

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



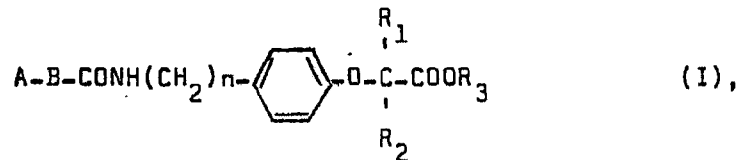
ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	31) NUMERO				
	P 25 41 342.7		17 Septiembre 1975		Alemania
					27 ABR. 1977
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			e07c/H6M		
64	TITULO DE LA INVENCION				
	"Procedimiento para la preparacion de derivados de acidos fenoxi-alcoholcarboxilicos"				
71	SOLICITANTE (S)				
	BOEHRINGER MANNHEIM, GmbH.				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	Mannheim-Waldhof, (ALEMANIA)				
72	INVENTOR (ES)				
	Dr. rer. nat. Ernst-Christian Witte, Dr. rer. nat. Hans Peter Wolff, Dr. Ing. Kurt Stach, Prof. Dr. med. Wolfgang Schaumann y Dr. rer. nat. Karlheinz Stegmeier.				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	Carlos Fernández Candelas				

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos fenoxialcibhilcarboxílicos, para su utilización en la preparación de medicamentos con efecto de disminución de los lípidos. La estructura de los nuevos compuestos se reproduce mediante la fórmula I:



10 en la cual

A significa un radical arilo o ariloxi eventualmente sustituido con radicales alcoholo o alcoxi inferiores, con halógeno o con grupos halógenoalcoholo;

B significa un radical hidrocarbonado con 1 a 5 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado;

n significa los números 1, 2 ó 3;

R₁, R₂, y R₃ significan hidrógeno o alcoholo inferior, así como sus sales farmacológicamente compatibles.

20 Como un radical arilo se ha de entender el radical fenilo o naftilo, que eventualmente puede estar sustituido una vez o varias veces. En el caso de sustitución múltiple los sustituyentes pueden ser iguales o distintos entre sí. Los sustituyentes alcoholo o alcoxi inferiores del radical arilo pueden ser de cadena recta o ramificada y contener 1-6, preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Como átomos de halógeno

entran en consideración flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor o cloro. Como grupo halogenoalcohilo entra en consideración preferiblemente el grupo trifluorometilo.

Ejemplos de radicales hidrocarbonados con 1 a 5 átomos de carbono, de cadena recta o ramificados, saturados o insaturados, que son representados por B, son grupos alcohileno tales como por ejemplo metileno, metilmetileno, n-butilmetileno, dimetilmetileno, etileno, 1,1-dimetil-etileno, trimetileno y 1,1-dimetil-trimetileno o grupos alquenileno tales como por ejemplo vinileno o metilvinileno con la condición de que en el caso en que A sea ariloxi posea carácter saturado el átomo de carbono unido con el átomo de oxígeno.

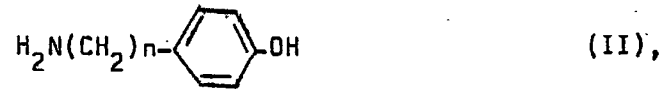
Los grupos alcohilo inferiores R_1 , R_2 y R_3 pueden ser de cadena recta o ramificada y contener 1 a 6 preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.

Ha de mencionarse que la definición anterior de los compuestos de acuerdo con el invento abarca también todos los estereoisómeros posibles así como sus mezclas.

Los nuevos compuestos así como sus sales farmacológicamente compatibles manifiestan en el ensayo con animales una intensa disminución de los lípidos en el suero y del nivel de colestेरina sin que al mismo tiempo aparezcan efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con el invento y sus sales son medicamentos activos contra la aterosclerosis. Son además productos intermedios valiosos para la preparación de antibióticos con estructura de β -lactama.

La preparación de los compuestos de la fórmula ge -

neral I está caracterizada porque se hace reaccionar una amina de la fórmula general II



5

en la que

n tiene los significados arriba indicados, eventualmente con protección intermedia del grupo amino o hidroxilo, de manera en sí conocida, en cualquier orden de sucesión, con un ácido de la fórmula general III

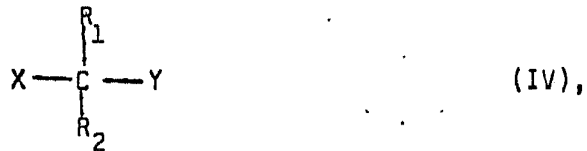
10



en la que

A y B tienen los significados arriba indicados, o con un derivado del mismo y con un compuesto de la fórmula general IV

15



20 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, X representa un grupo reactivo e Y representa el grupo $-\text{COOR}_3$ en que R_3 tiene los significados arriba indicados, o representa un radical que después de haberse efectuado la condensación es transformado en el grupo COOR_3 ; o en el caso de que R_1 y R_2 signifiquen grupos alcohol inferior, con una mezcla de una cetona alifática, cloroformo y un hidróxido de me-

25

tal alcalino,

después de lo cual se transforma eventualmente un determinado sustituyente R_3 , a continuación de la condensación, de modo - en sí conocido, en otro sustituyente R_3 , y se convierten los
5 compuestos obtenidos en sales farmacológicamente inocuas.

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

Como derivados reactivos de los ácidos carboxílicos
20 III entran en consideración especialmente los halogenuros, - anhídridos, los anhídridos mixtos de ácido carboxílico y de - ácido carbónico o las imidazolidas. Estos pueden ser hechos - reaccionar, por ejemplo en las condiciones de la reacción de - Schotten-Baumann, es decir con adición de una amina terciaria
25 (tal como por ejemplo piridina, dimetilanilina o trietilamina) con el compuesto II, sirviendo como disolvente inerte, por -- ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o un exceso de la amina --

terciaria. Se prefiere además un previo bloqueo del grupo hidroxil fenólico por esterificación, pero especialmente por esterificación con un compuesto de la fórmula IV. Por otro lado, pueden ser hechos reaccionar también derivados reactivos del compuesto II con ácidos carboxílicos de la fórmula general -- III, Como tales derivados reactivos de los compuestos II han de mencionarse, por ejemplo, las fosforazoamidas, que se forman "in situ", si a la solución del compuesto II protegido en el grupo hidroxil se añade un trihalogenuro de fósforo, por ejemplo tricloruro de fósforo. Como disolvente y al mismo tiempo como captador de ácidos se utiliza en este caso una amina terciaria por ejemplo piridina. Si esta reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido carboxílico, se obtienen directamente las deseadas amidas con función hidroxilo protegida.

Para una reacción del compuesto II con el compuesto IV se ha comprobado que es ventajoso transformar primero el grupo amino del compuesto II en un grupo protegido, por ejemplo el grupo ftalimido, el cual, después de la reacción, por ejemplo con hidroxilamina, puede ser desdoblado de nuevo con facilidad de manera en sí conocida.

Para la protección del grupo amino pueden introducirse también otros grupos conocidos de la química de los péptidos y se les puede separar de nuevo tras la reacción. Se prefiere el bloqueo del grupo amino mediante un grupo acilo, tal como el grupo formilo o acetilo, que después de la reacción puede ser separado de nuevo con facilidad con bases fuer

tes, tales como por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

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

Como sustituyentes Y de la fórmula general IV, que pueden ser transformados en el grupo $-COOR_3$, entran en consideración por ejemplo los grupos nitrilo, carbaldehído e hidroximetilo.

En lugar del compuesto IV puede emplearse también - una mezcla de una correspondiente cetona, cloroformo e hidróxido de metal alcalino; preferiblemente, esta reacción se efectúa con los compuestos II acilados en el grupo amino utilizando acetona en calidad de cetona alifática (véase para ello Gazz. Chim. ital. 77 (1947), página 431).

La transformación del sustituyente R_3 que se ha de llevar a cabo eventualmente a continuación de la condensación se efectúa por ejemplo por saponificación de los ésteres de ácidos carboxílicos (R_3 =alcoholo) para formar los correspondientes ácidos carboxílicos (R_3 = hidrógeno) con ácidos minerales o hidróxidos de metales alcalinos en un disolvente polar

(tal como agua, metanol, etanol, dioxano o acetona). Ventajosamente la saponificación se lleva a cabo con una base fuerte - (tal como hidróxido de sodio o potasio) en una mezcla de metanol y agua a la temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevadas. A la inversa, no obstante, también se pueden esterificar los ácidos carboxílicos de modo usual o se pueden transformar ésteres con un determinado radical R_3 , mediante transesterificación, en un éster con otro radical R_3 diferente. La esterificación de los ácidos carboxílicos se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador ácido, tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico, o una resina intercambiadora de iones fuertemente ácida. Por el contrario, las transesterificaciones exigen la adición de una pequeña cantidad de una sustancia básica, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo o un alcoholato de metal alcalino.

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

Para la preparación de medicamentos los compuestos de la fórmula general I son mezclados de manera en sí conocida con sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colg

rantes farmacéuticas apropiadas, y son moldeados por ejemplo en forma de tabletas o grageas y son suspendidos o disueltos con adición de sustancias auxiliares adecuadas en agua o en aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva.

5 Las sustancias de la fórmula general I pueden ser administradas por vía oral y parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los agentes estabilizadores, inductores de la disolución y/o tampones usuales en el caso de soluciones para inyección. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón
10 de tártrato o borato, etanol, dimetilsulfóxido, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético), polímeros de alto peso molecular (tales como poli (óxido de etileno) líquido) con el fin de regular la viscosidad o derivados de polioxietileno de hidruros de sorbitán.
15

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

gicamente, en forma de polvo, o bases para pomadas usuales.

El procedimiento de acuerdo con el invento es explicado con ayuda de los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

5 Acido 2- { 4- / 2- (4-clorocinamoilamino)-etil } 7-fenoxi } -2-metil-propiónico

Se calienta una mezcla de 44,8 g (0,25 moles) de N-acetil-tiramina, 69,5 g (0,5 moles) de carbonato de potasio anhidro, pulverizado, y 750 ml de butanona-(2) absoluta durante
10 dos horas con agitación y a la temperatura de reflujo, luego se añaden 73,2 g (0,375 moles) de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico y 1 g de yoduro de potasio y se calienta nuevamente a la temperatura de reflujo.

Después de poner en ebullición durante 40 y 70 horas
15 se agregan en cada caso 35 g adicionales de carbonato de potasio y 36,6 g de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico. Después de una duración de la reacción de 130 horas en total se concentra en vacío, se vierte sobre hielo/agua y luego se extrae con éter. El extracto en éter es lavado tres veces con le
20 jía de sosa 0,5 n, y luego con agua, finalmente es secado sobre cloruro de calcio y concentrado por evaporación. Quedan 83,8 g de un residuo oleoso, que todavía contiene éster etílico de ácido α -bromoisobutírico. El aceite es mantenido a 70°C durante 5 horas en vacío de 0,1 torr y luego es enfriado. La papi
25 lla cristalina resultante es lavada con ligroína y secada. Rendimiento 69,8 g (95% de la teoría), punto de fusión del éster etílico de ácido 2- / 4- (2-acetamino-etil)-fenoxi } 7-2-metilpro-

piónico, todavía no totalmente puro, 48-51°C.

Una solución de 119,1 g (0,407 moles) de éster etílico de ácido 2-4-(2-acetaminoetil)-fenoxi7-2-metilpropiónico - en 750 ml de alcohol es mezclada con una solución de 224,4 g
5 (4,00 moles) de hidróxido de potasio en 800 ml de agua y es -- calentada a la temperatura de reflujo durante 8 horas. Con enfriamiento se añaden exactamente 4,00 moles de cloruro de hidrógeno (por ejemplo en forma de un ácido clorhídrico 2 n), se enfría más intensamente, y después de algún tiempo se filtran
10 con succión los cristales separados. Estos son lavados con -- agua y secados; 48,4 g (53% de la teoría), punto de fusión --- 274°C (con descomposición).

A partir de las aguas madres, tras la separación del alcohol por destilación y el enfriamiento se obtienen 32,5, g
15 más (36% de la teoría) de punto de fusión 263-270°C. El ácido 2-4-(2-aminoetil)-fenoxi7-2-metilpropiónico bruto es recristalizado en alcohol + agua (4:1 en volumen) y tiene entonces un punto de fusión de 284°C. El clorhidrato funde a 187-189°C.

Se trata con gas con cloruro de hidrógeno seco hasta
20 la saturación una solución de 58 g (0,26 moles) de este ácido carboxílico en 600 ml de etanol absoluto con agitación y enfriamiento con hielo desde la superficie.

La carga de reacción permanece entonces cerrada durante 12 horas. A continuación se eliminan en vacío alcohol y
25 cloruro de hidrógeno. Se agrega al residuo agua, se extrae tres veces con éter, se alcaliniza claramente la fase acuosa y se - la extrae tres veces con cloroformo. El extracto en cloroformo

es lavado con un poco de agua, es secado sobre carbonato de potasio y concentrado por evaporación. Mediante destilación del residuo se obtienen entre 125 y 128°C/0,1 torr 53,2 g (82% de la teoría) de éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoetil)-fenoxi-2-metilpropiónico incoloro.

A una solución de 25,1 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoetil)-fenoxi-2-metil-propiónico en 250 ml de piridina absoluta se añaden con agitación en pequeñas porciones 20,1 g (0,1 mol) de cloruro de para-clorocinamofilo, subiendo la temperatura a aproximadamente 55°. Se continúa agitando durante 30 minutos más y luego se vierte sobre hielo/agua, separándose primero un aceite de color amarillo. Tras separar por decantación la fase acuosa, se tritura el aceite con ácido clorhídrico diluido y se recoge en cloruro de metileno - la masa que ahora ha solidificado. La solución es lavada con agua, con solución de bicarbonato de sodio, con ácido clorhídrico diluido y nuevamente con agua, es secada sobre cloruro de calcio y concentrada por evaporación. Tras recristalizar en isopropanol, y finalmente en acetona, se obtienen 35,2 g (84% de la teoría) de éster etílico de ácido 2-4-2-(4-clorocinamoilamino)-etixi-2-metil-propiónico con el punto de fusión 112-113°C.

A una solución de 9,15 g (22 milimoles) del éster etílico en 50 ml de metanol se añaden 50 ml de lejía de potasa In, se agita durante 2 horas a 45°C y finalmente se separa el metanol por destilación en vacío. Tras añadir 10 ml de agua se extrae con éter, y luego se mezcla con 60 ml de ácido clor-

hídrico 1 n. El precipitado separado es filtrado con succión, lavado con agua, secado y recristalizado en acetona. Rendimiento 8,0 g (94% de la teoría), punto de fusión 164-165°C.

Para la preparación de la N-acetil-tiramina utilizada como producto de partida se pueden utilizar los dos siguientes métodos:

1. Se mezclan con agitación 64,0 g (0,466 moles) de tiramina con 200 ml de anhídrido de ácido acético, formándose una solución transparente con calentamiento espontáneo. Esta solución es inoculada con algunos cristales de N-acetil-tiramina después de lo que se inicia una inmediata cristalización. Se enfría rápidamente, se filtra con succión, se lava con éter y con agua y se seca. Rendimiento 59 g (71% de la teoría) de N-acetil-tiramina de punto de fusión 124-126°C. Mediante concentración por evaporación de las aguas madres, disolución del residuo en lejía de sosa diluida, filtración y acidificación del producto filtrado se obtienen 5,5 g más (6% de la teoría) de punto de fusión 122-124°C. Recristalizada en acetato de etilo la N-acetil-tiramina funde a 129-131°C.

2. A una solución de 54,9 g (0,4 moles) de tiramina en 200 ml de piridina se añaden gota a gota con agitación a 30-35°C 65,8 g (0,84 moles) de cloruro de acetilo. A continuación se calienta durante 15 minutos sobre un baño María hirviendo, luego se enfría y se vierte en una mezcla de hielo y agua. Por adición de ácido clorhídrico concentrado se acidifica claramente y a continuación se extrae con cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con agua, secada sobre cloruro de

calcio y luego concentrada por evaporación. Queda un residuo de 88,5 g (rendimiento cuantitativo) de diacetil-tiramina de punto de fusión 99-100°C (en benceno). Luego la diacetil-tiramina es disuelta en 500 ml de metanol. Se añaden gota a gota 800 ml --
5 (0,8 moles) de lejía de potasa 1 n (de este modo sube la temperatura a aproximadamente 30°C) y a continuación se mantiene durante dos horas a una temperatura inferior de 50°C. Luego se enfría, se acidifica débilmente con ácido clorhídrico concentrado y se evapora el metanol en vacío. El producto que se separa por cristalización es filtrado con succión, lavado a fondo con agua, y luego secado. Rendimiento 58,3 g (81% de la teoría), punto de fusión 131°C (en acetato de etilo).
10

De manera análoga se preparan:

15 a) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(1-naftalenacriloilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico

A partir de cloruro de 1-naftalenacriloilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico se obtiene, con un rendimiento de 77% ester etílico de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(1-naftalenacriloilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico con el punto de fusión 91-92°C (en éter) y a partir de éste el ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(1-naftalenacriloilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico con un rendimiento de 70% y el punto de fusión de 184°C (en etanol).
20

25 b) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-propionilamino $\sqrt{7}$ -etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico

A partir de cloruro de 3-(4-clorofenil)-propionilo y

éster etílico de ácido 2-(4-(2-aminoetil)-fenoxi)-2-metil-propiónico se obtiene con un rendimiento de 90% en forma de aceite incoloro, éster etílico de ácido 2-{4-(2-(3-(4-clorofenil)-propionilamino)-etil)-fenoxi}-2-metil-propiónico bruto y a partir de éste el ácido 2-{4-(2-(3-(4-cloro-fenil)-propionilamino)-etil)-fenoxi}-2-metil-propiónico con un rendimiento de 64% con el punto de fusión 110-111°C (en acetona).

c) Acido 2-(4-(4-clorofenilacetaminometil)-fenoxi)-2-metil-propiónico

10

A partir de cloruro de 4-clorofenilacetilo y éster etílico de ácido 2-(4-aminometilfenoxi)-2-metil-propiónico se obtiene con un rendimiento de 86%, en forma de aceite incoloro éster etílico de ácido 2-(4-(4-clorofenilacetaminometil)-fenoxi)-2-metil-propiónico bruto y a partir de éste el ácido 2-(4-(4-clorofenilacetaminometil)-fenoxi)-2-metil-propiónico con un rendimiento de 67% y el punto de fusión 153-154°C (en acetona)

15

EJEMPLO 2

20

Acido 2-{4-(2-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilamino)-etil)-fenoxi}-2-metilpropiónico.

25

A una solución de 10,05 g (40 milimoles) de éster etílico de ácido 2-(4-(2-aminoetil)-fenoxi)-2-metilpropiónico en 80 ml de piridina absoluta se añaden gota a gota con agitación a 5-10°C 9,3 g (40 milimoles) de cloruro de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilo. Se retira el baño de refrigeración y se continúa agitando durante 30 minutos más para completar la reacción, a la temperatura ambiente. Luego se vierte sobre hielo,

se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se recoge en éter el aceite separado. La solución en éter se lava cada vez dos veces con ácido clorhídrico 0,5 n y con solución de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra. El residuo es recristalizado en 500 ml de ligroína. Se obtienen 14,8 g (86% de la teoría) de éster etílico de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropiónico con el punto de fusión 77-79°C.

Se saponifican 14,3 g (33 milimoles) del éster etílico en una mezcla de 200 ml de metanol y 50 ml de lejía de potasa 1 n de modo análogo al Ejemplo 1 y se recristaliza el producto bruto sólido en una mezcla de acetato de etilo y ligroína. Se obtienen 10,5 g (78% de la teoría) de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropiónico con el punto de fusión 106-108°C.

De manera análoga se prepara:

a) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(α -metilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropiónico

A partir de cloruro de α -metilcinamofilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metilpropiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(α -metilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropiónico bruto en forma de aceite incoloro (rendimiento 94%) y a partir de éste el ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(α -metilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropiónico con un rendimiento de 62% y el punto de fusión de 162-163°C (en etanol).

b) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(4-fluorocinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-me-

til-propiónico.

A partir de cloruro de 4-fluorocinamoilo y éster etílico de ácido 2-(4-(2-aminoetil)-fenoxi)-2-metilpropiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2-{4-(2-(4-fluorocinamoilamino)-etil)-fenoxi}-2-metil-propiónico con un rendimiento de 86%, punto de fusión 95 - 96°C (en acetato de etilo-ligroína) y a partir de éste el ácido 2-{4-(2-(4-fluorocinamoilamino)-etil)-fenoxi}-2-metilpropiónico con un rendimiento de 83% y el punto de fusión 159-162°C (en etanol acuoso).

10 c) Acido 2-{4-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilaminometil)-fenoxi}-2-metilpropiónico.

A partir de cloruro de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilo y éster etílico de ácido 2-(4-aminometilfenoxi)-2-metil-propiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2-{4-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilaminometil)-fenoxi}-2-metil-propiónico bruto en forma de un aceite incoloro (rendimiento 98%) y a partir de éste el ácido 2-{4-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropionilaminometil)-fenoxi}-2-metilpropiónico con un rendimiento de 77%, punto de fusión 106-108°C (en acetato de etilo-ligroína).

20 d) Acido 2-{4-(2-(3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropionilamino)-etil)-fenoxi}-2-metilpropiónico.

A partir de cloruro de 3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropionilo y éster etílico de ácido 2-(4-(2-aminoetil)-fenoxi)-2-metilpropiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2-{4-(2-(3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropionilamino)-etil)-fenoxi}-

-2-metilpropiónico bruto en forma de aceite incoloro (rendimien
to 95%) y a partir de éste el ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(3-(4-clorofenil)-
2,2-dimetilpropionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropiónico con
un rendimiento de 73% y el punto de fusión 132-134°C. (en aceta
to de etilo).

5 e) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxicinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-me
til-propiónico.

A partir de cloruro de 2-metoxicinamoilo y éster etí
lico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metilpropiónico se
10 obtiene el éster etílico de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxicinamoilami
no)etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } 2-metilpropiónico bruto en forma de aceite in
coloro (rendimiento cuantitativo) y a partir de este el ácido
2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxicinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propió
nico con un rendimiento de 68% y el punto de fusión 161-164°C
15 (en acetato de etilo-ligrofina).

f) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(4-n-butoxi-3-metoxicinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fe
noxi } -2-metilpropiónico.

A partir de cloruro de 4-n-butoxi-3-metoxicinamoilo
y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -metilpro--
20 piónico se obtiene el éster etílico de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(4-n-bu
toxi-3-metoxicinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropiónico -
con un rendimiento de 90%, punto de fusión 72-73°C (en acetato
de etilo-ligrofina) y a partir de éste el ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(4-n-
butoxi-3-metoxicinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metilpropióni
25 co con un rendimiento de 50%, punto de fusión 138,5-140°C (en
isopropanol).

g) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(4-metilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-me

etil-propiónico.

A partir de cloruro de 4-metilcinamoilo y éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoetil)-fenoxi7-2-metilpropiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2- {4-2-(4-metilcinamoilamino)-etil7-fenoxi} -2-metilpropiónico con un rendimiento de 78% punto de fusión 84-86,5°C (en etanol acuoso) y a partir de éste el ácido 2- {4-2-(4-metilcinamoilamino)-etil7-fenoxi} -2-metilpropiónico con un rendimiento de 84%, punto de fusión -- 177-177,5°C (en etanol acuoso).

10

EJEMPLO 3

Acido 2- {4-2-(4-metoxicinamoilamino)-etil7-fenoxi} -2-metilpropiónico.

Se cubre una solución de 2,2 g (55 milimoles) de hidróxido de sodio en 50 ml de agua con una solución de 12,57 g (50 milimoles) de éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoetil)-fenoxi7-2-metil-propiónico en 75 ml de benceno. Con agitación se añaden luego gradualmente 10,81 g (55 milimoles) de cloruro de 4-metoxicinamoilo. Después de agitar durante 4 horas a la temperatura ambiente se separa la fase acuosa, la fase en benceno tras la filtración, se lava varias veces con ácido clorhídrico diluido, luego con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y se seca sobre cloruro de calcio. Tras concentrar por evaporación en vacío se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 12,54 g (61% de la teoría) de éster etílico de ácido 2- {4-2-(4-metoxicinamoilamino)-etil7-fenoxi} -2-metilpropiónico incoloro con el punto de fusión 89-90°C.

25

Por saponificación del éster etílico de modo análogo

logo al Ejemplo 1 se obtiene ácido 2- {4- $\sqrt{2}$ -(2-clorocinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi} -2-metilpropiónico, rendimiento 74% de la teoría, punto de fusión 158-159°C (en etanol).

EJEMPLO 4

5 Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2-clorocinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi} -2-metil-propiónico

A una mezcla de 11,50 g (63 milimoles) de ácido ortocloro-cinámico, 200 ml. de tetrahydrofurano absoluto y 6,38 g (63 milimoles) de trietilamina anhidra se añaden gota a gota a -15°C 7,50 g (69 milimoles) de éster etílico de ácido cloro
10 fórmico. Luego se agita durante 15 minutos a -15°C. A continuación se añade gota a gota una solución de 15,80 g (63 milimoles) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico en 50 ml de tetrahydrofurano absoluto, se continúa agitando durante dos horas más a -10°C y luego se deja
15 reposar durante un día a la temperatura ambiente. Después de ello se separa el tetrahydrofurano por destilación en vacío y el residuo se recoge en cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno se extrae con hidróxido de sodio 0,5 n, se filtra, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Después de recrystalizar en una mezcla de ligroína-acetona (30:5 en volumen) se obtiene, con un rendimiento de 65% éster etílico de ácido 2- {4- $\sqrt{2}$ -(2-clorocinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi} -2-metil-propiónico con el punto de fusión 76°C.

25 Por hidrólisis del éster etílico de modo análogo al Ejemplo 1 se obtiene ácido 2- {4- $\sqrt{2}$ -(2-clorocinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi} -2-metilpropiónico, rendimiento 80% de la teoría.

pta, punto de fusión 145-146°C (en isopropanol).

EJEMPLO 5.

Acido 2- {4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-clorofenil)-propionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}
-2-metil-propiónico

5 Se mezcla con agitación a 0-5°C una mezcla de 9,23 g
(50 milimoles) de ácido 2-(4-clorofenil)-propiónico, 12,6 g -
(50 milimoles) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fe
noxi $\sqrt{7}$ -2-metilpropiónico y 100 ml de piridina anhidra con 2,2 ml
10 (25 milimoles) de tricloruro de fósforo y se deja reposar du--
rante 3 días a 5-10°C. Luego se vierte sobre hielo, se acidifi
ca con ácido clorhídrico 2 n y se recoge en éter el aceite se-
parado. La solución en éter se lava cada vez dos veces con áci
do clorhídrico 0,5 n y con solución de bicarbonato de sodio, -
se seca y se concentra por evaporación. Se obtienen como resi-
15 duo 17,1 g (82%) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-(4-clorofe
nil)-propionilaminoetil $\sqrt{7}$ -fenoxi)-2-metilpropiónico bruto, acei
te de color amarillo claro.

 Se calienta una solución de 15,8 g (38 milimoles) --
del éster etílico en una mezcla de 200 ml de metanol y 57 ml
20 de lejía de potasa 1 n durante 2 horas a 45°C y se concentra --
por evaporación en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo
en agua, se lava dos veces con éter y se acidifica la fase acue
sa. El aceite separado es recogido en éter o en cloruro de me-
tileno, la solución es secada con sulfato de sodio y el disol
25 vente es separado por destilación. Dado que el compuesto re--
sulta en forma de producto oleoso, para la purificación se pre
para en este caso la sal sódica por disolución en la cantidad

estequiométrica de lejía de sosa 1 n y concentración por -
 evaporación de la solución obtenida. (En el siguiente Ejem
 plo no se necesita tal purificación). Rendimiento 10,8 (69%
 de la teoría) de 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2-(4\text{-clorofenil})\text{-propionilamino})\text{-}\right.$
 5 etil $\sqrt{7}$ -fenoxi $\left.\right\}$ -2-metilpropionato de sodio. La sal de sodio
 funde en el margen entre 150 y 155°C.

De manera análoga se prepara:

a) Acido 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(4\text{-clorofenilacetamino})\text{-etil } \sqrt{7}\text{-fenoxi}\right\}$ -2-
metil-propiónico.

10 A partir de ácido 4-clorofenilacético y éster etí
 lico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metilpropiónico
 se obtiene el éster etílico de ácido 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(4\text{-clorofenila}\right.$
 cetamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi $\left.\right\}$ -2-metilpropiónico bruto en forma de
 aceite incoloro (rendimiento 56%) y a partir de éste el áci-
 15 do 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(4\text{-clorofenilacetamino})\text{-etil } \sqrt{7}\text{-fenoxi}\right\}$ -2-metil-
 propiónico con un rendimiento de 60% y el punto de fusión.-
 115°C (en acetato de etilo).

EJEMPLO 6

Acido 2- $\left\{4-\sqrt{3}-(4\text{-clorocinamoilamino})\text{-propil } \sqrt{7}\text{-fenoxi}\right\}$ -2-ma-
 20 til-propiónico.

Se mezcla una solución de 7,6 g (48 milimoles) de
 4-(3-aminopropil)-fenol en 100 ml de piridina absoluta con
 20,0 g (96 milimoles) de cloruro de 4-clorocinamoilo, se ca
 lienta a 80-90°C durante aproximadamente 15 minutos con -
 25 agitación, se enfría algo y se vierte luego la mezcla de -

reacción en 2 litros de hielo/agua. El precipitado es filtrado con succión y secado. Se obtiene con rendimiento cuantitativo éster { 4- $\sqrt{3}$ -(4-clorocinamoilamino)-propil $\sqrt{7}$ -fenílico } de ácido 4-cloro-cinámico, punto de fusión 159-161,5°C (en acetato de etilo-ligroína).

Una mezcla de 22,9 g (47 milimoles) del éster, 250 ml de metanol y 75 ml (75 miliequivalentes) de lejía de potasa 1 n es agitada a 40-50°C durante 6 horas. A continuación se mezcla con 75 ml (75 miliequivalentes) de ácido clorhídrico 1 n. El precipitado separado es filtrado con succión y se lava con solución de bicarbonato de sodio el ácido 4-clorocinámico resultante. Después de continuar lavando con agua, filtrar con succión y secar se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y ligroína. Se obtienen 14,2 g (96% de la teoría) de 4- $\sqrt{3}$ -(4-clorocinamoilamino)-propil $\sqrt{7}$ -fenol, punto de fusión 127-129°C.

Se calienta una mezcla de 15,1 g (48 milimoles) del fenol, 13,2 g (96 milimoles) de carbonato de potasio anhidro y 250 ml de butanona-2 durante 2 horas con agitación a la temperatura de reflujo, luego se añaden 14,1 g (72 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico así como una pizca de yoduro de potasio y luego se mantiene durante 24 horas a reflujo. Después de añadir nuevamente 7,0 g (36 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico y 6,6 g (48 milimoles) de carbonato de potasio se calienta a la temperatura de reflujo durante 48 horas más.

A continuación se filtra con succión, el producto filtrado se concentra por evaporación y el residuo se recoge en cloroformo. Se extrae la fase en cloroformo con lejía de sosa 2 n, se la lava a neutralidad, se la seca sobre cloruro de calcio y finalmente se separa el cloroformo por evaporación. El residuo de concentración por evaporación es recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y ligroína. Se obtienen 14,2 g (69%) de éster etílico de ácido 2-{4-[3-(4-clorocinamoilamino)-propil]-7-fenoxi}-2-metilpropiónico, punto de fusión 85-88°C.

A una solución de 14,0 g (32,6 milimoles) del éster etílico en 150 ml de metanol se añaden 50 ml (50 miliequivalentes) de lejía de potasa 1 n, se agita durante 2 horas a 45°C y luego se añaden gota a gota 50 ml (50 miliequivalentes) de ácido clorhídrico 1 n. El metanol es separado por destilación y el precipitado finamente cristalino es filtrado con succión. Se lava con agua, se seca y se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y ligroína. Rendimiento 9,6 g (73% de la teoría) de ácido 2-{4-[3-(4-clorocinamoilamino)-propil]-7-fenoxi}-2-metilpropiónico, punto de fusión 143-145°C.

EJEMPLO 7

Acido 2-{4-[2-(4-clorofenoxiacetamino)-etil]-7-fenoxi}-2-metil-propiónico.

A una solución de 18,0 g (72 milimoles) de éster

etílico de ácido 2-[4-(2-aminoetil)-fenoxi]-2-metilpropiónico en 36 ml de piridina absoluta se añaden gota a gota - con agitación a 5-10°C 14,7 g (72 milimoles) de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo. Se retira el baño de refrigeración y se continua agitando durante 30 minutos más para el completamiento de la reacción a la temperatura ambiente. Luego se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se recoge en cloroformo el aceite separado. La solución en cloroformo se lava cada vez dos veces con ácido clorhídrico 0,5 n y con solución de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra. Dado que el compuesto resulta en forma de producto oleoso, se cromatografía en este caso, para la purificación, con una mezcla de tolueno y cloroformo sobre gel de sílice (en los siguientes ejemplos - no se necesita tal purificación). Rendimiento 25,0 g (83% de la teoría) de éster etílico de ácido 2-[4-[2-(4-clorofenoxiacetamino)-etil]-fenoxi]-2-metilpropiónico, punto de fusión 61-63°C (en ligroína-acetato de etilo).

Se saponifican 12,0 g (28,6 milimoles) del éster etílico obtenido en una mezcla de 57 ml de metanol y 57 ml de lejía de potasa 1 n de modo análogo al Ejemplo 1 y se recristaliza el producto bruto sólido en una mezcla de acetato de etilo y ligroína. Se obtienen 7,0 g (61% de la teoría) de ácido 2-[4-[2-(4-clorofenoxiacetamino)-etil]-fenoxi]-2-metilpropiónico, punto de fusión 139-141°C.

De manera análoga se preparan:

a) Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico.

A partir de cloruro de 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metilpropiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico con un rendimiento de 60%, punto de fusión 65-67°C (en ligroína) y a partir de éste el ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico con un rendimiento de 69%, punto de fusión 109-112°C (en ligroína-acetato de etilo).

b) Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-clorofenoxi)-propionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico.

A partir de cloruro de 2-(4-clorofenoxi)-propionilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metilpropiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-(4-clorofenoxi)-propionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico con un rendimiento de 87%, punto de fusión 78,5 - 79°C (en isopropanol-ligroína) y a partir de éste el ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-(4-clorofenoxi)-propionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico con un rendimiento de 85%, punto de fusión de la sal sódica 200-201°C (en isopropanol).

c) Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-fluorofenoxi)-2-metilpropionilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico.

A partir de cloruro de 2-(4-fluorofenoxi)-2-metilpropionilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-

fenoxi 7-2-metilpropiónico se obtiene al éster etílico de ácido 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2-(4\text{-fluorofenoxi})-2\text{-metilpropionilamino})\text{-etil } 7\text{-fenoxi}\right\}$ -2-metilpropiónico con un rendimiento de 77% punto de fusión 91-92°C (en eter) y a partir de éste el -

5 ácido 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2-(4\text{-fluorofenoxi})-2\text{-metilpropionilamino})\text{-etil } 7\text{-fenoxi}\right\}$ -2-metilpropiónico con un rendimiento de 51%, punto de fusión 113-114°C (en acetato de etilo-ligroína).

d) Acido 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2-(3\text{-metilfenoxi})-2\text{-metilpropionilamino})\text{-etil } 7\text{-fenoxi}\right\}$ -2-metilpropiónico.

10 A partir de cloruro de 2-(3-metilfenoxi)-2-metilpropionilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi 7-2-metilpropiónico se obtiene el éster etílico de ácido 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2-(3\text{-metilfenoxi})-2\text{-metilpropionilamino})\text{-etil } 7\text{-fenoxi}\right\}$ -2-metilpropiónico bruto en forma de aceite

15 incoloro (rendimiento cuantitativo) y a partir de éste el - ácido 2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2-(3\text{-metilfenoxi})-2\text{-metilpropionilamino})\text{-etil } 7\text{-fenoxi}\right\}$ -2-metilpropiónico con un rendimiento de 90%, punto de fusión 85-88°C (en acetato de etilo-ligroína).

EJEMPLO 8

20 Acido $\sqrt{4}$ -(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxiacetaminometil)-fenoxi 7-acético.

Se añaden con agitación 80,0 g (344 milimoles) - de cloruro de 4-cloro-2,6-dimetil-fenoxiacetilo a una mezcla de 27,1 g (170 milimoles) de clorhidrato de 4-hidroxibencilemina, 23,5 g (170 milimoles) de carbonato de pota-

25

sio en forma de polvo y 400 ml de piridina absoluta, se ca-
lienta durante 15 minutos sobre un baño María hirviendo y
luego se enfría a aproximadamente 30°C. El contenido del -
matraz es vertido sobre hielo y después de reposar durante
5 la noche es filtrado con succión. La torta de filtración -
se digiere con solución de bicarbonato de sodio, se lava
con agua y se seca. Después de recristalizar en acetona se
obtienen 75,5 g (86% de la teoría) de éster $\sqrt{4}$ -(4-cloro-2,6-
dimetilfenoxiacetaminometil)-fenílico $\sqrt{7}$ de ácido 4-cloro-
10 2,6-dimetilfenoxiacético con el punto de fusión 158°C.

A una suspensión de 63,0 g (122 milimoles) del -
éster en 200 ml de metanol se añaden 300 ml de lejía de po-
tase 1 n, se agita durante 1 hora a 40-50°C, se deja repo-
sar durante la noche y luego se añaden gota a gota lenta -
15 mente 320 ml de ácido clorhídrico 1 n. El precipitado sepa-
rado es filtrado con succión y agitado con solución de bi-
carbonato de sodio. Tras filtrar con succión, lavar con -
agua y secar se recristaliza en etanol. Se obtienen 35,2 g
(90% de la teoría) de 4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetami-
20 nometil)-fenol con el punto de fusión 144°C.

Se mantiene una mezcla de 14,3 g (44,7 milimoles)
del fenol, 6,9 g (50 milimoles) de carbonato de potasio en
forma de polvo y 250 ml de butanone-2 anhidra durante dos
horas a la temperatura de reflujo, luego se enfría y se -
25 añaden 1 g de yoduro de potasio y 11,7 g (70 milimoles) de
éster etílico de ácido bromoacético. Luego se mantiene du-
rante 8 horas a la temperatura de reflujo, después se fil-

tra con succión y el producto filtrado se concentra por -
 evaporación en vacío. El residuo oleoso de concentración
 por evaporación es recogido en cloroformo. Se extrae va-
 rias veces con lejía de sosa 0,5 n, se lava con agua a -
 5 neutralidad, se seca sobre cloruro de calcio y se concen-
 tra por evaporación. Tras recristalizar en etanol se ob-
 tienen 12,2 g (67% de la teoría) de éster etílico de áci-
 do 4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetaminometil)-fenoxi 7-
 acético con el punto de fusión 88°C.

10 6,7 g (16,5 milimoles) de éster etílico de áci-
 do 4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetaminometil)-fenoxi 7-
 acético son suspendidos en 70 ml de metanol. Tras añadir
 36 ml de lejía de potasa 1 n se agita durante 2 horas a -
 40-50°C, se enfría y se añaden gota a gota 40 ml de ácido
 15 clorhídrico 1 n. El producto precipitado es filtrado con
 succión, lavado con agua y secado. Tras recristalizar en -
 acetona se obtienen 6,0 g (96% de la teoría) de ácido 4-
 (4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetaminometil)-fenoxi 7-acético
 con el punto de fusión de 166-167°C.

20 De manera análoga se obtiene:

a) Acido {4- 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetamino)-etil }-
 fenoxi }-acético.

por hidrólisis de su éster etílico. Rendimiento 60% de la
 teoría, punto de fusión 154-155°C (en acetona), pasando -
 25 por las siguientes etapas intermedias:

N.O-bis-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetil)-tiramina (a par-
 tir de tiramina y 2 moles de cloruro de 4-cloro-2,6-dime -

tilfenoxiacetilo) rendimiento 76% de la teoría, punto de fusión 145-146°C (en acetona).

N-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetil)-tiramina (por hidrólisis parcial del compuesto bis) rendimiento 81% de la teoría, punto de fusión 118-119°C (en etanol).

Ester etílico de ácido $\left\{ 4-\frac{2}{-}(4\text{-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetamino})\text{-etil } \frac{7}{-}\text{-fenoxi} \right\}$ -acético (a partir de N-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetil)-tiramina y éster etílico de ácido bromoacético). Rendimiento 74% de la teoría, punto de fusión 104-105°C (en etanol).

EJEMPLO 9

Acido $\frac{2}{4}$ -(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetaminometil)-fenoxi $\frac{7}{-}$ -2-metil-propiónico.

Se mantiene una mezcla de 11,0 g (34,4 milimoles) de 4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetaminometil)-fenol, 4,8 g (35 milimoles) de carbonato de potasio en forma de polvo y 100 ml de butanona-2 anhidra durante 2 horas a la temperatura de reflujo, se enfría y se añaden luego 0,5 g de yoduro de potasio y 13,45 g (69 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico. Luego se agita durante 15 horas a 80°C y después de ello se filtra con succión. El producto filtrado se concentra por evaporación en vacío, se recoge en éter y la fase en éter se extrae varias veces con lejía de sosa 0,5 n. A continuación se lava a neutralidad, se seca sobre cloruro de calcio y se concentra por evaporación. Después de recristalización en acetato de etilo se obtienen

10,8 g (73% de la teoría) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -
(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetaminometil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -me-
til-propiónico con el punto de fusión 99-100°C.

Una mezcla de 7,8 g (18 milimoles) de éster etí-
lico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetaminoma-
til)-fenoxi $\sqrt{2}$ -metil-propiónico, 40 ml de metanol y 40 -
ml de lejía de potasa 1 n es agitada a 40°C durante 1 ho-
ra, luego se enfría y se añaden gota a gota 42 ml de áci-
do clorhídrico 1 n, precipitando el ácido libre. Se fil-
tra con succión, se lava con agua, se seca y se recristali-
za en una mezcla de isopropanol-ligroína. Se obtienen 4,2
g (58% de la teoría) de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-2,6-dimetilfe-
noxiacetaminometil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -metil-propiónico con el -
punto de fusión de 112-113°C.

De manera análoga se obtiene:

a) Acido 2- $\{4-\sqrt{2}$ -(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetamino)-
etil $\sqrt{2}$ -fenoxi $\}$ -2-metil-propiónico.

por hidrólisis del éster etílico con un rendimiento de 57%,
punto de fusión 185-186°C (en acetona).

El éster etílico de ácido 2- $\{4-\sqrt{2}$ -(4-cloro-2,6-
dimetilfenoxiacetamino)-etil $\sqrt{2}$ -fenoxi $\}$ -2-metil-propiónico
se obtiene a partir de N-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetil)-
tiramina y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropióni-
co con un rendimiento de 86%, punto de fusión 70-71°C (en
ligroína).

EJEMPLO 10

Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-2,6-dimetilfenoxiacetamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico.

A una suspensión de 20,0 g (0,06 moles) de N-(4-
5 cloro-2,6-dimetilfenoxiacetil)-tiramina en 285 ml de acetona anhidra se añaden 28,6 g (0,51 moles) de hidróxido de potasio en forma de polvo. A continuación se añaden gota a gota 32,3 g (0,27 moles) de cloroformo con una lentitud tal que el contenido del matraz hierve moderadamente. Se agita
10 durante 2 horas a la temperatura de ebullición, luego la mezcla de reacción se vierte en agua, la solución acuosa se lava con cloroformo y finalmente se precipita el ácido deseado por acidificación con ácido clorhídrico. Después de la -
recristalización en acetona se obtienen 15,9 g (63% de la
15 teoría) de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi-acetamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metilpropiónico, punto de fusión 183-184°C. El producto es idéntico en todas las constantes físicas al obtenido según el Ejemplo 9.

EJEMPLO 11

20 De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1 se obtiene

e) Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,4-diclorocinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}-2-metil-propiónico.

A partir de cloruro de 3,4-diclorocinamoilo y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico se obtiene, con un rendimiento de 70% éster etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,4-diclorocinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi}

-2-metil-propiónico con el punto de fusión 107-108°C (en --
etanol) y a partir de éste el ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(3,4-dicloroci-
namoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico con un rendi-
miento de 84% y el punto de fusión 170-171°C (en isopropa-
5 nol).

b) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,5-dimetilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi }
-2-metil-propiónico

A partir de cloruro de 2,5-dimetilcinamoilo y -
éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-
10 propiónico se obtiene, con un rendimiento de 72%, éster --
etílico de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,5-dimetilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -
fenoxi } -2-metil-propiónico con el punto de fusión 80-81°C
(en ligrofna) y a partir de éste el ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,5-di-
metilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico con -
15 un rendimiento de 86% y el punto de fusión 172-173°C (en --
isopropanol).

c) Acido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorometilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -feno-
xi } -2-metil-propiónico

A partir de cloruro de 3-trifluorometilcinamoilo
20 y éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-
propiónico se obtiene con un rendimiento de 97% en forma de
aceite incoloro éster etílico de ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(3-trifluoro-
metilcinamoilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico bruto
y a partir de éste el ácido 2- { 4- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorometilcina-
25 moilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi } -2-metil-propiónico con un rendi-
miento de 76% y el punto de fusión 147-149°C (en acetato de

etilo + ligrófina).

d) Acido 2-{{4- { 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenil)-2,2-dimetilbutiroila--
mino $\overline{7}$ -etil } -fenoxi }} -2-metil-propiónico

A partir de cloruro de 4-(4-clorofenil)-2,2-dime-
5 tilbutiroflo y éster etílico de ácido 2- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\overline{7}$ -
2-metil-propiónico se obtiene un rendimiento de 96% en fórma
de aceite incoloro éster etílico de ácido 2 {{ 4- { 2- $\overline{4}$ -(4-
clorofenil)-2,2-dimetilbutiroilamino $\overline{7}$ -etil } -fenoxi }} -2-
metil-propiónico bruto y a partir de éste el ácido 2- {{ 4- {
10 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenil)-2,2-dimetilbutiroilamino $\overline{7}$ -etil } -feno--
xi }} -2-metilpropiónico con un rendimiento de 81% y el pun-
to de fusión 113-114°C (en éter).

e) Acido 2- {{ 4- { 2- $\overline{4}$ -(4-clorofenil)-butiroilamino $\overline{7}$ -etil } -
fenoxi }} -2-metil-propiónico

15 A partir de cloruro de 4-(4-clorofenil)-butiroflo
y éster etílico de ácido 2- $\overline{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-
propiónico se obtiene con un rendimiento de 82%, en forma -
de aceite incoloro éster etílico de ácido 2- {{ 4- { 2- $\overline{4}$ -(4-
clorofenil)-butiroilamino $\overline{7}$ -etil } -fenoxi }} -2-metil-propióni-
20 co bruto y a partir de éste el ácido 2- {{ 4- { 2- $\overline{4}$ -(4-cloro
fenil)-butiroilamino $\overline{7}$ -etil } -fenoxi }} -2-metil-propiónico -
en forma de sal potásica con un rendimiento de 90% y el pun
to de fusión 135-138°C.

f) Acido 2- {{ 4- $\overline{2}$ - { 2-(4-clorofenoxi)-hexanoilamino } -etil $\overline{7}$ -
25 fenoxi }} -2-metil-propiónico

A partir de cloruro de 2-(4-clorofenoxi)-hexanof-

lo y éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoetil)-fenoxi7-2-me-
til-propiónico se obtiene con un rendimiento de 92%, en for-
ma de aceite incoloro, éster etílico de ácido 2-{4-2-{2-
(4-clorofenoxi)-hexanoilamino } -etil7-fenoxi}-2-metilpro-
piónico puro ($n_D^{20} = 1,5310$) y a partir de éste el ácido 2-{
5 4-2-{2-(4-clorofenoxi)-hexanoilamino } -etil7-fenoxi}-2-
metil-propiónico.

g) Acido 2-{4-2-2-(3-trifluorometilfenoxi)-2-metil-pro-

10 2-metil-propionilo y éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoe-

2-metil-propionilo y éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoe-
til)-fenoxi7-2-metil-propiónico se obtiene con un rendimien-
to de 89%, en forma de aceite incoloro, éster etílico de --
ácido 2-{4-2-2-(3-trifluorometilfenoxi)-2-metil-propioni

15 lamino7-etil } -fenoxi}-2-metil-propiónico bruto y a partir

de éste el ácido 2-{4-2-2-(3-trifluorometilfenoxi)-2-me

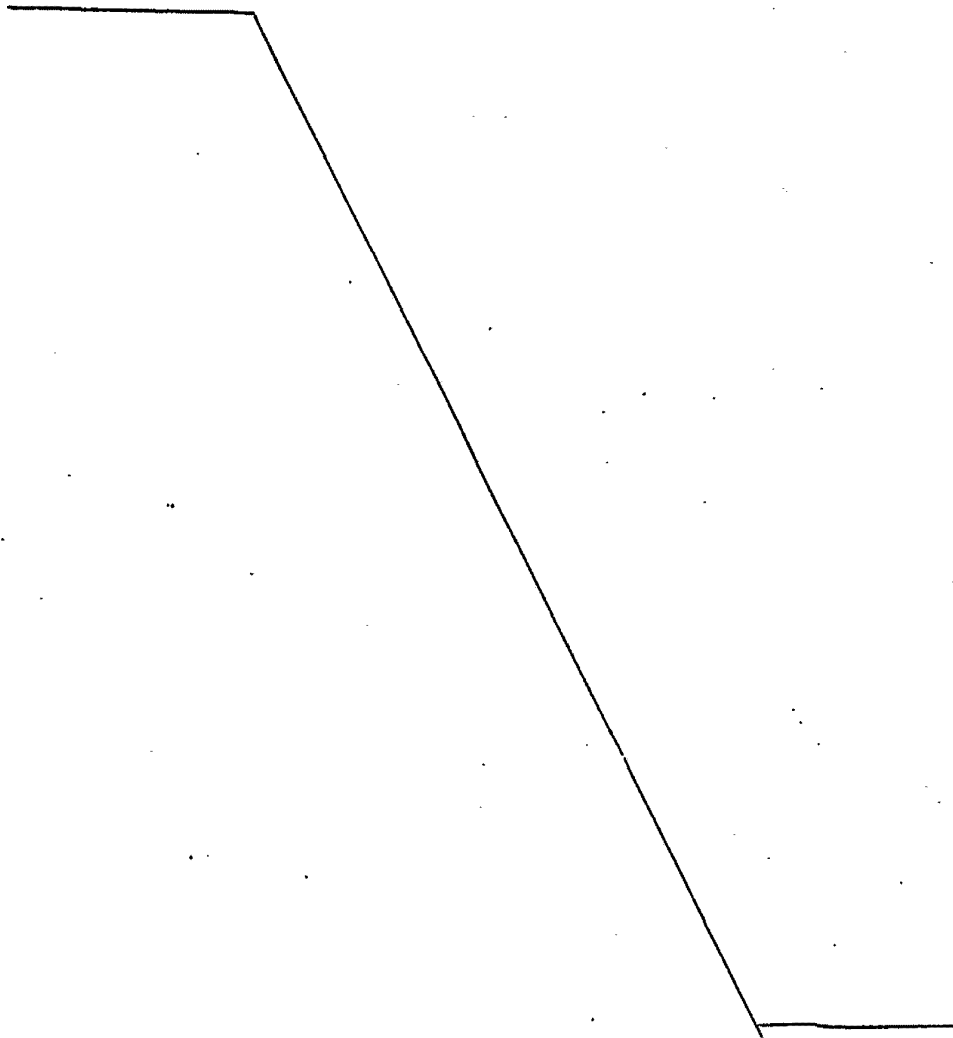
til-propionil-amino7-etil } -fenoxi}-2-metil-propiónico con
un rendimiento de 80% y el punto de fusión 101-102°C (en li-
grofina + isopropanol 9:1).

20 EJEMPLO 12

Acido 2-{4-2-2-(3-metoxifenoxi)-2-metilpropionilamino7-

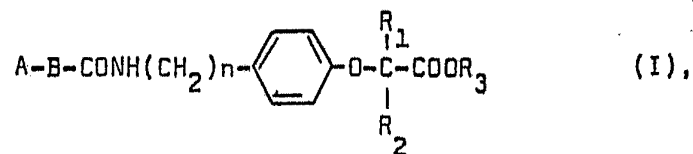
De manera análoga a como se describe en el Ejemplo
4 a partir de ácido 2-(3-metoxifenoxi)-2-metil-propiónico y
25 éster etílico de ácido 2-4-(2-aminoetil)-fenoxi7-2-metil-
propiónico en presencia de trietilamina y éster etílico de

ácido clorofórmico se obtiene con un rendimiento de 84% y -
el punto de fusión 68-69°C (en ciclohexano + acetato de etilo) el éster etílico de ácido 2-{{4-{2- $\sqrt{2}$ -(3-metoxifenoxi)-
-2-metilpropionilamino $\overline{7}$ -etil} -fenoxi}}-2-metil-propiónico
5 y a partir de éste el ácido 2-{{4-{2- $\sqrt{2}$ -(3-metoxifenoxi)-
2-metilpropionilamino $\overline{7}$ -etil} -fenoxi}}-2-metilpropiónico con
un rendimiento de 64% y el punto de fusión 80-81°C (en ciclohexano + acetato de etilo).

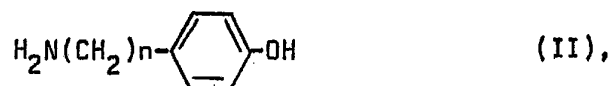


- REIVINDICACIONES -

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



5 en la que A significa un radical arilo o ariloxi eventualmente sustituido con radicales alcoholo o alcoxi inferiores, con halógeno o con grupos halógenoalcoholo; B significa un radical hidrocarbonado con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado; n significa los números 1, 2 ó 3; R₁, R₂ y R₃ significan hidrógeno o alcoholo inferior, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de la fórmula general II



15 en la cual n tiene los significados arriba indicados, eventualmente con protección intermedia del grupo amino o hidroxilo, de manera en sí conocida, en cualquier orden de sucesión, con un ácido de la fórmula general III



20 en la cual A y B tienen los significados arriba indicados,

o con un derivado del mismo, y con un compuesto de la fórmula general IV



en la cual R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,
5 X representa un grupo reactivo e Y representa el grupo
 $-COOR_3$, en que R_3 tiene los significados arriba indicados,
o un radical R_3 que es transformado en el grupo $COOR_3$, des-
pués de haberse efectuado la condensación; o en el caso en
que R_1 y R_2 signifiquen grupos alcoholo inferiores, con una
10 mezcla de una cetona alifática, cloroformo y un hidróxido -
de metal alcalino, después de lo cual se transforma eventual-
mente un determinado sustituyente R_3 a continuación de la -
condensación, de manera en sí conocida, en otro sustituyen-
te R_3 , y se transforman los compuestos obtenidos en sales -
15 farmacológicamente inocuas.

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

Tal como se describe y reivindica en la presente

Memoria Descriptiva que consta de treinta y ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 SEP. 1976

Juan