

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

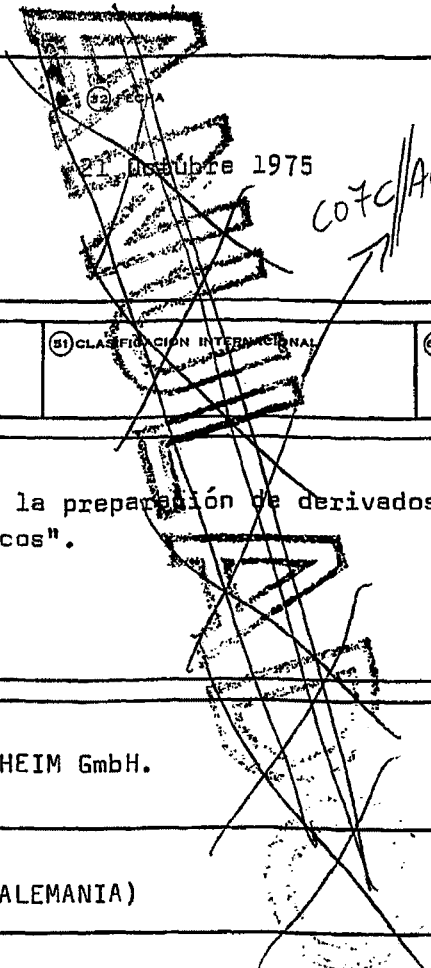
27 JUL. 1977¹⁹ ES

11	452550	10	A1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		

CONCEDIDA

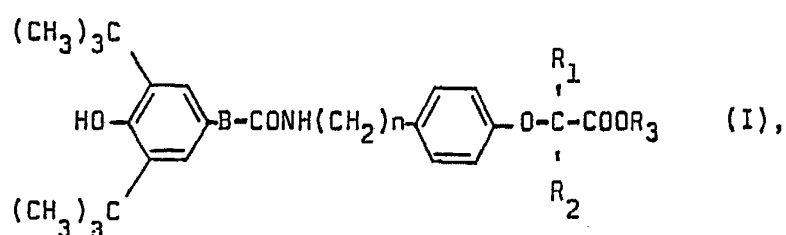
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 25 46 996.9		32 FECHA 21 de Septiembre 1975	33 PAIS Alemania
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
54 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparacion de derivados de ácidos fenoxialcoholcarboxílicos".			
71 SOLICITANTE (S) BOEHRINGER MANNHEIM GmbH.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mannheim-Waldhof (ALEMANIA)			
72 INVENTOR (ES) Dr.rer.nat. Hans Peter Wolff, Dr.rer.nat. Ernst-Christian Witte, Dr.rer.nat. Max Thiel, Dr. med. Harald Stork, Dr. med. Egon Roesch.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE Carlos Fernández Candelas			



El sello de anulado puesto por error para

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos fenoxialcohol-carboxílicos y sus sales farmacológicamente compatibles, que se utilizan para la preparación de medicamentos con efectos predominantemente hipolipidémicos. La estructura de los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento del invento es reproducida por la fórmula I



en la cual,

10 B significa una línea de valencia o un radical hidrocarbonado con 1 a 3 átomos de carbono, saturado o insaturado, de cadena recta o ramificado;

n significa los números 1 ó 2;

R_1 , R_2 y R_3 significa hidrógeno o alcohol inferior.

15 Ejemplos de radicales hidrocarbonados con 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta o ramificados, saturados o insaturados, que son representados por B, son alcoholes tales como por ejemplo metileno, metilmetileno, dimetilmetileno, etileno, o alqueniolenos tales como por ejemplo vinileno.

20

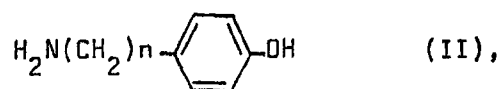
Los grupos alcohol inferior R_1 , R_2 y R_3 pueden ser de cadena recta o ramificada y contienen 1 a 6, prefe-

riblemente 1 a 3 átomos de carbono.

La antedicha definición de los compuestos de acuerdo con el invento debe abarcar también todos los estereoisómeros posibles así como también sus mezclas.

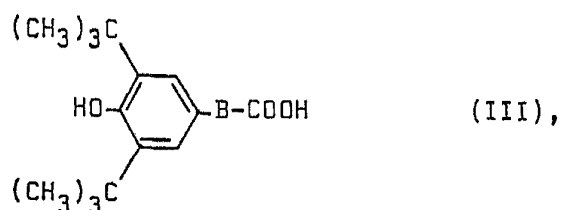
5 Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento, así como sus sales farmacológicamente compatibles manifiestan en el ensayo con animales una intensa disminución de los lípidos del suero y del nivel de colesteroína, sin que al mismo tiempo apa-
 10 rezcan efectos secundarios indeseables. Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento y sus sales son, por lo tanto, medicamentos eficaces contra la aterosclerosis. Además de ello los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento poseen un pronunciado efecto inhibidor de la aglo-
 15 meración de trombocitos. Además, éstos son apropiados para inhibir el crecimiento de tumores y decelerar el envejecimiento de las células. Además son valiosos productos intermedios para la preparación de antibióticos con estructura de β -lactama.

20 La preparación de los compuestos de la fórmula general I está caracterizada porque se hace reaccionar una amina de la fórmula general II

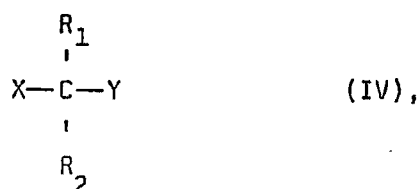


25 en la que n tiene los significados arriba indicados, eventualmente protegiendo de modo intermedio el grupo ami

no o hidroxilo, de manera en sí conocida, en cualquier orden de sucesión, con un ácido de la fórmula general III



en la cual B tiene los significados arriba indicados,
 5 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, X significa un grupo reactivo e Y significa el grupo
 10 $-\text{COOR}_3$, 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 , tras lo cual, eventualmente, se convierte un determinado sustituyente R_3 , a continuación de la condensación, de manera
 15 en sí conocida, en otro sustituyente R_3 y los compuestos obtenidos se transforman en sales farmacológicamente inocuas.

El procedimiento, de acuerdo con el invento, se lleva a cabo convenientemente en dos etapas. La condensación de los compuestos de la fórmula general II con deriva
 20

dos de los ácidos carboxílicos III por un lado y de los -
compuestos de la fórmula general IV por otro lado se lle-
va a cabo preferiblemente bloqueando primeramente uno de
los dos grupos reactivos del compuesto II con un grupo -
5 protector fácilmente separable, haciendo reaccionar el -
compuesto obtenido con un derivado del ácido carboxílico
III o con un compuesto de la fórmula general IV, separan-
do de nuevo el grupo protector y a continuación haciendo
reaccionar este producto intermedio reactivo con el com -
10 puesto todavía no empleado de la fórmula general IV o de la
fórmula general III.

Como derivados reactivos de los ácidos carboxí-
licos III entran en consideración especialmente los halg
genuros, anhídridos, los anhídridos mixtos de ácido carbo-
15 xílico y de ácido carbónico o imidazolidas. Estos pueden -
ser hechos reaccionar, por ejemplo, en las condiciones de
la reacción de Schotten-Baumann, es decir añadiendo una -
amina terciaria (tal como por ejemplo piridina, dimetila-
nilina o trietilamina), con el compuesto II, sirviendo co-
20 mo disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxo
no o un exceso de la amina terciaria. Se prefiere además
un previo bloqueo del grupo hidroxí fenólico mediante este
rificación, pero especialmente por eterificación con un -
compuesto de la fórmula IV. Por otro lado, también se pue-
25 den hacer reaccionar derivados reactivos del compuesto II
con ácidos carboxílicos de la fórmula general III. Como -
tales derivados reactivos de los compuestos II hay que men

cionar, por ejemplo, las fosforoazoamidas, que se forman -
"in situ", cuando a la solución del compuesto II protegido
en el grupo hidroxilo se añade un trihalogenuro de fósforo,-
por ejemplo tricloruro de fósforo. Como disolvente y simul-
5 táneamente como colector de ácidos se utiliza en este caso
una amina terciaria, por ejemplo piridina. Si se lleva a -
cabo esta reacción en presencia de un ácido carboxílico, se
obtienen inmediatamente las deseadas amidas con función hi-
droxilo protegida.

10 Para una reacción del compuesto II con el com-
puesto IV se ha manifestado como ventajoso transformar pri-
mero el grupo amino del grupo II en un grupo protegido, por
ejemplo, el grupo ftalimido, que después de la reacción -
puede ser desdoblado fácilmente de nuevo de modo en si co-
15 nocido, por ejemplo con hidroxilamina. Pueden introducirse
también otros grupos conocidos de la química de los pépti-
dos para la protección del grupo amino, y pueden ser sepa-
rados de nuevo tras la reacción. Se prefiere el bloqueo -
del grupo amino mediante un grupo acilo, tal como el grupo
20 formilo o acetilo, que puede ser separado fácilmente de -
nuevo después de la reacción con bases fuertes, tales como
por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Como compuesto reactivo IV entra especialmente
en consideración aquél en que X representa el anión de un
25 ácido fuerte, por ejemplo un hidrácido halogenado o un áci-
do 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.

La transformación del sustituyente R_3 que eventualmente ha de ser llevada a cabo a continuación de la condensación, se efectúa por ejemplo por saponificación de los ésteres de ácido carboxílico ($R_3 =$ 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 temperaturas moderadamente elevadas. A la inversa, no obstante, también se pueden esterificar los ácidos carboxílicos de modo usual o se puede convertir un éster con un determinado radical R_3 , mediante transesterificación, en un éster con otro radical R_3 distinto. 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, áci

do 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 de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o de un alcoholato de metal alcalino.

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

Para la preparación de medicamentos, los compuestos de la fórmula general I son mezclados de modo en sí conocido con sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas, y son moldeados por ejemplo en forma de tabletas o grageas, o son suspendidos o disueltos en agua o aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva, con adición de sustancias auxiliares adecuadas.

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 estabi

lizadores, inductores de disolución y/o tampones usuales en el caso de soluciones para inyección. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o borato, etanol, dimetilsulfóxido, agentes formadores de complejos (tales co
 5 mo ácido etilendiaminotetraacético), polímeros de alto pe
 so molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) para la regulación de la viscosidad o derivados de polie-
 tileno de hidruros de sorbitán.

Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo,
 10 almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido si
 lícico altamente disperso, ácidos grasos de elevado peso
 molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-
 agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas ani
 males y vegetales, o polímeros sólidos de alto peso mole-
 15 cular (tales como polietilenglicoles). Preparados apropia
 dos para la administración por vía oral pueden contener en
 caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

El procedimiento según el invento es explicado con mayor detalle con ayuda de los siguientes ejemplos:

20 EJEMPLO 1

Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxi-benzoil-amino)-
 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 po-
 25 tasio anhidro en forma de polvo, y 750 ml de butanona(2)

absoluta durante 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 se agregan en cada caso 35 g más de carbonato de potasio y 36,6 g de éster etílico de ácido α -bromoisobutírico. Después de una duración de la reacción en total de 130 horas se concentra en vacío, se vierte sobre hielo/agua y se extrae luego con éter. El extracto en éter es lavado tres veces con lejía de sosa 0,5 n y luego con agua y 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 en un vacío de 0,1 Torr durante 5 horas y luego es enfriado. La papilla cristalina formada es lavada con ligroína y secada. Rendimiento: 69,8 g (95% de la teoría), punto de fusión del éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-acetamino-etil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -metilpropiónico, todavía no totalmente puro, 48-51°C.

Una solución de 119,1 g (0,407 moles) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-acetaminoetil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -metilpropiónico en 750 ml de alcohol es mezclada con una solución de 224,4 g (4,00 moles) de hidróxido de potasio en 800 ml de agua y 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 con mayor intensidad y después de algún tiempo se aislan los cristales separados, mediante filtración con succión. 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 5 madres, tras la separación del alcohol por destilación y el enfriamiento, se obtienen 32,5 g más (56% de la teoría) de punto de fusión: 263-270°C. El ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -metilpropiónico bruto es recristalizado en alcohol + agua (4:1 en volumen) y tiene entonces un punto 10 de fusión de 284°C. El clorhidrato funde a 187-189°C.

Se trata una solución de 58 g (0,26 moles) de esta ácido carboxílico en 600 ml de etanol absoluto con agitación y enfriamiento con hielo desde la superficie, hasta 15 la saturación, con cloruro de hidrógeno gaseoso seco. La carga permanece entonces en estado cerrado durante 12 horas. A continuación se eliminan en vacío alcohol y cloruro de hidrógeno. Al residuo se agrega agua, se extrae tres veces con éter, se alcaliniza claramente la fase acuosa y 20 se la extrae tres veces con cloroformo. El extracto en cloroformo es lavado con un poco de agua, secado sobre carbonato de potasio y concentrado por evaporación. Mediante destilación del residuo se obtienen, entre 125 y 128°C/1 Torr, 53,3 g (82% de la teoría) de éster etílico de ácido 25 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -metilpropiónico incoloro.

A una solución de 8,83 g (53,2 milimoles) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -metil-

propiónico en 75 ml de piridina anhidra se añaden gota a gota a 5°C 1,54 ml (17,6 milimoles) de tricloruro de fósforo. Se agita durante 30 minutos a 5°C, luego se incorporan 8,8 g (35,2 milimoles) de ácido 3,5-di-ter-butyl-4-hidroxi-
 5 benzoico, se agita durante una hora más a 5°C y luego se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. A continuación se calienta durante 30 minutos sobre baño de vapor, se enfría y se vierte en hielo/agua. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se recoge en acetato de
 10 etilo la sustancia que precipita. La fase en acetato de etilo es lavada tres veces con lejía de sosa 0,5 n, una vez con ácido clorhídrico 0,5 n, luego con agua, es secada y finalmente concentrada por evaporación. El residuo de concentración por evaporación se recristaliza en una mezcla
 15 de acetato de etilo-ligroína y se obtienen 10,2 g (60% de la teoría) de éster etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,5-di-ter-butyl-4-hidroxi-benzoilamino)-etil 7-fenoxi}-2-metil-propiónico con el punto de fusión 132-134°C.

Una mezcla de 11,3 g (23,4 milimoles) del éster etílico, 130 ml de metanol y 58,5 ml (58,5 mval) de lejía de potasa 1 n se agita durante dos horas a 40°C. Luego se añaden gota a gota 60 ml de ácido clorhídrico 1 n, se filtra con succión, la torta de filtración se lava con agua, se seca y se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo-
 20 ligroína. De este modo se obtienen 8,1 g (76% de la teoría) de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,5-di-ter-butyl-4-hidroxi-benzoilamino)-etil 7-fenoxi}-2-metil-propiónico con el punto de fusión -

200-202°C.

Para la preparación de la N-acetiltiramina utilizada como producto de partida pueden utilizarse los dos siguientes métodos:

- 5 1. Se mezclan con agitación 64,0 g (0,466 milimoles) 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 cual se establece una inmediata
10 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. Concentrando por evaporación las aguas
15 madres, disolviendo el residuo en lejía de sosa diluida, filtrando y acidificando el 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.
- 20 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-agua. Por
25 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 resi-

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

EJEMPLO 2

Acido 2-{4-(2- $\sqrt{3}$ -(3,5-di-ter.butil-4-hidroxifenil)-propionilamino $\sqrt{7}$ -etil)-fenoxi}-2-metil-propiónico.
 15

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, por condensación de ácido 3-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propiónico con éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-propiónico en presencia de tri-
 20 cloruro de fósforo, se obtiene con un rendimiento de 91% en forma de aceite incoloro, éster etílico de ácido 2-{4-(2- $\sqrt{3}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionilamino $\sqrt{7}$ -etil)-fenoxi}-2-metil-propiónico bruto, y a partir de éste, por hidrólisis a 30°C, se obtiene ácido 2-{4-(2- $\sqrt{3}$ -(3,5-di-
 25 ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionilamino $\sqrt{7}$ -etil)-fenoxi}-2-

metil-propiónico con un rendimiento de 55% y el punto de fusión 168-171°C (en una mezcla de acetato de etilo-ligroína).

El ácido antes mencionado puede ser preparado - también por hidrólisis del éster metílico, punto de fusión 5 105-107°C (en una mezcla de acetato de etilo-ligroína). El éster metílico puede ser obtenido análogamente al Ejemplo 1 por condensación de ácido 3-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propiónico con éster metílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{2}$ -2-metilpropiónico en presencia de tricloruro de fósforo análogamente al Ejemplo 1. 10

EJEMPLO 3

Acido 2-{4-(2- $\sqrt{3}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionilamino $\sqrt{2}$ -etil)-fenoxi}-2-metilpropiónico.

Una mezcla de 50 g (0,10 moles) de ácido 3-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propiónico, 24,6 g (0,18 moles) de tiramina y 150 ml de xileno es calentada a la temperatura de reflujo durante 72 horas en el aparato separador de agua y a continuación es concentrada por evaporación en vacío. Como residuo se obtienen 68,0 g (95%) de N- $\sqrt{2}$ -(4-hidroxifenil)-etil $\sqrt{3}$ -3-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionamida. Punto de fusión: 139-141°C (en una mezcla de acetato de etilo-ligroína). 15 20

68 g (0,171 moles) de esta amida son calentados a la temperatura de reflujo durante 2 horas con agitación 25 junto con 47,5 g (0,342 moles) de carbonato de potasio en

2,5 litros de butanona-2, luego son mezclados con 50 g (0,256 moles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico y 5 g de yoduro de potasio, y son calentados nuevamente a la temperatura de reflujo. Después de poner en ebullición durante 24 y 48 horas se agregan en cada caso 24,8 g adicionales (0,128 moles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico y 23,7 g (0,171 moles) de carbonato de potasio. Después de una duración total de la reacción de 120 horas se separa el precipitado por filtración, se lava posteriormente con acetona y los productos filtrados reunidos se concentran. Quedan 112 g de un residuo oleoso, que todavía contiene éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico. El aceite es mantenido durante 5 horas a 70°C en un vacío de 0,1 Torr, y luego es enfriado. Se obtiene con rendimiento cuantitativo éster etílico de ácido 2-{4-(2- $\sqrt{3}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionil-amino γ -etil)-fenoxi}-2-metilpropiónico bruto, en forma de aceite incoloro.

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1 se obtiene a partir de este éster, por hidrólisis a 30°C, el compuesto del título con un rendimiento de 51% y el punto de fusión 168-171°C (en una mezcla de acetato de etilo-ligroína).

EJEMPLO 4

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, por reacción de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-ami

noetil)-fenoxi 7-2-metil-propiónico en presencia de tri-
cloruro de fósforo con correspondientes ácidos se obtienen:

- 5 a) éster etílico de ácido 2- $\{4-\sqrt{2}-(3,5\text{-di-ter.}-\text{butil-4-hi-}$
droxifenilacetamino)-etil 7-fenoxi}-2-metil-propiónico, -
punto de fusión: 100-100,5°C (en éter); rendimiento: 67%
(de la teoría) y a partir de éste, por hidrólisis, ácido
2- $\{4-\sqrt{2}-(3,5\text{-di-ter.}-\text{butil-4-hidroxifenilacetamino})\text{-etil } 7\text{-}$
fenoxi}-2-metil-propiónico, punto de fusión de la sal sódica
214°C (con descomposición); rendimiento 84% (de la teo-
10 ría);
- b) éster etílico de ácido 2- $\{4-\sqrt{2}-(3,5\text{-di-ter.}-\text{butil-4-hi-}$
droxifenil- α -metilacetamino)-etil 7-fenoxi}-2-metil-pro-
piónico, punto de fusión 118-120°C (en acetato de etilo/li-
groína); rendimiento: 88% (de la teoría) y a partir de és-
15 te, por hidrólisis, ácido 2- $\{4-\sqrt{2}-(3,5\text{-di-ter.}-\text{butil-4-hi-}$
droxifenil- α -metilacetamino)-etil 7-fenoxi}-2-metil-propióni-
co, punto de fusión 80-83°C (en acetato de etilo/ligroína);
rendimiento: 50% de la teoría;
- 20 c) éster etílico de ácido 2- $\{4-\sqrt{2}-(3,5\text{-di-ter.}-\text{butil-4-hi}$
droxifenil- α,α -dimetilacetamino)-etil 7-fenoxi}-2-metil-
propiónico, aceite incoloro, viscoso; rendimiento: 41% de
la teoría) y a partir de éste, por hidrólisis, ácido 2- $\{4-$
 $\sqrt{2}-(3,5\text{-di-ter.}-\text{butil-4-hidroxifenil-}\alpha,\alpha\text{-dimetilacetamino})\text{-}$
etil 7-fenoxi}-2-metil-propiónico;
- 25 d) éster etílico de ácido 2- $\{4-\sqrt{2}-\{3-(3,5\text{-di-ter.}-\text{butil-4-}$
hidroxifenil)-acriloilamino}-etil 7-fenoxi}-2-metil-propióni

co, punto de fusión: 58-64°C (espuma firme); rendimiento 88% (de la teoría) y a partir de éste, por hidrólisis, ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -{3-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-acrilamino}-etil 7-fenoxi}-2-metil-propiónico. Punto de fusión 210,5-211°C (en acetona); rendimiento: 87% (de la teoría);

e) éster etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{3}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionilaminometil 7-fenoxi}-2-metil-propiónico, aceite puro $n_D^{20} = 1,5320$; rendimiento: 72% (de la teoría) y a partir de éste, por hidrólisis, ácido 2-{4- $\sqrt{3}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionilaminometil 7-fenoxi}-2-metil-propiónico. Punto de fusión: 189°C (en metanol); rendimiento: 75%(de la teoría).

EJEMPLO 5

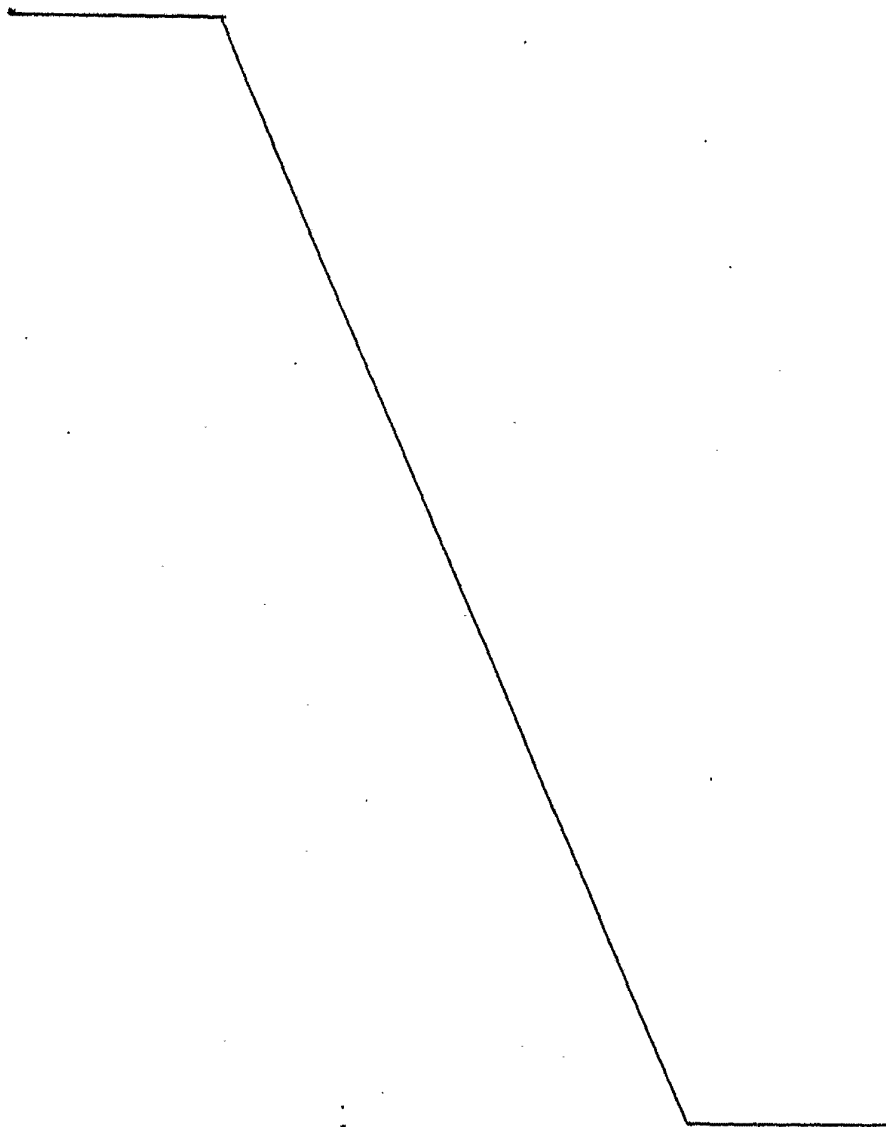
De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, por reacción de ácido 4-(2-aminoetil)-fenoxiacético en presencia de tricloruro de fósforo, con ácidos correspondientes, se obtienen:

a) éster etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxibenzoilamino)-etil 7-fenoxi}-acético, punto de fusión: 129-129,5°C (en isopropanol); rendimiento: 70% (de la teoría) y a partir de éste, por hidrólisis, ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxibenzoilamino)-etil 7-fenoxi}-acético; punto de fusión 209-210°C (en isopropanol/

agua); rendimiento: 55% (de la teoría);

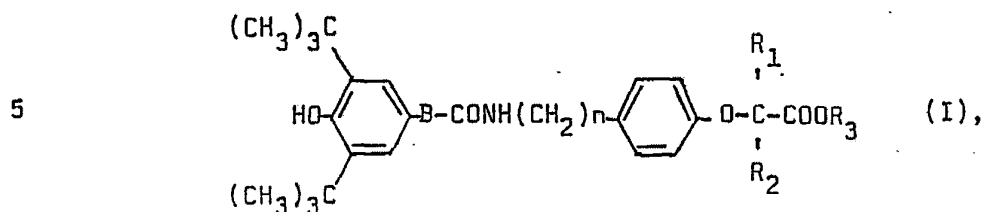
b) éster etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -{3-(3,5-di-ter.-butil-4-

hidroxifenil)-propionilamino}-etil 7-fenoxi}-acético, -
aceite incoloro, muy viscoso, $n_D^{20} = 1,5390$; rendimiento: 84%
(de la teoría) y a partir de éste, por hidrólisis, ácido 2-
{4- $\sqrt{2}$ -{3-(3,5-di-ter.-butil-4-hidroxifenil)-propionilami -
5 no}-etil 7-fenoxi}-acético; punto de fusión de la sal sódica:
ca: 190°C (con descomposición); rendimiento: 75% (de la -
teoría).



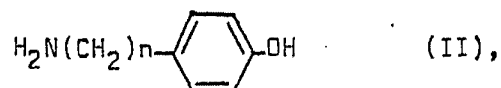
- REIVINDICACIONES -

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



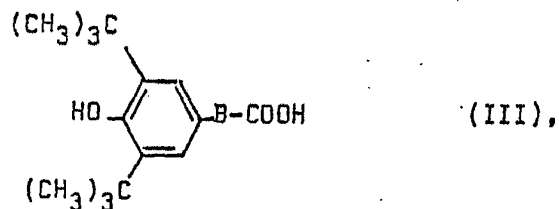
en la que B significa una línea de valencia o un radical - hidrocarbonado con 1 a 3 átomos de carbono saturado o insaturado, de cadena recta o ramificado; n significa los números 1 ó 2; R₁, R₂ y R₃ significan hidrógeno o alcohol inferior, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de la fórmula general II

10

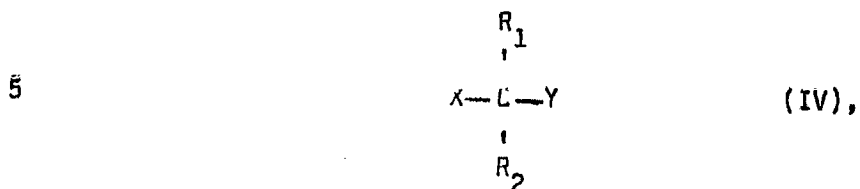


en la que n tiene los significados arriba indicados, eventualmente protegiendo de modo intermedio el grupo amino o hidroxilo, de modo en sí conocido, en cualquier orden de sucesión, con un ácido de la fórmula general III

15



en la que B tiene los significados arriba indicados, o con un derivado del mismo y con un compuesto de la fórmula general IV



5 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, X significa un grupo reactivo e Y significa el grupo $-\text{COOR}_3$ en que R_3 tiene los significados arriba indicados, o representa un radical, que tras haberse efectuado la condensación es transformado en el grupo COOR_3 , después de lo cual, eventualmente, se convierte un determinado sustituyente -
 10 R_3 , a continuación de la condensación, de manera en sí conocida, en otro sustituyente R_3 , y los compuestos obtenidos se transforman en sales farmacológicamente inocuas.

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

Tal como se describe y reivindica en la presen-

te Memoria Descriptiva, que consta de veintiuna hojas es
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 02, 1976

CARLOS FERNÁNDEZ GONZÁLEZ
S P

