello con ayuda de la síntesis de Gabriel se obtiene el clorhidrato de éster etílico de ácido γ -[4-aminometil]-fenil-butírico (punto de fusión: 152-155°C).

3. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido δ -[4-(2-aminoetil)-fenil]-valérico (punto de fusión: 148-152°C) con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene:

Acido δ -[4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-fenil]-valérico. Punto de fusión: 95-97°C en benceno/isopropanol.

4. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido α -metil- β -[4-(2-aminoetil)-fenil]-propiónico (en forma de aceite) con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene:

Acido α -metil- β -[4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-fenil]propiónico. Punto de fusión: 109-113°C en ácido acético diluido.

Preparación del clorhidrato:

Acido α -metil-4-(2-acetamido-etil)-cinámico (punto de fusión 145-149°C) es hidrogenado para formar el ácido α -metil- β -[4-(2-acetamido-etil)-fenil]-propiónico (en forma de aceite), luego es saponificado para formar el clorhidrato de ácido α -metil- β -[4-(2-aminoetil)-fenil]-propiónico y a continuación es hecho reaccionar para formar el deseado clorhidrato de éster etílico.



5. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido β -(4-amino-fenil)-propiónico con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene el

Acido β -4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-fenil-propiónico. Punto de fusión: 188-190°C en etanol.

6. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido β -4-(2-aminopropil)-fenil-propiónico (punto de fusión 115-117°C con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene

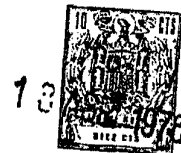
Acido β -4-2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-propil-fenil-propiónico. Punto de fusión: 125-126°C en isopropanol/agua.

Preparación del clorhidrato:

N-acetil-4-acetil-amfetamina (punto de fusión 99-100°C) es oxidada para formar el ácido 4-(2-acetamido-propil)-benzoico (punto de fusión 207-208°C), a partir de ello, por reducción, se obtiene el alcohol 4-(2-acetamido-propil)-bencílico (en forma de aceite), el cual es oxidado luego para formar el 4-(2-acetamido-propil)-benzaldehido (punto de fusión 84-86°C). Por condensación con ácido malónico se obtiene el ácido 4-(2-acetamido-propil)-cinámico (punto de fusión: 207-208°C), que luego es hidrogenado para formar el ácido β -4-(2-acetamido-propil)-fenil-propiónico (punto de fusión 93-96°C). La subsiguiente hidrólisis ácida proporciona el clorhidrato del ácido β -4-(2-aminopropil)-fenil-propiónico, que es esterificado para formar el clorhidrato de éster etílico arriba mencionado.

7. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido α -metil-4-(2-aminoetil)-cinámico (punto de fusión: 270°C) con cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoílo se obtiene

Acido α -metil-4-2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil-cinámico.



Punto de fusión: 188-191°C en etanol.

8. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido β -<4-
2-(N-metil-amino)-etil-fenil>-propiónico (punto de fusión:
162-164°C) con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene

5 Acido β -<4-2-(N-metil-5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil-fenil>-
propiónico. Punto de fusión: 152-153°C en tolueno.

Preparación del clorhidrato:

Se hace reaccionar 4-2-(N-metil-acetamido)-etil-acetofenona
para formar el ácido 4-2-(N-metil-acetamido)-etil-benzoico -
10 (punto de fusión: 149-151°C), se reduce para formar el alcohol
4-2-(N-metil-acetamido)-etil-bencílico (en forma de aceite)
y luego se oxida para formar el 4-2-(N-metil-acetamido)-etil-
benzaldehido (punto de fusión: 54-59°C). Tras condensación con
ácido malónico se obtiene el ácido 4-2-(N-metil-acetamido)-
15 etil-cinámico (punto de fusión: 157-158°C), que es hidrogena
do para formar el ácido β -<4-2-(N-metil-acetamido)-etil-fenil>-
propiónico (punto de fusión: 133-134°C). Después de hidrólisis
se obtiene el clorhidrato de ácido β -<4-2-(N-metil-amino)-etil-
fenil>-propiónico (punto de fusión: 211-212°C) y a partir de -
20 ello, por esterificación, se obtiene el clorhidrato de éster -
etílico arriba indicado.

9. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido β -4-
(aminometil)-fenil-propiónico (punto de fusión: 192-193°C) con
cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene

25 Acido β -4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido-metil)-fenil-propiónico.
Punto de fusión 152-153°C en isopropanol.

Preparación del clorhidrato:

Se reduce ácido 4-ciano-cinámico para formar el clorhidrato de



ácido β - $\overline{4}$ -(aminometil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de fusión: 210-212°C) y luego se esterifica para formar el clorhidrato de éster etílico arriba indicado.

5 10. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido γ - $\overline{4}$ -(2-amino-etil)-fenil $\overline{7}$ -but-2-enoico con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene

a) Acido γ - $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil $\overline{7}$ -but-2-enoico. Punto de fusión: 180-183°C (reprecipitado).

10 11. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido α, α -dimetil- β - $\overline{4}$ -(2-amino-etil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene

a) Acido α, α -dimetil- β - $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil $\overline{7}$ -propiónico. Punto de fusión: 138-141°C en acetado de etilo.

15 El clorhidrato de éster etílico de ácido α, α -dimetil- β - $\overline{4}$ -(2-amino-etil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico, utilizado como material de partida para ello, (punto de fusión: 113-117°C), es preparado del siguiente modo:

20 Se hace reaccionar N-acetil-fenetilamina con cloruro de éster metílico de ácido dimetilmalónico de acuerdo con Friedel-Crafts para formar el éster metílico de ácido α, α -dimetil- β -oxo- $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de ebullición a 0,1 mm : 215-220°C), se reduce, pasando por la etapa del éster metílico de ácido α, α -dimetil- β -hidroxi- β - $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de fusión: 120-123°C) para formar
25 el éster metílico de ácido α, α -dimetil- β - $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de ebullición a 0,1 mm : 180-190°C), se saponifica para formar el clorhidrato de ácido α, α -dimetil-



β - $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico (punto de fusión: 230-235°C)
y luego se esterifica para formar el deseado clorhidrato de éster etílico.

5 12. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido 6- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -hexanoico (punto de fusión: 182-185°C) con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene
Acido 6- \langle 4- $\overline{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil \rangle -hexanoico.
Punto de fusión: 36°C en tolueno.

Preparación del clorhidrato:

10 Se hace reaccionar N-acetilfenetilamina con cloruro de éster metílico de ácido adípico (punto de ebullición a 17 mm : 113-116°C) de acuerdo con Friedel-Crafts para formar el éster metílico de ácido 6-oxo-6- $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -hexanoico (en forma de aceite) y luego se reduce para formar el éster metílico de
15 ácido 6- $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -hexanoico (en forma de aceite). Después de hidrólisis alcalina (punto de fusión del aminoácido : 200-205°C) y subsiguiente esterificación con etanol, se obtiene el clorhidrato de éster etílico arriba indicado.

20 13. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido 6- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -hexanoico con cloruro de 4-cloro-benzoílo se obtiene
Acido 6- \langle 4- $\overline{2}$ -(4-cloro-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil \rangle -hexanoico. Punto de fusión: 140-143°C en etanol/dietiléter.

25 14. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido 7- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -heptanoico (punto de fusión: 137-139°C) - con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene
Acido 7- \langle 4- $\overline{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil \rangle -heptanoico. Punto de fusión: 103-106°C en dietiléter.



Preparación del clorhidrato:

Se hace reaccionar N-acetilfenetilamina con el cloruro de ácido del éster monometílico de ácido heptanodioico (punto de ebullición a 17 mm : 125-128°C), de acuerdo con Friedel-Crafts, para formar el éster metílico de ácido 7-oxo-7- $\overline{4}$ -(2-acetamidoetil)-fenil $\overline{7}$ -heptanoico (en forma de aceite), se saponifica para formar el correspondiente ácido carboxílico (punto de fusión 97-100°C) y luego se reduce para formar el ácido 7- $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -heptanoico (punto de fusión: 108-110°C). Después de hidrólisis alcalina y subsiguiente esterificación con etanol se obtiene el clorhidrato de éster etílico arriba indicado.

15. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido 7- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -heptanoico con cloruro de 4-cloro-benzoílo se obtiene

Acido 7- \langle 4- $\overline{2}$ -(4-cloro-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil \rangle -heptanoico. Punto de fusión: 145-148°C en dietiléter.

16. por reacción de clorhidrato de éster etílico de ácido 9- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -nonanoico (punto de fusión: 135-138°C) con cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoílo se obtiene:

Acido 9- \langle 4- $\overline{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil \rangle -nonanoico. Punto de fusión: 97-100°C en acetato de etilo.

Preparación del clorhidrato:

Se hace reaccionar N-acetilfenetilamina con el cloruro de ácido del éster monometílico de ácido nonanodioico (punto de ebullición a 12 mm: 148-150°C), de acuerdo con Friedel-Crafts, para formar el éster metílico de ácido 9-oxo-9- $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -nonanoico (en forma de aceite), se saponifica pa-



5 ra formar el correspondiente ácido carboxílico (punto de fusión: 106-108°C) y luego se reduce para formar el ácido 9- $\overline{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -nonanoico (punto de fusión: 115-118°C). Después de hidrólisis alcalina y de subsiguiente esterificación con etanol se obtiene el clorhidrato de éster etílico arriba - indicado.

Ejemplo 2.

Acido 4- $\overline{2}$ -(4-cloro-benzamido)-etil $\overline{7}$ -cinámico.

10 A una solución de 4,9 g de clorhidrato de ácido 4- $\overline{2}$ -aminoetil $\overline{7}$ -cinámico (punto de fusión >300°C) en 22 ml de lejía de sosa 1 N, se añaden 30 ml de acetona y luego, gota a gota, una solución de 3,75 g de cloruro de 4-cloro-benzofilo en 15 ml de acetona y 22 ml más de lejía de sosa 1 N. Se continúa agitan-
15 do a 20°C durante 2 horas, se acidifica, se filtra con succión el precipitado y se le recristaliza en etanol. Rendimiento: 4,32 g \approx 61%. Punto de fusión: 253-255°C.

Ejemplo 3.

Acido β - $\overline{4}$ -(2-fenilmercapto-acetamido-etil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico.

20 A una solución de 3,5 g de éster etílico de ácido β - $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico y 1,6 g de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno absoluto se añade gota a gota a 0°C una solución de 2,9 g de cloruro de fenilmercaptoacetilo - en 40 ml de cloruro de metileno absoluto. Después de 30 minutos a 0°C y 2 horas a 20°C se extrae con agua, se seca la fase orgánica y se concentra. El residuo (6,0 g) se pone en ebullición
25 en una solución de 1,3 g de hidróxido de sodio en 50 ml de etanol durante 1 hora sobre un baño María. La sal sódica precipitada se filtra con succión, se disuelve en agua, y el ácido se



precipita por adición de ácido clorhídrico. El producto bruto es recristalizado en isopropanol. Rendimiento: 2,3 g = 67%. Punto de fusión: 119-122°C.

5 De manera análoga, por reacción del éster etílico de ácido β - $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenil $\overline{2}$ -propiónico con los correspondientes cloruros de ácido, se obtienen:

a) Acido β - $\overline{4}$ -(2-fenoxi-acetamino-etil)-fenil $\overline{2}$ -propiónico. Punto de fusión: 140-141°C en isopropanol.

10 b) Acido β - $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(6-cloro-quinolein-8-carboxamido)-etil $\overline{7}$ -fenil $\overline{2}$ -propiónico. Punto de fusión: 210-212°C después de reprecipitación.

Ejemplo 4.

Acido β - $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-bromo-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil $\overline{2}$ -propiónico.

15 A 7,84 g de 3- $\{4$ - $\overline{2}$ -(5-bromo-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -fenil $\overline{2}$ -propanol (punto de fusión 48-50°C) en 100 ml de cloruro de metileno se añade una solución de 2,0 g de bicromato de sodio y 1,5 ml de ácido sulfúrico en 20 ml de agua. Se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente, se separan las fases,
20 se desacidifica la capa orgánica y se la concentra después del secado. El residuo es recristalizado en isopropanol.

Rendimiento: 5,44 g \approx 67%. Punto de fusión: 120-121°C.

Ejemplo 5.

Acido γ - $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(4-metil-indol-2-carboxamido)-etil $\overline{7}$ -fenil $\overline{2}$ -butírico.

25 7,56 g de ácido γ -oxo- γ -(4- $\overline{2}$ -(4-metil-indol-2-carboxamido)-etil $\overline{7}$ -fenil $\overline{2}$ -butírico (punto de fusión: 210-212°C) son hidrogenados a 1 atmósfera de hidrógeno y 40°C en 50 ml de áci



do acético glacial con adición de 0,5 g de paladio sobre carbón y 0,5 ml de ácido perclórico. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, se filtra, la solución se concentra hasta la mitad y se mezcla con agua al tiempo que se enfría. Se extrae varias veces con éter, la fase orgánica se concentra y el residuo se re-
5 cristaliza en tolueno.

Rendimiento: 3,42 g \approx 47%. Punto de fusión: 132-134°C.

Ejemplo 6.

Acido 4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -cinámico.

10 A 11,5 g de ácido malónico en 100 ml de piridina absoluta se añaden 31,75 g de 4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -benzaldehido (punto de fusión: 115-116°C) y 1 ml de pipéridina. La mezcla de reacción se calienta sobre un baño María, hasta que esté terminado el desprendimiento de dióxido de car-
15 bono. Después del enfriamiento se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico concentrado y se filtra con succión el precipitado. A continuación se recrystaliza en etanol.

Rendimiento: 23,4 g \approx 65%. Punto de fusión: 197-198°C.

Ejemplo 7.

20 Acido 4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxibenzamido)-etil $\bar{7}$ - α -metil-cinámico.

3,175 g de 4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\bar{7}$ -benzaldehido (punto de fusión: 115-116°C), 1,3 g de anhídrido de ácido propiónico y 0,96 g de propionato de sodio se hacen -
25 reaccionar entre sí durante 30 horas a 130-135°C. Luego se mezcla con lejía de sosa 2 N, se extrae varias veces con cloruro de metileno, la fase acuosa se trata con carbón activo y se acidifica. El precipitado es recrystalizado en etanol.

Rendimiento: 1,61 g \approx 45%. Punto de fusión: 188-191°C.



Ejemplo 8.

Acido 3-(4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxibenzamido)-etil $\bar{7}$ -fenil)-butírico.

Una mezcla de 16,1 g de 1-{4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxiben
zamido)-etil $\bar{7}$ -fenil}-etanol (producto oleoso, preparado por re
5 ducción de la 4- $\bar{2}$ -(5-cloro-2-metoxibenzamido)-etil $\bar{7}$ -acetofeno
na (punto de fusión: 99-100°C) y 14,1 g de 1,1-dicloroetileno
es añadida gota a gota a 5°C en el espacio de 2 horas a 9,7 ml
de ácido sulfúrico al 90%. Luego se vierte sobre hielo, se ex-
trae con éter, se extrae la fase orgánica con lejía de sosa 2 N
10 y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado.
El producto oleoso es reprecipitado con carbonato de sodio/áci
do clorhídrico y luego es recogido en acetato de etilo. La so-
lución filtrada es concentrada y el residuo es llevado a cris-
talización con éter y agua. Rendimiento: 3,08 g \approx 17%. Punto
15 de fusión: 125-127°C.

Ejemplo 9.

Acido β - $\bar{4}$ -(2-benzamidoetil)-fenil $\bar{7}$ -propiónico.

2,8 g de 4-(2-benzamidoetil)-propiofenona (punto de
fusión: 127-128°C) son calentados a 100°C en el espacio de 1 ho
20 ra junto con 0,5 g de azufre y 3,5 g de morfolina y luego son
puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas. Se deja enfriar
algo, se mezcla con etanol, se filtra, se enfría bien el produc
to filtrado y se filtra con succión. Se obtienen 3,2 g de la ti
morfolida del ácido β - $\bar{4}$ -(2-benzamidoetil)-fenil $\bar{7}$ -propiónico
25 (punto de fusión: 165-168°C).

2 g de esta tiomorfolida se calientan a reflujo con
una solución de 0,6 g de hidróxido de potasio en 10 ml de eta-
nol durante 3 horas. Tras la concentración se diluye con agua,



se trata con carbón activo, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El producto final filtrado con succión y recristalizado en isopropanol tiene un punto de fusión de 164-165°C.

5

Ejemplo 10.

Acido β -[4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil]-fenil]-propiónico.

10

7,19 g de ácido 4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil]-cinámico con hidrogenados en metanol a la temperatura ambiente utilizando 1 g de paladio sobre sulfato de bario. Tras absorber 1 mol de hidrógeno por mol de sustancia empleada se interrumpe la hidrogenación, la solución se filtra, se concentra, y el residuo se recristaliza en isopropanol/agua. Rendimiento: 6,14 g \approx 85%. Punto de fusión: 118-120°C.

15

Ejemplo 11.

Sal de ácido β -[4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil]-fenil]-propiónico con fenetilbiquanida.

20

1,8 g de ácido β -[4-(2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil]-fenil]-propiónico se disuelven en 30 ml de metanol, se añade una solución de 0,12 g de sodio en 5 ml de metanol y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en 30 ml de etanol, se mezcla con 1,15 g de clorhidrato de fenetilbiquanida, se pone en ebullición a reflujo durante 5 horas, se filtra con succión en caliente y el producto filtrado se concentra. El residuo es recogido en isopropanol y es precipitado de nuevo con éter. Este proceso es repetido cuatro veces. Entonces la sal deseada se presenta en forma sólida con un punto de fusión de 160-162°C.

25



Ejemplo 12.

Clorhidrato de ácido β -<4-/2-(5-metoxi-quinoleín-8-carboxamido)-etil-/fenil>-propiónico

A 4,2 g de ácido 5-metoxi-quinoleín-8-carboxílico y
5,35 g de clorhidrato de éster etílico de ácido β -<4-(2-aminoetil)-fenil>-propiónico en cloruro de metileno se añaden a -15°C,
con agitación, 2,1 ml de oxiclorigenato de fósforo y 8,9 ml de trietilamina. Se agita posteriormente durante 30 minutos a -15°C y durante 2 horas a +20°C, se mezcla con agua, la fase orgánica se extrae con lejía de sosa diluída y la fase en cloruro de metileno se concentra totalmente después de la neutralización. El éster etílico oleoso formado de este modo es saponificado a 80°C durante 1 hora con 50 ml de etanol y 50 ml de lejía de sosa 2 N. Se elimina el alcohol en el Rotavapor, se extrae la solución acuosa con cloruro de metileno y se la acidifica. El producto bruto precipitado se recristaliza en isopropanol. Rendimiento: 2,9 g = 34%. Punto de fusión: 222-225°C.

De manera análoga, por reacción del clorhidrato de éster etílico de ácido β -<4-(2-aminoetil)-fenil>-propiónico con los correspondientes ácidos carboxílicos, se obtienen los siguientes compuestos:

a) Clorhidrato de ácido β -<4-/2-(2-N,N-dimetilamino-benzamido)-etil-/fenil>-propiónico. Punto de fusión: 206-208°C en etanol.

b) Acido β -<4-/2-(5-metil-pirazin-2-carboxamido)-etil-/fenil>-propiónico. Punto de fusión: 164-165°C en isopropanol.

c) Acido β -<4-/2-(fluorenil-(9)-acetamido)-etil-/fenil>-propiónico. Punto de fusión: 218-219°C en acetato de etilo.

d) Acido β -<4-/2-(6-bromo-quinoleín-8-carboxamido)-etil-/fenil>-



propiónico. Punto de fusión: 212-214°C en etanol/cloruro de etileno.

e) Acido β -<4-/2-(2-metil-quinolein-8-carboxamido)-etil/-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 140-141°C en isopropanol.

5 f) Clorhidrato de ácido β -<4-/2-(quinolein-8-carboxamido)-etil/-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 204-206°C en isopropanol. (El compuesto contiene 1 mol de agua de cristalización).

g) Acido β -<4-/2-(5-bromo-2-metoxi-nicotinoilamino)-etil/-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 124-125°C en isopropanol.

10 h) Acido β -<4-/2-(5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido)-etil/-fenil>-propiónico

i) Acido β -<4-/2-(indol-7-carboxamido)-etil/-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 107-109°C en tolueno.

15 j) Acido β -<4-/2-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxi-benzamido)-etil/-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 187-191°C en acetato de etilo.

k) Acido β -<4-<2-/3-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxi-fenil)-propienamido/-etil>-fenil>-propiónico (sal sódica). Punto de fusión: 265-268°C.

20 Ejemplo 13.

Acido β -<4-/2-(5-metil-pirazol-3-carboxamido)-etil/-fenil>-propiónico.

25 A una solución de 1,12 g de ácido 5-metil-pirazol-3-carboxílico en 25 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden a -10°C 1,27 ml de trietilamina y 0,85 ml de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de 15 minutos se añaden una vez más 1,27 ml de trietilamina y luego 2,57 g de clorhidrato de éster etílico de ácido β -<4-/2-(2-aminoetil)-fenil/-propiónico, se agi-



ta durante 1 hora a +20°C, se filtra con succión, se concentra el producto filtrado y se recoge el residuo en cloruro de metileno. Después de la extracción con ácido clorhídrico 2 N, con lejía de sosa 2 N y de neutralización, se seca y se concentra. El éster bruto formado de este modo es calentado a reflujo durante 1 hora con 0,6 g de sosa cáustica en 30 ml de etanol. Después del enfriamiento se filtra con succión la sal sódica precipitada, se la disuelve en agua y se acidifica cuidadosamente. El precipitado separado es recristalizado en etanol al 20%.

5

10

Rendimiento: 22%. Punto de fusión: 202-205°C.

Ejemplo 14.

Acido N- β -4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil-fenil-propionil-para-amino-benzoico.

15

20

25

A 7,22 g de ácido β -4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil-fenil-propiónico en 100 ml de cloruro de metileno se añaden a -10°C 2,2 g de trietilamina y 2,6 g de éster trietílico de ácido clorofórmico. Después de 30 minutos se añade gota a gota a esta temperatura una solución de 3,7 g de éster etílico de ácido para-aminobenzoico en 40 ml de cloruro de metileno, se calienta durante 5 horas a 40°C, luego se extrae con ácido clorhídrico 2 N, con lejía de sosa 2 N y con agua, se seca la fase orgánica y se concentra. El éster etílico precipitado de este modo (punto de fusión 158-162°C), es calentado sobre un baño María durante 30 minutos, con 50 ml de etanol y 50 ml de lejía de sosa III, el etanol es eliminado y la solución acuosa es acidificada tras extracción con cloruro de metileno. El precipitado se filtra con succión y se le recristaliza en isopropanol. Rendimiento: 3,5 g (40% de la teoría). Punto de fusión: 216-220°C.



De manera análoga, por reacción de ácido β - $\langle 4-\sqrt{2}-(5-$
cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenil \rangle -propiónico

con éster etílico de ácido antranílico se obtiene el

5 a) Acido N- $\langle\langle\beta-\langle 4-\sqrt{2}-(5$ -cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenil \rangle -
propionil $\rangle\rangle$ -antranílico. Punto de fusión: 163-165°C en isopropa
nol.

con éster etílico de fenilalanina se obtiene la

10 b) N- $\langle\langle\beta-\langle 4-\sqrt{2}-(5$ -cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenil \rangle -propio
nil $\rangle\rangle$ -alanina. Punto de fusión 152-154°C en isopropanol,
con éster etílico de β -alanina se obtiene

c) N- $\langle\langle\beta-\langle 4-\sqrt{2}-(5$ -cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenil \rangle -propio
nil $\rangle\rangle$ -alanina. Punto de fusión: 127-130°C en isopropanol.

Ejemplo 15.

15 Acido N- $\langle 4-\sqrt{2}-(5$ -cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\sqrt{7}$ -cinamoil \rangle -para-
amino-benzoico.

4,5 g de ácido $4-\sqrt{2}-(5$ -cloro-2-metoxi-benzamido)-
etil $\sqrt{7}$ -cinámico y 2 g de éster etílico de ácido para-aminobenzoí
co se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. A 20°C
se añaden primero 1 ml de oxicloruro de fósforo y luego 3 ml de
20 trietilamina. Después de 4 horas se filtra con succión, el pro
ducto filtrado se concentra totalmente, el residuo se mezcla -
con lejía de sosa 2 N y se extrae con cloroformo. La fase orgá
nica es extraída por agitación con ácido clorhídrico 2 N, es -
secada y concentrada. El éster etílico formado de este modo (pun
25 to de fusión: 118-120°C) se saponifica a la temperatura ambien
te con 30 ml de etanol y 10 ml de lejía de sosa 2 N. Despues -
de 24 horas se filtra con succión la sal sódica precipitada,
posteriormente se lava bien con etanol y se disuelve en un poco



de agua. Después de la acidificación precipita el compuesto deseado y se recristaliza en etanol. Rendimiento: 1,1 g (18% de la teoría). Punto de fusión: 258-260°C. La sustancia contiene 1 mol de agua de cristalización.

5

Ejemplo 16

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, por reacción del clorhidrato de éster etílico de ácido β -[4-(2-aminoetil)-fenil]-propiónico con los correspondientes cloruros de ácidos carboxílicos se obtienen los siguientes compuestos:

10

a) Acido β -[4-(2-(5-cloro-2-(β -metoxietoxi)-benzamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 99-101°C en isopropanol.

b) Acido β -[4-(2-(2-metoxi-naftalen-1-carboxamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 124-125°C en isopropanol.

15

c) Acido β -[4-(2-(5-cloroindol-2-carboxamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 257-258°C en etanol.

d) Acido β -[4-(2-(naftalen-1-carboxamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 143-144°C en isopropanol.

e) Acido β -[4-(2-(naftalen-2-carboxamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 187-188°C en etanol/agua.

20

f) Acido β -[4-(2-(3-metoxi-naftalen-2-carboxamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 156-157°C en isopropanol.

g) Acido β -[4-(2-(2-fenoxi-benzamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 124-125°C en isopropanol.

25

h) Acido β -[4-(2-(2-aliloxi-5-metil-benzamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 67-69°C en tolueno.

i) Acido β -[4-(2-(3-cloro-5-metil-benzamido)-etil]-fenil]-propiónico. Punto de fusión: 158-160°C en isopropanol/agua.

j) Acido β -[4-(2-(2-metoxi-5-trifluorometil-benzamido)-etil]-



fenil>-propiónico. Punto de fusión: 118-121°C en acetato de etilo.

k) Acido β -4-2-(4-bromo-2-metoxi-benzamido)-etil>-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 108-111°C en acetato de etilo.

5 l) Acido β -4-2-(5-cloro-2-metil-benzo/b>-furoil-(7)-amino-etil>-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 143-145°C en tolueno.

m) Acido β -4-2-(quinolein-2-carboxamido)-etil>-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 135-137°C (reprecipitado).

10 n) Acido β -4-2-(5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzamido)-etil>-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 199-201°C en etanol.

o) Acido β -4-2-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)-etil>-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 164-167°C en etanol.

p) Acido β -4-2-(2-etoxi-5-metil-benzamido)-etil>-fenil>-propiónico. Punto de fusión: 82-83°C en xileno.

15 Ejemplo 17.

Ester metílico de ácido β -4-2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil>-fenil>-propiónico.

3,62 g de ácido β -4-2-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil>-fenil>-propiónico (para su preparación véase Ejemplo 1f) se disuelven en 30 ml de metanol, se introduce ácido clorhídrico y se pone en ebullición a reflujo durante 10 horas. Luego se concentra, el residuo se mezcla con lejía de sosa 2 N, se extrae con éter, y la fase etérea se concentra después del secado. Rendimiento: 2,2 g = 58%. Punto de fusión: 58-61°C.

25 Ejemplo 18.

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 2, por reacción de

a) Acido β -(4-amino-fenil)-propiónico con cloruro de 2-etoxi-5-



cloro-benzoílo se obtiene ácido β-4-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-fenil-propiónico. Punto de fusión: 182°C en etanol.

5 b) Acido β-(4-amino-fenil)-propiónico con cloruro de 2-metoxi-5-metil-benzoílo se obtiene ácido β-4-(2-metoxi-5-metil-benzamido)-fenil-propiónico. Punto de fusión: 164°C en etanol.

c) Acido 4-amino-cinámico con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-benzoílo se obtiene ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-cinámico. - Punto de fusión: 205°C en etanol/dimetilformamida.

10 d) Acido 4-amino-cinámico con cloruro de 2-metoxi-5-metil-benzoílo se obtiene ácido 4-(2-metoxi-5-metil-benzamido)-cinámico. Punto de fusión: 227°C en etanol/dimetilformamida.

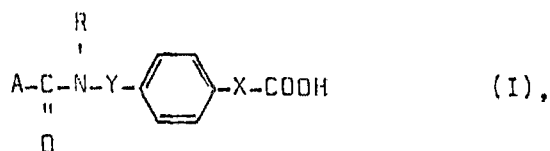
e) Acido 4-amino-cinámico con cloruro de 2-etoxi-5-cloro-benzoílo se obtiene ácido 4-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)-cinámico. Punto de fusión: 278-280°C en etanol/dimetilformamida.

15

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

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

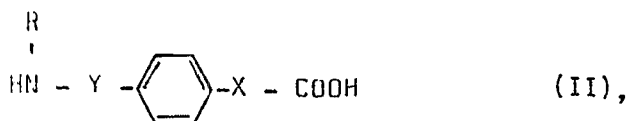


20

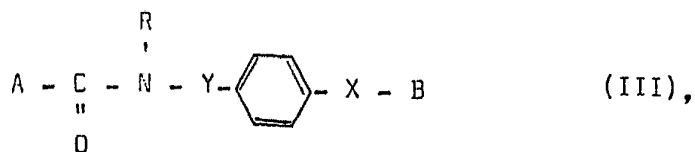
en la que A significa un radical arilo, aralcoholo o arilvinilo eventualmente sustituido con hidroxilo, halógeno, con grupos trifluorometilo, alcoholo, alcoholmercapto, alcoxi, alquenilo, alcoxialcoxi, amino sustituido con alcoholo, ariloxi o ariloxi



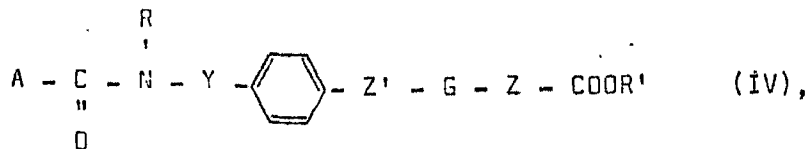
5 sustituidos con alcoxi, un radical ariloxialcoholo o ariltioalcoholo, o un sistema de anillo heterocíclico eventualmente sustituido con halógeno, o con grupos alcoholo o alcoxi; Y significa una línea de valencia o un grupo alcoholeno inferior con 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente ramificado; X significa una cadena alcoholeno con 2 a 8 átomos de carbono, saturada o insaturada, de cadena recta o ramificada, debiendo encontrarse por lo menos 2 átomos de carbono entre el anillo benceno y el grupo carboxilo; y R significa hidrógeno o alcoholo inferior; así como de sus sales, ésteres y amidas fisiológicamente inocuos, caracterizado porque a) se hace reaccionar una amina de la fórmula general II



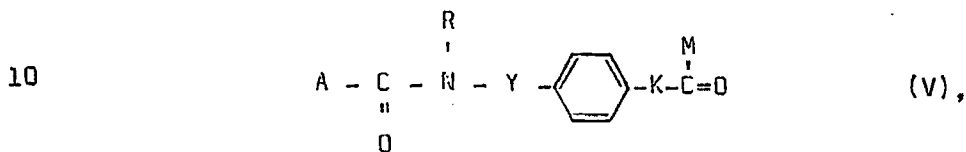
15 en la que Y, X y R tienen los significados arriba especificados, o sus derivados de ácidos, con un derivado de ácido reactivo - del ácido A-COOH, teniendo A uno de los significados arriba indicados; o b) se oxida un compuesto de la fórmula general III



20 en la que A, Y, R y X tienen los significados arriba indicados y B representa un radical susceptible de ser transformado en el grupo carboxilo; o c) se reduce un compuesto de la fórmula general IV



5 en la que A, R e Y tienen los significados arriba especificados, Z significa una cadena alcoholeno con 1 a 7 átomos de carbono, saturada o insaturada, de cadena recta o ramificada, Z' es igual a Z o una línea de valencia, R' significa hidrógeno o un grupo alcoholo y G significa el grupo $\begin{array}{c} -\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ o el grupo $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{L} \end{array}$, presentando L el grupo hidroxilo o halógeno; o d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general V



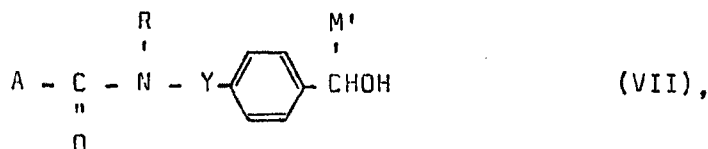
10 en la que A, R e Y tienen los significados arriba indicados, M significa hidrógeno o alcoholo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, y K representa una línea de valencia o una cadena alcoholeno con 1 a 6 átomos de carbono, saturada o insaturada, de cadena recta o ramificada, con un componente metilénico reactivo
 15 de la fórmula general VI



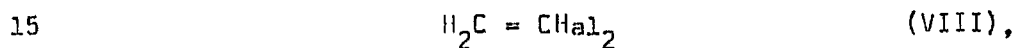


5 en la que P representa hidrógeno, un metal alcalino, alcoholo inferior o un grupo acilo y Q representa hidrógeno, el grupo nitrilo, alcoholo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, o el radical -COOP, en el que P tiene los significados arriba indicados; saponificándose, descarboxilándose o hidrogenándose a continuación eventualmente el compuesto insaturado obtenido; o e) en el caso de que X en la fórmula general I represente una cadena alcoholeno con 2 a 4 átomos de carbono saturada de cada na recta o ramificada, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VII

10

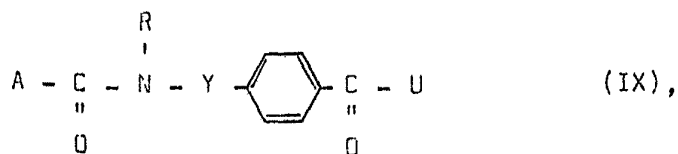


en la que A, R e Y tienen los significados arriba indicados, y M' significa hidrógeno o alcoholo inferior con 1 a 2 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula general VIII



en la que Hal significa halógeno; o f) en el caso de que X en la fórmula general I represente una cadena alcoholeno saturada, de cadena recta, con 2 a 4 átomos de carbono, se hace reaccionar en las condiciones de la "síntesis de Willgerodt-Kindler", una cetona de la fórmula general IX

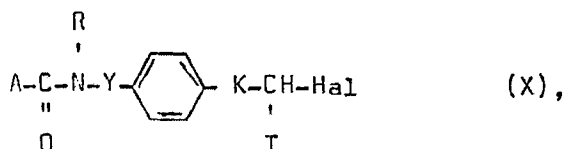
20





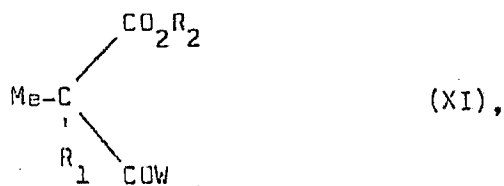
en la que A, R e Y tienen los significados arriba indicados y U representa un grupo alcohileno con 2 a 4 átomos de carbono; o g) se hace reaccionar un compuesto halogenado de la fórmula general X

5



en la que A, R, Y, K y Hal tienen los significados arriba indicados y T puede ser hidrógeno o alcohol inferior con 1 a 6 átomos de carbono, con un componente metilénico reactivo de la fórmula general XI

10



en donde R_2 significa alcohol inferior, R_1 significa hidrógeno o alcohol inferior con 1 a 6 átomos de carbono, Me representa metales alcalinos o alcalino-térreos y W representa el radical OR_2 o el grupo metilo, se saponifica y eventualmente se descarboxila, y a continuación, eventualmente, los derivados de ácido de la fórmula general I obtenidos se transforman en el ácido libre o en caso deseado se esterifica el ácido libre obtenido de la fórmula general I, se transforma en una amida o en sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

20

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS FENILALCANOYCARBOXYLICOS.



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

Madrid, 13 ABR. 1976

A handwritten signature in cursive script, appearing to be 'Francisco' or similar, written over a horizontal line.