

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES (11) (21) (22)

NUMERO	475967
FECHA DE PRESENTACION	13 DIC. 1978

(10) A3

5 MAR. 1979

PATENTE DE INTRODUCCION

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, D // A61K
--------------------------	---

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS FENOXI-CARBOXILICOS.
--

(59) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente belga No. 790.026 presentada el 31 de octubre de 1.972, con cedida el 31 de octubre de 1.972.

(71) SOLICITANTE (S) ORCHIMED, S.A.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE c/o Maître GUMY, 8, Boulevard de Pérolles, 1700 FRIBOURG, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)

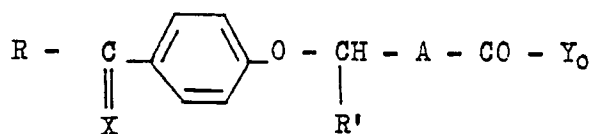
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

BAD ORIGINAL

5. La presente invención se refiere, como productos industriales nuevos, a ácidos paracarbonilfenoxi-carboxílicos, así como a los derivados de los citados ácidos que resultan, por una parte, de la transformación de la función ácido carboxílico en funciones éster y amida y, por otra parte, de la transformación de la función carbonilo en funciones oxima, ácido, éster y amida. Se refiere igualmente a las eventuales sales de adición de ácidos de los citados derivados.

10. Con anterioridad se han dado a conocer compuestos que responden a la fórmula general:

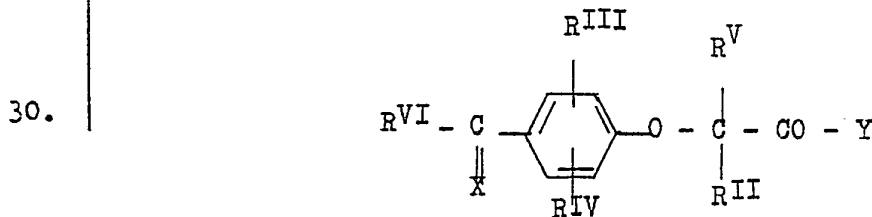


15. en la que Y_0 representa el grupo OH, OCH_3 , OC_2H_5 , NHOH , NR_1R_2 ; A representa un enlace simple o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contenga como máximo 3 átomos de carbono; R' representa el átomo de hidrógeno o el grupo fenilo; X representa =O ó =NOH; y, R representa H , C_6H_5 , un grupo halogenofenilo, un grupo alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo ω -halogenoalquilo en $\text{C}_1\text{-C}_3$, pudiendo igualmente representar R el grupo OH, OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , NHOH ó NR_1R_2 cuando X es O, cada uno de los símbolos R_1 y R_2 siendo el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R_1 y R_2 considerados en conjunto pueden igualmente formar con el átomo de hidrógeno al cual están enlazados un grupo heterocíclico eventualmente sustituido.

20.

25.

Según la invención, se proponen nuevos compuestos que responden a la fórmula general:



en la que:

- R^{II} y R^V idénticos o diferentes representan cada uno el átomo de hidrógeno o el grupo CH₃, C₂H₅, p-F-C₆H₄;
- R^{III} y R^{IV} idénticos o diferentes representan cada uno el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferentemente fluor, cloro o bromo, un grupo alquilo En C₁-C₅, un grupo CF₃, SCH₃, SO₂CH₃, OCH₃, OH ó C₆H₅;
- R^{VI} representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo en C₁-C₅, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido por uno o varios CH₃, CF₃ ó halógeno, un grupo ciclohexilo, un grupo $\Delta^{1,2}$ -ciclohexenilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi en C₁-C₆, un grupo ariloxi, un grupo ariloxi sustituido, un grupo ciclohexiloxi, un grupo $\Delta^{1,2}$ -ciclohexeniloxi, un grupo NR₃R₄, un grupo NHCH₂CH₂NR₃R₄, un grupo O-alquilenó-NR₃R₄;
- Y representa un grupo OH, un grupo alcoxi inferior, preferentemente en C₁-C₄, un grupo NR₃R₄, un grupo NHCH₂CH₂NR₃R₄ o un grupo O-alquilenó-NR₃R₄;
- X representa el átomo de oxígeno o el grupo NOR₀;
- R₀ representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior en C₁-C₅, un grupo CH₂CH₂NR₃R₄ o un grupo CH₂CH(OH)CH₂OH;
- R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior en C₁-C₅, un grupo cicloalquilo en C₃-C₇, preferentemente en C₅-C₆, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido sobre el resto aromático por uno o varios átomos de halógeno, principalmente F, Cl y Br, o grupos CF₃ y CH₃; R₃ y R₄ considerados en conjunto pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados:
 - a) un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 vértices que puede contener un segundo heteroátomo elegido de entre N, O y S, y que puede estar sustituido, o

b) un resto amida derivado de la lisina o de la cisteína.

5. La invención se refiere igualmente a las sales de adición de ácidos susceptibles de ser obtenidas a partir de los compuestos de fórmula I. Evidentemente los compuestos descritos en el arte anterior están excluidos de la protección de la presente invención.

10. Los compuestos según la presente invención son útiles en terapéutica. Actúan principalmente sobre el sistema nervioso central o como agentes anti-inflamatorios o normolipemiantes y son eficazmente útiles como medicamentos principalmente como ingredientes activos analgésicos, anti-inflamatorios, psicotropos, cardiovasculares, normolipemiantes, hipocolesterolemiantes o antitusivos.

15. Según la presente invención, se preconizan composiciones terapéuticas que contienen en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, una cantidad eficazmente activa de al menos un compuesto de fórmula I o de una de sus sales de adición de ácidos no tóxicos.

20. Por grupo alquilo se entiende aquí una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada. Por grupo alcoxi se entiende igualmente una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que está ligada por un enlace simple a un átomo de oxígeno.

25. Entre los grupos alcoxi, se pueden mencionar principalmente en lo que se refiere a los grupos mas simples, los restos metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, terciobutiloxi.

30. Por grupo O-alquilen-NR₃R₄ que se designará a continuación por la expresión aminoalcoxi se entiende un grupo que comprende una cadena hidrocarbonada divalente que sea lineal o

5. ramificada y que este situada entre un átomo de oxígeno al cual está enlazada por un enlace simple y un resto amino NR_3R_4 alifático, cicloalifático o N-heterocíclico; preferentemente la citada cadena hidrocarbonada contiene como máximo 6 átomos de carbono.

10. Entre los grupos aminoalcoxi que responden a la definición dada anteriormente, los grupos preferidos son aquellos cuya cadena hidrocarbonada divalente contiene como máximo 5 átomos de carbono. Entre los citados grupos aminoalcoxi se pueden citar principalmente los grupos preferidos siguientes: aminoetoxi, aminopropiloxi, aminoisopropiloxi, mono- y dialquilaminoetoxi, mono- y dialquilamino-propiloxi, mono- y dialquilaminoisopropiloxi, piperidinoetoxi, azepinoetoxi, morfolinoetoxi, piperazinoetoxi, N'-metilpiperazinoetoxi, pirrolidinoetoxi, piperidinopropiloxi, piperidinoisopropiloxi, azepinopropiloxi, azepinoisopropiloxi, piperazinopropiloxi, piperazinoisopropiloxi, morfolinopropiloxi, morfolinoisopropiloxi, tiomorfolinopropiloxi, tiomorfolinoisopropiloxi, N'-p-clorofenilpiperazinopropiloxi y N'-p-clorofenilpiperazinoisopropiloxi.

20. Como ejemplos de grupos NR_3R_4 se pueden citar principalmente los grupos amino, mono- y dialquilamino, morfólino, tiomorfolino, pirrolidino, piperidino, azepino, piperazino, N-p-clorofenilpiperazino, N-metil-piperazino, 4-metilpiperidino, anilino, 2,3-dimetilanilino, p-cloroanilino, o-trifluormetilanilino, p-trifluormetilanilino, ciclohexilamino, ciclopentilamino y N-metilanilino así como sus análogos.

30. Los grupos halógeno preferidos según la invención son F, Cl y Br. Los grupos arilo R^{IV} , R_3 y R_4 pueden estar sustituidos por uno o varios F, Cl, Br, CF_3 y CH_3 , los grupos arilo preferidos son principalmente los grupos fenilo, p-clorofenilo

y p-fluorfenilo.

Se puede distinguir entre los nuevos compuestos según la presente invención dos tipos de productos a saber:

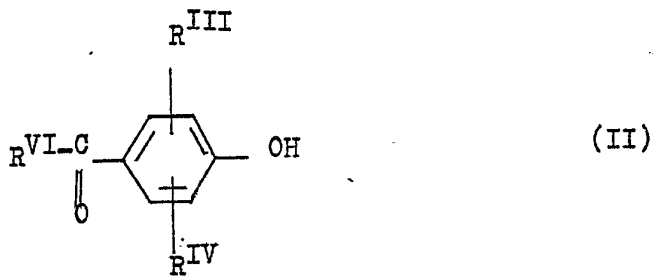
5. 1º) los ácidos p-carbonil-fenoxi-alkil-carboxílicos y sus derivados que resultan:
- a) de la transformación de la función carboxilo $X = O$ en función oxima $X = NOR_0$,
 - b) de la transformación de la función ácido carboxílico en función éster o ácido, y
 - 10. c) de las transformaciones de la función carbonilo por una parte, y de la función ácido carboxílico por otra parte, y
15. 2º) los ácidos p-carboxi-fenoxi-alkil-carboxílicos, denominados a continuación "diácidos" y sus derivados que resultan de la transformación de una o de las dos funciones ácido carboxílico en funciones éster y amida.

20. En la serie de los derivados del tipo "p-carbonilo" el grupo R^{VI} representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior en C_1-C_5 o un grupo arilo, preferentemente C_6H_5 , p-Cl- C_6H_4 y p-F- C_6H_4 .

25. En la serie de los derivados del tipo "diácido" el grupo R^{VI} representa OH, un grupo alcoxi en C_1-C_6 , un grupo arilo-xi, preferentemente fenoxi y p-clorofenoxi, cicloalquiloxi, preferentemente ciclohexiloxi, y $\Delta^{1,2}$ -ciclohexeniloxi, un grupo NR_3R_4 , $NHCH_2CH_2NR_3R_4$ ó O-alkileno- NR_3R_4 .

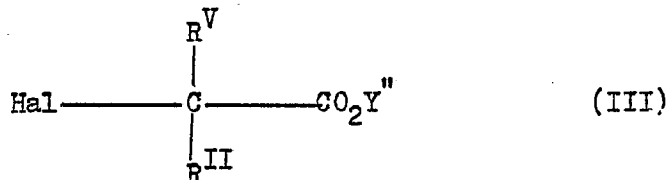
El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I del tipo "p-carbonilo" consiste en hacer reaccionar, en medio alcalino, un compuesto parahidroxibenzoilo de fórmula:

5.



en la que R^{VI}, R^{III} y R^{IV} se definen como anteriormente, con un compuesto halogenado de fórmula:

10.



15.

donde Hal representa un átomo de halógeno e Y'' un grupo OH o alcoxi en C₁-C₃, R^V y R^{II} se definen como anteriormente, en medio alcalino; y en transformar si es necesario la función carbonilo en función oxima (X=NOR₀) y la función éster en función ácido, amida u otra función éster, según un método en si conocido.

20.

Para preparar los citados compuestos del tipo "p-carbonilo" se pueden utilizar principalmente los protocolos operatorios siguientes.

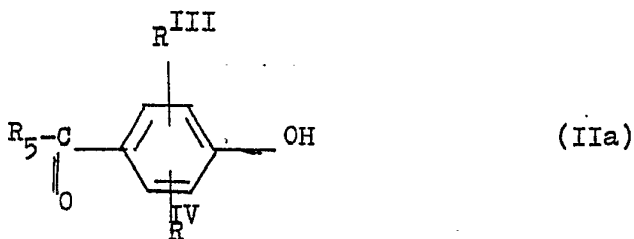
PROTOCOLO A

25.

Preparación de ácidos, ésteres y amidas de fórmula I en la que R^{II} = H y X = O.

a) Se hace reaccionar un derivado p-hidroxibenzoilo de fórmula:

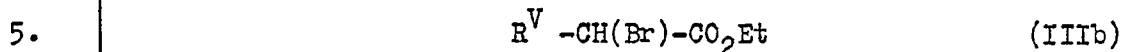
30.



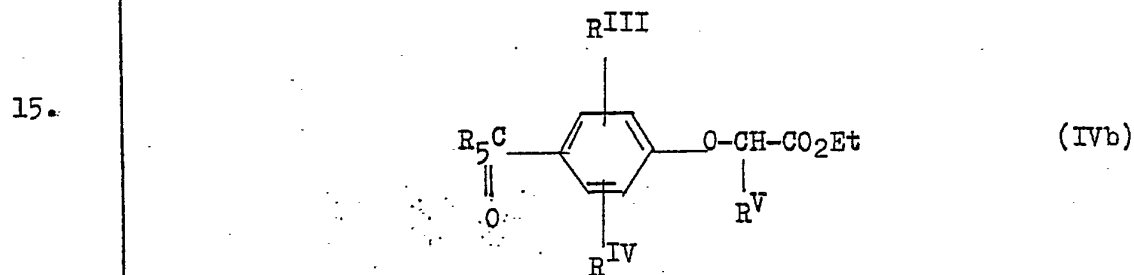
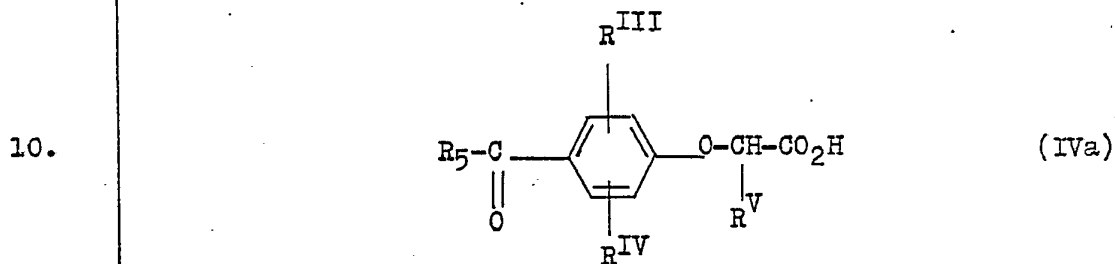
en la que R_5 es H, alquilo, arilo, principalmente fenilo y p-clorofenilo, con un ácido α -halogenado del tipo



o un éster α -halogenado del tipo:



para obtener respectivamente un compuesto de fórmula:



20.

b) El compuesto IVa, cuando R_5 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, es esterificado por el alcohol metílico o etílico; el éster obtenido es, bien condensado con aminas convenientes para elaborar las amidas deseadas, bien transesterificado para sintetizar los ésteres diferentes de los dos ya mencionados.

25.

c) El compuesto IVa, cuando R_5 representa un resto arilo, se transforma por medio de $SOCl_2$ o PCl_5 en cloruro de ácido que se hace reaccionar según un método conocido en sí, sobre una amina, un alcohol o un aminoalcohol, para obtener respecti-

30.

vamente las amidas, ésteres y aminoésteres deseados.

d) El compuesto IVb es condensado según un método conocido en si con una amina para obtener las amidas deseadas, o bien el citado compuesto IVb es transesterificado para preparar otros ésteres.

5.

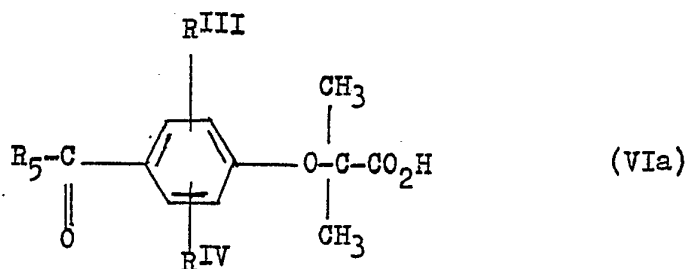
PROCOLO A₁

Preparación de los ácidos, ésteres y amidas de fórmula I en la que $R^V = R^{II} = CH_3$ y $X = O$.

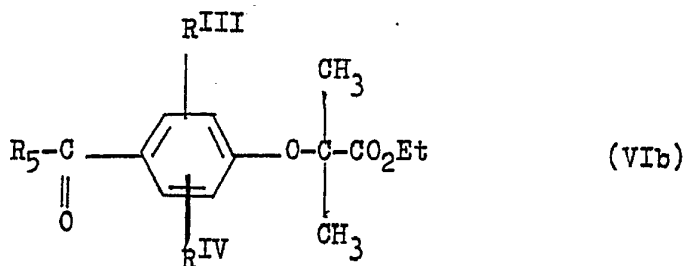
10.

a) Se hace reaccionar sobre el compuesto II la mezcla acetonacloroformo o un éster α -halogenado del tipo $Br-C(CH_3)_2-CO_2Et$ (V) en medio alcalino para obtener respectivamente:

15.



20.



25.

b) El compuesto VIa puede ser esterificado por medio de un alcohol inferior para dar los ésteres metílico, etílico o isopropílico, esto preferentemente cuando R_5 es alquilo.

30.

c) El éster VIb puede ser amidificado o transesterificado según métodos en si conocidos para dar una amida u otro éster de fórmula I.

d) Cuando R_5 es arilo, se transforma el compuesto VIa en cloruro de ácido por medio de $SOCl_2$ o PCl_5 , y a continuación si es necesario, se hace reaccionar una amina, un alcohol, un aminoalcohol para obtener respectivamente una amida, un éster o un aminoéster.

5.

PROTOCOLO B

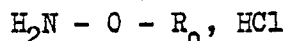
Preparación de las aldoximas y cetoximas $X = NOR_0$.

a) Para obtener las oximas $R_0 = H$, se tratan los aldehidos y cetonas $X = O$ en medio básico por el clorhidrato de hidroxilamina, preferentemente en medio piridínico.

10.

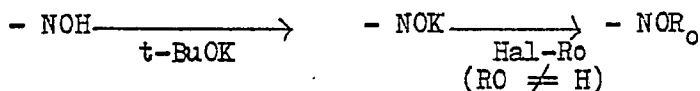
b) Para obtener los derivados $R_0 \neq H$, se condensa sobre los aldehidos cetonas $X = O$ en medio básico (piridínico) un clorhidrato de hidroxilamina sustituida, tal como

15.



o bien se transforma un compuesto de fórmula I en la que $X = NO^H$ según el mecanismo siguiente:

20.



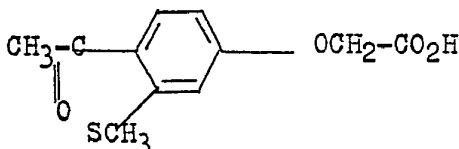
Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin por ello limitar su alcance en modo alguno.

EJEMPLO 1

25.

Acido 4-acetil-3-tiometil-fenoxiacético

30.



5. a) Preparación de la 4-hidroxi-2-metiltioacetofenona.
Se procede según un pseudo Fries: se agrega sucesivamente el m-tiometilfenol y el cloruro de acetilo a una solución de AlCl_3 en nitrobenzono (o una suspensión de AlCl_3 en dicloroetileno o ligroina) a 0°C , el medio reaccional se mantiene a continuación a 25° durante 17 h y se hidroliza; la 4-hidroxi-2-metiltio-acetofenona se extrae por medio de NaOH diluida y a continuación se lava con hexano.

Punto de fusión: 168°C .

10. b) Se lleva al reflujo durante 7 h una mezcla de 1 mol de 4-hidroxi-2-metiltio-acetofenona, 2,2 moles de NaOH , 1,2 moles de $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ y 1300 cm^3 de agua. Tras acidificación y extracción con NaHCO_3 y a continuación de nuevo una segunda acidificación se aísla el ácido 4-acetil-3-tiometil-fenoxi-acético.

15.

Punto de fusión: 245°C .

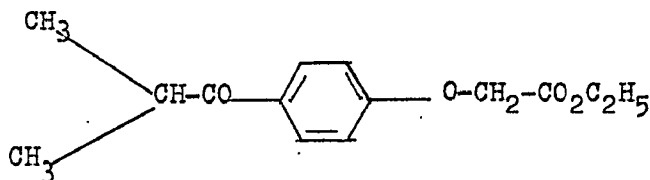
EJEMPLO 2

Para-isobutiril-fenoxiacetato de etilo

20. Condensación de bromoacetato de etilo sobre la parahidroxi-isobutirofenona.

25. Se hace reaccionar en el seno de la acetona anhidra en presencia de K_2CO_3 anhidra el bromoacetato de etilo sobre la parahidroxi-isobutirofenona. Se calienta al reflujo durante 12 h; tras hidrólisis, se evapora la acetona bajo vacío, y se extrae el éster con éter. Se obtiene un producto sólido: el éster etílico del ácido para-isobutiril-fenoxiacético, que funde a 40°C .

30.



Según el procedimiento indicado en el ejemplo 2, se obtienen los productos de la tabla II siguiente.

EJEMPLO 3

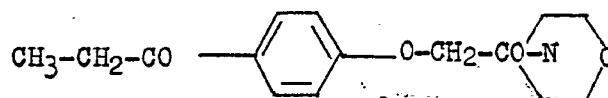
Amida morfolinica del ácido p-propionil-fenoxiacético

5. En este ejemplo se han ilustrado los protocolos Ab y Ad.

a) p-propionil-fenoxiacetato de metilo.

10. Se trata al reflujo durante 10 h, 1 mol de ácido p-propionil-fenoxiacético con 100 cm³ de MeOH, 300 cm³ de CHCl₃ o CH₂Cl₂ en presencia de ácido sulfúrico. Se vierte en agua, el éster permanece en la fase orgánica. Se lava una vez con NaOH diluida y a continuación 2 veces con agua. Se aísla con un rendimiento superior al 90 % el éster puro.

15.



20. Se calienta 1 mol de éster obtenido anteriormente al reflujo durante 8 h con 2,5 moles de morfolina. Se agrega 1 volumen de agua y se deja cristalizar en frío. Se filtra la amida morfolinica y se recristaliza en alcohol (rendimiento 85 %; F. 88°C).

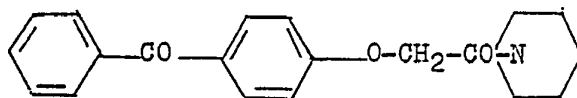
Los productos obtenidos según el procedimiento dado en el ejemplo 3 se han consignado en la tabla III siguiente.

25.

EJEMPLO 4

Amida piperidínica del ácido p-benzoil-fenoxiacético

30.



Este ejemplo es una ilustración del protocolo Ac.

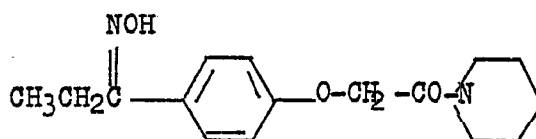
La piperidinoamida del ácido p-benzoilfenoxiacético se obtiene tratando 1 mol de cloruro del ácido por 2 moles de piperidina en benceno.

5. Los productos obtenidos según el ejemplo 4 se han consignado en la tabla IV siguiente.

EJEMPLO 5

Amida piperidinica del ácido p-propioniloxima-fenoxiacética

10.



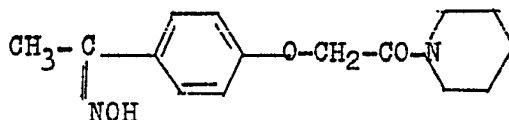
15. Se calienta al reflujo durante 5 h, 1 mol de p-propionilfenoxi-acetilpiperidina con 1,1 moles de NH₂OH,HCl y 1,05 moles de piridina. Se precipita la oxima en agua y se recristaliza en alcohol. Punto de fusión: 144°C.

20. Los productos obtenidos según este procedimiento se han dado en la tabla C siguiente.

EJEMPLO 5bis

Preparación semi-industrial de la amida piperidinica del ácido p-acetiloxima-fenoxiacética.

25.



30. a) Síntesis del ácido p-acetilfenoxiacético.

5. Se trata la p-hidroxi-acetofenona con el ácido 2-cloroacético en solución acuosa en presencia de sosa. Se aísla el ácido a partir de su sal de sodio con un rendimiento global de 80-82 %, la p-hidroxi-acetofenona en exceso se ha extraído con cloruro de metileno.

b) Síntesis del éster.

10. La esterificación se opera al reflujo en el diclorometano a razón de 600 ml, por cada 80 g del ácido precedente, el alcohol metílico se agrega en este caso preciso a razón de 200 ml en presencia de ácido sulfúrico. El éster se aísla según un método conocido en sí y se recristaliza.

Una ebullición al reflujo se mantiene durante 12 h para obtener un rendimiento del 70 %. Con un reflujo de 18 h, el rendimiento es del 85 %.

15. c) Síntesis de la amida.

Se opera como se ha indicado en el ejemplo 3 con la piperidina rigurosamente seca. El rendimiento es del 80 %.

d) Síntesis de la oxima.

20. En lugar de utilizar una hidroxilamina pura al 100 %, es el producto técnico al 98 % de pureza el que se utiliza, el alcohol absoluto se sustituye a su vez, con relación al método inicial, por alcohol desnaturalizado con metanol.

El rendimiento es del 75 %.

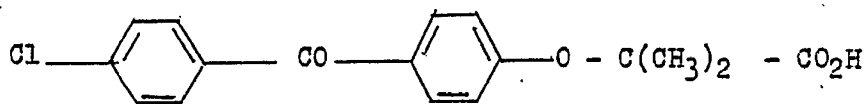
25. En síntesis semi-industrial, se puede igualmente, para obtener mejores rendimientos, suprimir el estadio a) preparando directamente el éster b) por reacción de la p-hidroxi-acetofenona sobre el 2-bromoacetato de etilo en presencia de carbonato de calcio en la butanona. El rendimiento en éster es del 90 % y la eliminación de la p-hidroxi-acetofenona se hace por medio de un lavado con sosa.

30.

Según el protocolo B, se han obtenido compuestos de fórmula I en la que $R_0 = C_2H_5$, $CH_2CH_2NR'_1R'_2$ con $NR'_1R'_2 = N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, pirrolilo, pirrolidino, piperidino, piridinilo y morfolino.

5. EJEMPLO 6

Acido para-(4-cloro-benzoil)fenoxi-isobutírico



Se disuelve en acetona anhidra:

15. 1 mol de 4-hidroxi-4'-cloro-benzofenona. Se agregan 5 moles de sosa en polvo: el fenato precipita. Se calienta al reflujo y se agregan 1,5 moles de $CHCl_3$ diluido en acetona anhidra. Una vez terminada la adición se lleva a reflujo 10 h; tras refrigeración, se agrega agua y se evapora la acetona; la fase acuosa lavada con éter es acidificada; el aceite se recoge con éter y se extrae en una solución de bicarbonato; esta última se acidifica y dá el ácido esperado.

20. Rendimiento: 75 %.

F. = 185°C.

En la tabla VI siguiente se han dado los ejemplos de productos que han sido obtenidos según el método del ejemplo 6.

25. Los ésteres y las amidas de los ácidos p-carbonil-fenoxi-isobutíricos que se han preparado según el procedimiento del ejemplo 6 se han obtenido según el protocolo A descrito anteriormente. Los ésteres y las amidas así preparados se han consignado en la tabla VII siguiente.

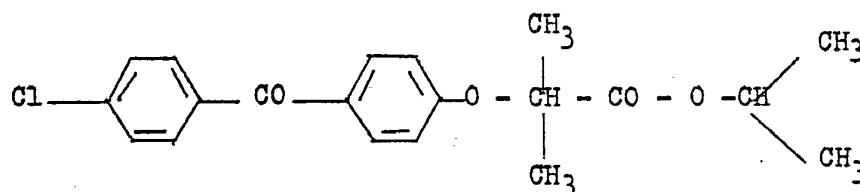
30. A continuación se ha dado un ejemplo de preparación de

un éster de la tabla VII.

EJEMPLO 7

p-(4-cloro-benzoil)fenoxiisobutirato de isopropilo

5.



10.

(nº de código 178)

El ácido obtenido en el ejemplo 6 (1 mol) se transforma en cloruro de ácido con cloruro de tionilo (2,5 moles). Se condensa a continuación 1 mol de cloruro de ácido con 1,05 moles de alcohol isopropílico en presencia de 0,98 moles de piridina en un disolvente inerte tal como el benceno.

15.

Como el método al cloruro de tionilo es a veces susceptible de dejar subsistir trazas de SO₂ (que comunican un mal olor), se puede evitar este inconveniente practicando una esterificación directa.

20.

Las oximas de los isobutiratos e isobutiramidas que se han obtenido según el protocolo B se han consignado en la tabla VIII siguiente.

25.

Los resultados de los ensayos farmacológicos que se han efectuado con los compuestos según la invención se han resumido y consignado en la tabla IX siguiente para algunos productos. Los citados resultados de la tabla IX corresponden a los datos siguientes:

- actividad analgésica: aumento en % del tiempo de reacción al calor,

30.

- actividad anti-inflamatoria: inhibición en % del edema pro-

vocado,

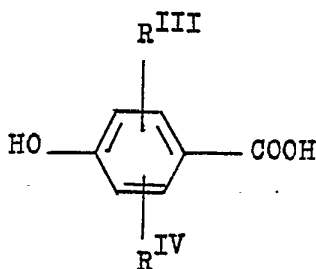
- actividad antitusiva: inhibición en % del número de tosidos provocados,

- actividad de agente depresor del SNC: reducción en %.

5. Para preparar los productos del tipo "diácido" y sus derivados se comienza por sintetizar un producto en el que $R^{VI} = Y = OH$ como sigue:

a) se hace reaccionar en agua a reflujo, en medio alcalino, 1 mol de ácido p-hidroxibenzoico de fórmula:

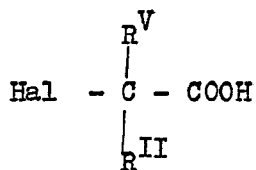
10.



15.

sobre 1 mol de un halógeno ácido carboxílico de fórmula:

20.



donde Hal representa un átomo de halógeno, y

b) se precipita el diácido obtenido en medio ácido.

25.

Es preferible utilizar 1 mol de ácido p-hidroxibenzoico por 1 mol de ácido halógeno-carboxílico.

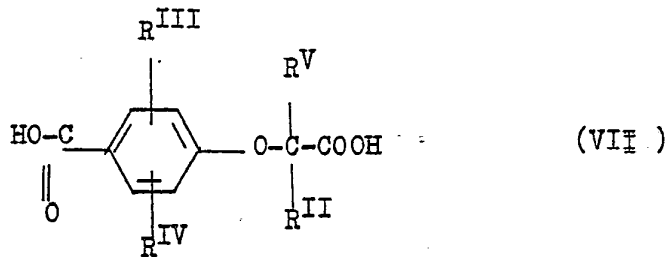
30.

Los compuestos de fórmula I del tipo "diácido" tal como se ha definido más arriba, en los que al menos uno de los R^{VI} e Y es diferente del grupo hidroxilo se preparan por transformación de al menos una de las funciones ácidos carboxílicos del diácido en función éster o amida según un método cono-

cido en si para modificar la función -COOH en éster y amida.

El diácido:

5.



puede utilizarse directamente:

10.

a) para la síntesis de un diéster donde $R = Y$,

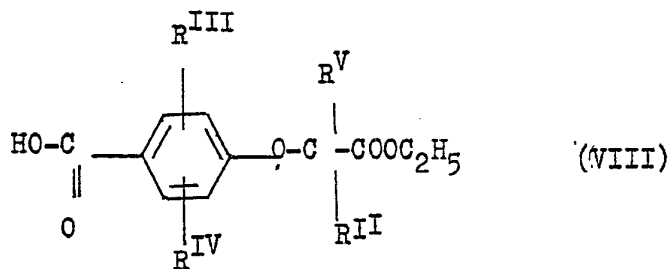
b) para preparar un dicloruro de ácido intermedio a fin de sintetizar un diéster o una diamida en la que $R = Y$,

c) para la síntesis de un monoéster: esta esterificación efectuándose entonces sobre la función ácido portada por la cadena oxiacética.

15.

El monoéster:

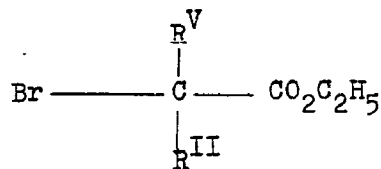
20.



que puede sintetizarse según el método c) puede obtenerse igual-

25.

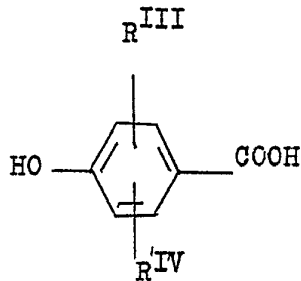
mente por acción del bromoacetato de etilo:



30.

sobre una p-carboxi-hidroxifenona de fórmula:

5.

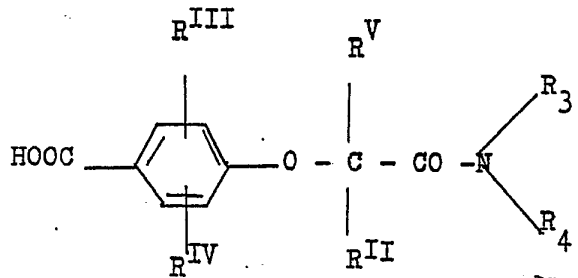


en medio alcalino heterogeneo.

10.

A partir de los monoésteres según la invención, y principalmente de los monoésteres de fórmula VIII se pueden preparar monoamidas de fórmula IX según un método en si conocido:

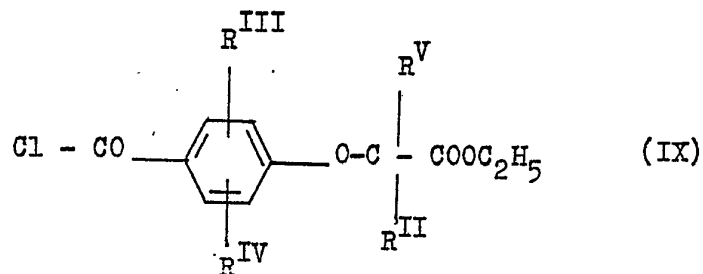
15.



20.

o monocloruros de ácido de fórmula:

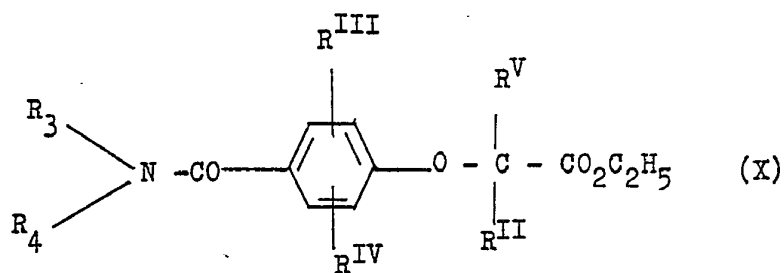
25.



30.

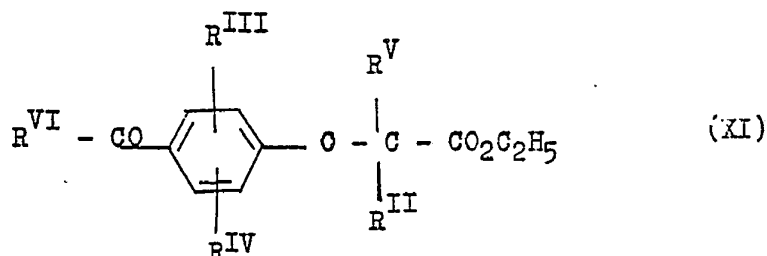
Los cloruros de ácido IX pueden conducir a su vez a diésteres simétricos o asimétricos o a amida-ésteres del tipo:

5.



Finalmente es posible a partir de un diéster simétrico o asimétrico tal como:

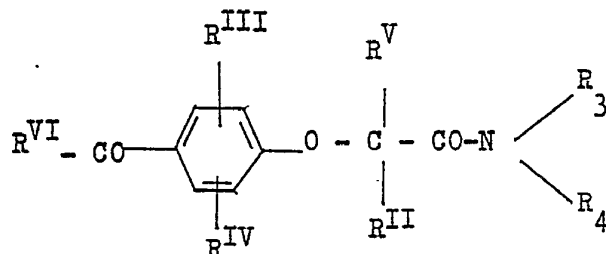
10.



15.

preparar un éster amida tal como:

20.



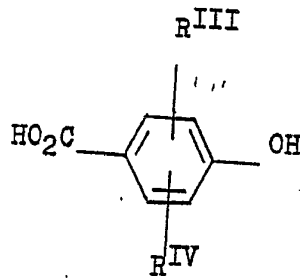
25.

Según la invención se puede obtener, por simple modificación de las secuencias de reacción, compuestos que tengan en posición 1-4 por una parte una función aminoéster y, por otra parte una función amida, siendo idénticas las sustituciones sobre el átomo de nitrógeno de la función aminoéster o diferentes a la presente sobre el átomo de nitrógeno de la

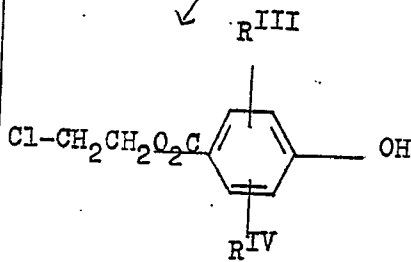
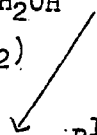
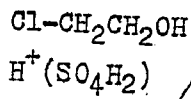
30.

función amida. Esta doble posibilidad se ha ilustrado en los esquemas reaccionales siguientes donde se ha distinguido con grupos amino $>N_1$ y $>N_2$ la identidad o la no-identidad de las citadas sustituciones.

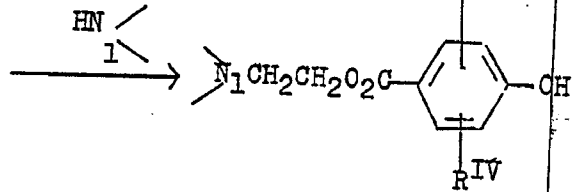
5.



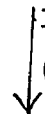
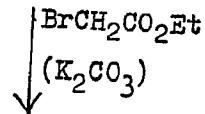
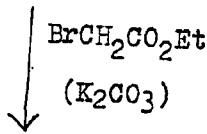
10.



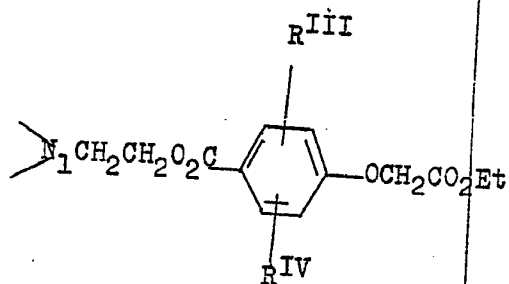
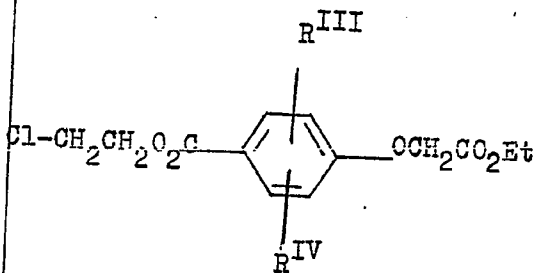
15.



20.

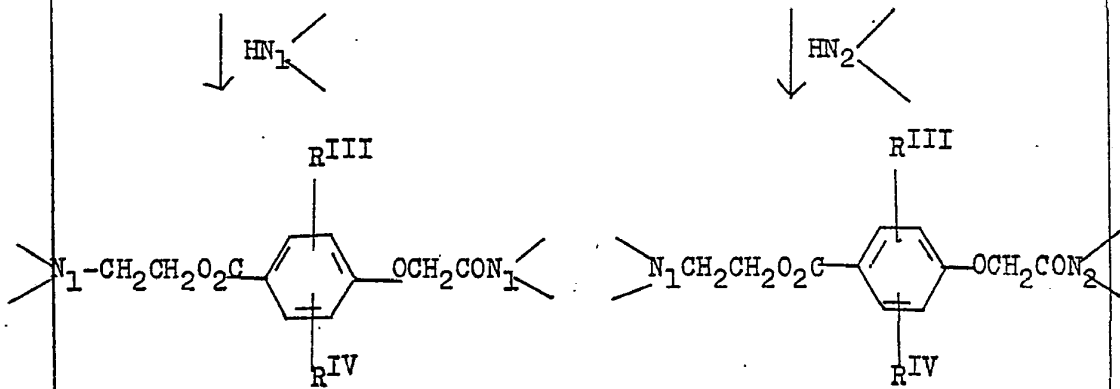


25.



30.

5.

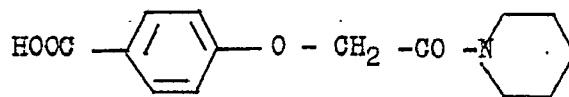


10.

EJEMPLO 9

1-p-carboxifenoxi-acetil-1 piperidina

15.



Se lleva 7 h al reflujo 1 mol de p-carboxifenoxi-acetato de etilo y 2,5 moles de piperidina. Se agrega agua y precipita la amida.

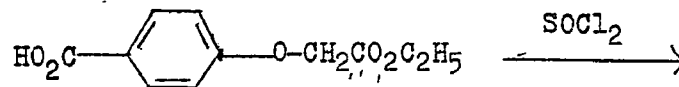
20.

EJEMPLO 10

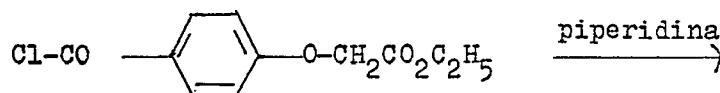
p-piperidinocarbonil-fenoxi-acetato de etilo

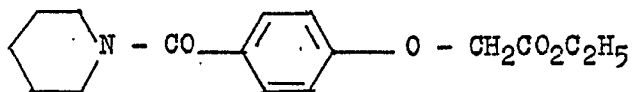
Se opera según el esquema reaccional clásico:

25.



30.





5.

La amida éster así obtenida es susceptible de reaccionar con una amina cualquiera según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para dar diamidas.

10.

Los productos siguientes indicado en las tablas Ibis y IIbis siguientes se han preparado según el ejemplo 1 ó el ejemplo 2.

15.

En los ejemplos siguientes se ha dado un modo operativo particular relativo a la síntesis de los compuestos de números de código 96 y 99 de las tablas Ibis y IIbis respectivamente.

EJEMPLO 11

1-p-carboxifenoxi-acetil-piperidina

Nº de código 96.

a) p-carboxifenoxi-acetato de etilo.

20.

Se hace reaccionar 1 mol de bromoacetato de etilo sobre 1 mol de ácido p-hidroxibenzoico en presencia de 2 moles de K_2CO_3 en acetona, la metilectilcetona, el dioxano o el tetrahidrofurano, durante 48 h, a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico.

25.

b) p-carboxi-fenoxi-acetil-1 piperidina.

El éster precedente (1 mol) se calienta al reflujo con piperidina (3 moles) en un disolvente clorado, durante 7 h. Se agrega agua para precipitar la amida tras el final de la condensación.

EJEMPLO 12

1-p-etoxicarbonil-fenoxi-acetil-piperidina

Nº de código 99.

5. Se esterifica el p-carboxi-fenoxi-acetato de etilo en etanol y cloroformo en presencia de ácido sulfúrico. Se obtiene la amida por condensación de un mol del diéster así preparado (el p-etoxicarbonil-fenoxi-acetato de etilo) con 3 moles de piperidina en un disolvente inerte durante 7 h a la temperatura de ebullición del citado disolvente.

10.

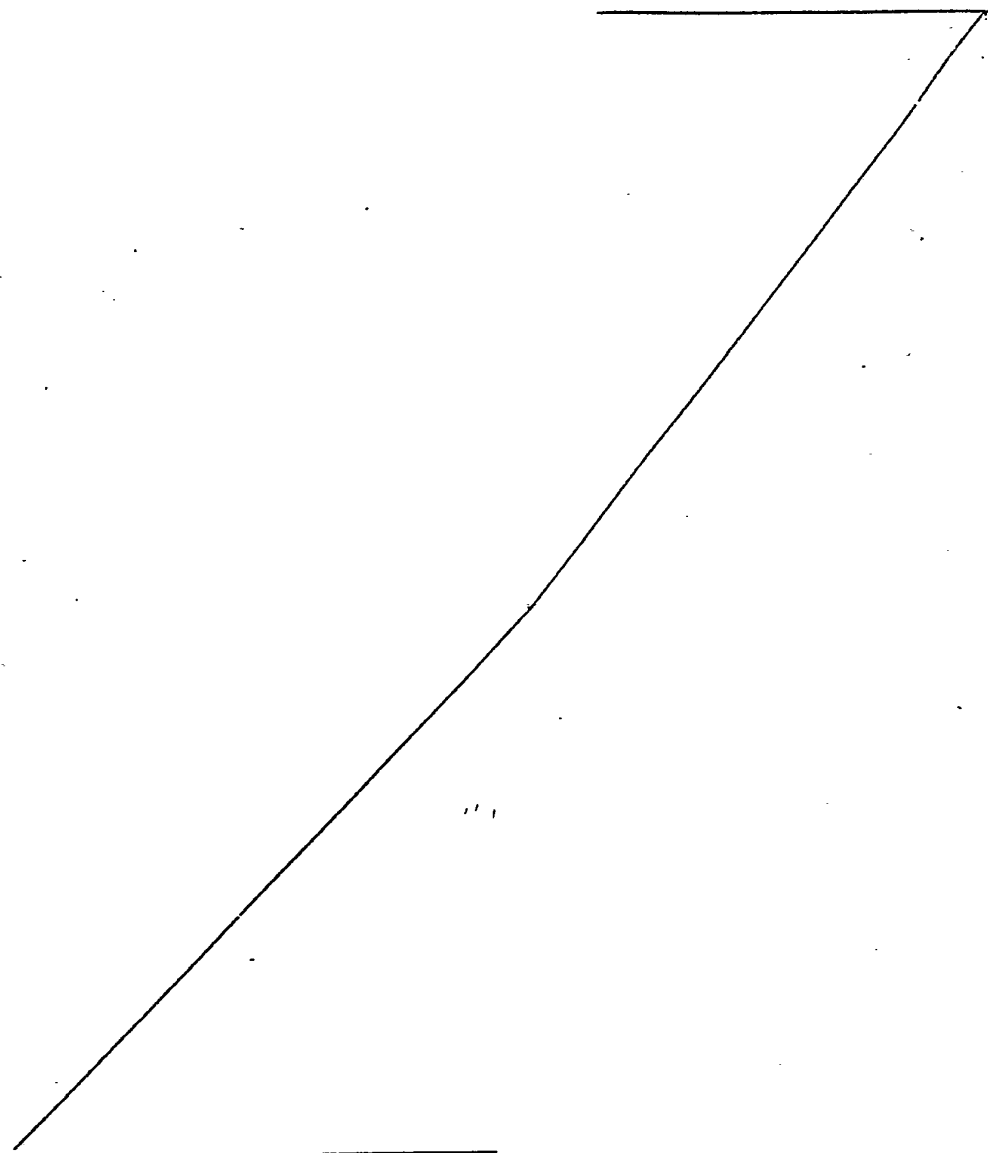
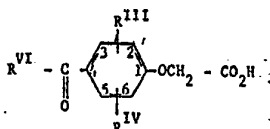
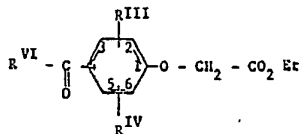


TABLA I



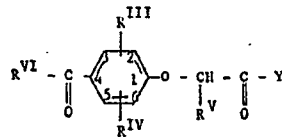
No. de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	F. °C	I.R. cm ⁻¹	
					$\sqrt{\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}}$ cetona	$\sqrt{\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}}$ ácido
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	108	1670	1720
	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	H	H	96	1670	1720
		H	H	152	-	-
266	CH ₃	-2 CH ₃	-6 CH ₃	162	1650	1760
267	CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	158	1630	1760
268	CH ₃	-2 CH ₃	H	150	1640	1760
269	CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	154	1650	1730
270	CH ₃	-3 OCH ₃	H	170	1640	1760
276	CH ₃	-2	H	157	1640	1760
	CH ₃	-3 SCH ₃	H	245	1650	1740
	CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	158	1650	1730

T A B L A II



R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	F. ou E. °C	I.R. cm ⁻¹	
				cétone	ester
(CH ₃) ₂ -CH	H	H	F. = 40	-	-
CH ₃ -(CH ₂) ₂	H	H	F. = 30	-	-
CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	E. 0,05 = 155	-	-
(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H	H	E. 0,05 = 155	1680	1760
CH ₃	-2 CH ₃	-6 CH ₃	E. 0,05 = 156-157	1680	1770
CH ₃	-2	H	F. = 105	1660	1760
CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	F. = 70	1660	1750
CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	F. = 66	1650	1760
CH ₃	-2 CH ₃	H	F. = 45	1680	1760
CH ₃	-3 OCH ₃	H	E. 0,05 = 160	1660	1760
CH ₃	-3 SCH ₃	H	F. = 95	1660	1760
CH ₃	-3 SO ₂ CH ₃	H	F. = 89	1690	1760
CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	F. = 66,5	1680	1740
CH ₃	-2 Br	H	F. = 70	1680	1760

T A B L A III


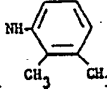



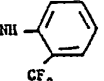


N ^o de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
							$\nu_{\text{C=O}}$ cetona	$\nu_{\text{C=O}}$ amida	λ_{max}	ϵ	
124	CH ₃ -(CH ₂) ₂	H	H	H		82	1680	1650	213 267	18 000 18 000	Antitusivo psicótropo
126	CH ₃ -(CH ₂) ₂	H	H	H		76	1680	1650	214 266	18 000 18 000	"
184	CH ₃	H	H	H		130	1700	1665	210 263	18 000 24 000	"
134	CH ₃ -CH ₂	H	H	H		107	1680	1660	214 266	17 500 17 500	"
136	CH ₃ -CH ₂	H	H	H		88	1670		214 265	18 000 17 000	"
148		H	H	H		80	1660		214 267	18 500 18 000	"











T A B L A III (continuación)

n ^o de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
							$\nu_{\text{C=O}}$ cetona	$\nu_{\text{C=O}}$ amida	λ_{max}	ϵ	
149	(CH ₃) ₂ -CH	H	H	H		94	1670	1650	214 267	19 000 18 000	Antitusivo psicótropo
151	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H		75	1670	1650	214 268	19 000 18 500	"
154		H	H	H		73	1660		214 267	19 000 18 000	"
157		H	H	H		98	1665	1650	213 267	18 000 18 000	"
159	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H		99	1680	1660	211 257	19 000 15 000	"
164	Br-CH ₂	H	H	H		134	1670	1640	214 266	22 000 15 000	"
	CH ₃	H	H	CH ₃		124	1670	1650	-	-	"
142	CH ₃	H	H	CH ₃		151	1670	1660	214 267	18 000 18 000	"
202	CH ₃	H	H	H		106	1660		214 266	14 000 18 500	Antitusivo, psicótropo y analgésico

T A B L A III (continuación)

n° de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
							$\nu_{\text{C=O}}$ cetona	$\nu_{\text{C=O}}$ amida	λ_{max}	ϵ	
203.	CH ₃	H	H	H		99	1680	1640	215 268	14 000 18 500	Antitusivo, psicotropo y analgésico
216	CH ₃	H	H	H		170	1670	1640	212 268	24 000 18 500	"
218	CH ₃	H	H	H	NH-NH ₂	167	1680	1630	215 268	14 000 17 500	"
219	CH ₃	H	H	H		125	1670	1645	212 268	14 000 16 000	"
223	CH ₃	-3 CH ₃	H	H		117	1670	1650	210 265	19 000 16 000	"
	CH ₃	-3 OCH ₃	H	H		137					"
256	CH ₃	H	H	H		104	1705	1665	210 262	15 000 17 000	"

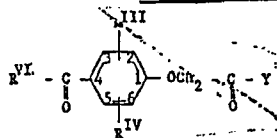
T A B L A III (continuación)

n° de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
							$\nu_{\text{C=O}}$ cetona	$\nu_{\text{C=O}}$ amida	λ_{max}	ϵ	
246	CH ₃	-2 	H	H		98	1660	1660	245 273	29 000 17 000	Antitusivo, psicotropo y analgésico
263	CH ₃	-2 	H	H		109	1660	1660	244 270	27 000 16 000	"
287	CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		64	1670	1650	214 267	22 000 13 000	"
254	CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		119	1680	1660	214 267	23 000 13 000	"
260	CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		82	1680	1660	213 268	25 000 15 000	"
286	CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		88	1660	1660	214 268	23 000 15 000	"
261	CH ₃	-2 CH ₃	H	H		57	1680	1660	217 269	19 000 16 000	"
264	CH ₃	-2 CH ₃	H	H		107	1680	1660	209 268	20 000 17 000	"

T A B L A III (continuación)

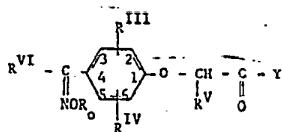
n° de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
							$\nu_{\text{C=O}}$ O cétone	$\nu_{\text{C-N}}$ O amida	λ_{max}	ϵ	
271	CH ₃	-3 OCH ₃	H	H		125	1680	1660	264 302	15 000 9 000	Antitusivo, psicotrope y analgésico
275	CH ₃	-3 SCH ₃	H	H		128	1670	1650	249 276	40 000 16 000	"
306	CH ₃	-3 SCH ₃	R	H		130	1660	1660	-	-	"
309	CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	H		95	1660	1660	-	-	"
318	CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	H		96	1670	1650	-	-	"
304	CH ₃	H	H	H		140	1660	1660	215 265	13 000 17 000	"
	CH ₃	-2 Br	H	H		90	-	-	-	-	"

T A B L A IV



No. de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
						$\nu_{\text{C=O}}$ O cétone	$\nu_{\text{C-N}}$ O amida	λ_{max}	ϵ	
128		H	H		104	1670	1650	211 283	22 000 18 000	Antitusivo y psicotrope
129		H	H		129	1675	1650	211 283	20 000 16 000	"
131		H	H		140	1650		211 255	41 000 40 000	"
168		H	H		130	1680	1650	245 280	22 000 19 000	"
167		H	H		116	1690	1660	210 282	14 000 15 000	"
174		H	H		130	1650		210 283	16 000 17 500	"
237		H	H		140	1665	1645	208 288	25 000 18 000	"
248		H	H		130	1665	1645	207 286	26 000 19 000	"

T A B L A V



n° de código	R ^{VI}	R ^O	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
								ν_{OH} oxime	$\nu_{C=O}$ amido	λ_{max}	ϵ	
125		H	H	H	H		172	3250	1640	211 255	45 000 40 500	Sedante, antiinflamatorio, analgésico y antitusivo
127	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	H	H	H	H		147	3250	1645	212 257	22 000 18 000	"
130		H	H	H	H		136	3250	1650	212 240	26 000 16 000	"
132	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	H	H	H	H		159	3250	1645	212 258	19 500 16 000	"
135	CH ₃ -CH ₂	H	H	H	H		144	3300	1660	211 257	22 000 18 000	"
141	CH ₃	H	H	H	CH ₃		149	3250	1620	210 258	22 000 18 000	"
144	CH ₃	H	H	H	CH ₃		183	3250	1630	210 256	22 000 18 000	"

T A B L A V (continuación)

n° de código	R ^{VI}	R ^O	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
								ν_{OH} oxime	$\nu_{C=O}$ amido	λ_{max}	ϵ	
147	CH ₃ -CH ₂	H	H	H	H		150	3300	1635			Sedante, antiinflamatorio, analgésico y antitusivo
152	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H	H		144	3350	1650	212 268	19 000 15 000	"
155		H	H	H	H		124	3300	1635			"
156		H	H	H	H		147	3300	1640			"
160		H	H	H	H		142	3150	1635	212 243	18 000 10 000	"
161	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H	H		132	3200	1640	213 266	21 000 21 000	"
177		H	H	H	H		170	3350	1660	210 242	18 000 10 000	"











T A B L A V (continuación)

n° de código	R ^{VI}	R ^O	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹				Actividad descubierta
								ν_{OH}	$\nu_{C=O}$ oximo- o amido-	$\lambda_{max.}$	ϵ	
179	Br-CH ₂	H	H	H	H		182	3350	1630	211 259	29 000 16 000	Analgésico, antitusivo y anti-inflamatorio
181		H	H	H	H		184	3350	1630	212 238	27 000 19 000	"
183		H	H	H	H		200	3200	1640	210 264	25 000 18 000	"
185		H	H	H	H		194	3250	1640	240 263	15 000 15 000	"
214	CH ₃	H	H	H	H		216	3250	1660	209 254	29 000 17 500	Activo sobre el S.N.C.
220	CH ₃	H	-3 CH ₃	H	H		142	3300	1650	210 240	24 000 9 000	Antitusivo y psicotropo
236	H	H	H	H	H		130	3200	1620	210 265	23 000 21 000	"
279	CH ₃	H	H	H	H		162	3300	1640	210 257	21 000 19 000	"







T A B L A V (continuación)

n° de código	R ^{VI}	R ^O	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹				Actividad descubierta
								ν_{OH}	$\nu_{C=O}$ oximo- o amido-	$\lambda_{max.}$	ϵ	
295		H	H	H	H		202	3300	1640	211 241	25 000 17 000	Antitusivo y psicotropo
258	CH ₃	H	-3 CH ₃	H	H		133	3300	1640	211	22 000	"
245	CH ₃	H	-2 CH ₃	-6 CH ₃	H		164	3250	1630	212 255	40 000 15 000	"
247	CH ₃	H	-2	H	H		153	3200	1640	208 242	30 000 30 000	"
250	CH ₃	H	-2	H	H		166	3200	1640	211 242	27 000 29 500	"
262	CH ₃	H	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		149	3250	1640	212	28 000	"
252	CH ₃	H	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		166	3250	1640	212	24 000	"
255	CH ₃	H	-2 CH ₃	H	H		200	3250	1640	212 258	27 000 17 000	"
257	CH ₃	H	-2 CH ₃	H	H		188	3250	1630	213 259	25 000 17 000	"

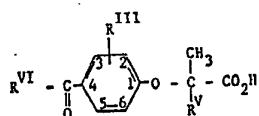
T A B L A V (continuación)

n.º de código	R ^{VI}	R ₀	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
								ν_{OH}	$\nu_{C=O}$	$\lambda_{max.}$	ϵ	
								oxima	amido			
274	CH ₃	H	-3 SCH ₃	H	H		163	3200	1640	225	25 000	Antitusivo y psicotrope
265	CH ₃	H	-3 SCH ₃	H	H		167	3250	1640	223	23 000	"
264	CH ₃	H	-3 OCH ₃	H	H		154	3250	1630	245 282	11 000 4 000	"
283	CH ₃	H	-3 OCH ₃	H	H		153	3300	1640	245 283	11 000 4 000	"
300	CH ₃	H	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		140	3250	1630	213	26 000	"
292	CH ₃	H	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		146	3250	1640	213	26 000	"
281	CH ₃		-3 CH ₃	H	H		125	-	1620	213	36 000	"
			fumarate									
251	CH ₃		H	H	H		130	-	1640	213 263	24 000 20 000	"
			oxalate									

T A B L A V (continuación)

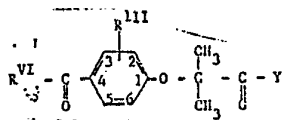
n.º de código	R ^{VI}	R ₀	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
								ν_{OH}	$\nu_{C=O}$	$\lambda_{max.}$	ϵ	
								oxima	amido			
277	CH ₃	CH ₂ -CHOH-CH ₂ OH	H	H	H		110	-	1640	210 260	23 000 20 000	Antitusivo y psicotrope
280	CH ₃		H	H	H		125	-	1630	211 262	35 000 20 000	"
			fumarate									
317	CH ₃	H	-2C ₂ H ₅	-5 CH ₃	H		195	3300	1630			"
320	CH ₃	CH ₃	H	H	H		176	-	1660			"
	CH ₃	H	H	H	H		126	3250	1620			"

T A B L A VI




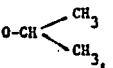
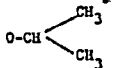

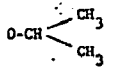



n° de código	R ^{VI}	R ^{III}	R ^V	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad descubierta
					$\nu_{\text{C=O}}$ cetona	$\nu_{\text{C=O}}$ ácido	λ_{max}	ϵ	
82	CH ₃ -CH ₂	H	CH ₃	96	1660	1740	217 271	7 000 10 000	Normolipemiente
198	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	62	1670	1720	215 269	13 000 19 000	"
153		H	CH ₃	184	1640	1710	259 294	13 000 17 000	"
243	CH ₃	-3 CH ₃	CH ₃	98	1640	1735	222 271	15 000 17 000	"
	CH ₃	-2	CH ₃	106	1660	1710	-	-	"
305		H	C ₂ H ₅	140	1630	1740	258 294	13 000 16 000	"

T A B L A VII














n° de código	R ^{VI}	R ^{III}	Y	F. ou E. °C	I.R. cm ⁻¹	U.V.		Actividad descubierta	
						$\nu_{\text{C=O}}$ éster ó amida	λ_{max}		ϵ
140	CH ₃	H	O-CH ₃	F. = 62	1670	1730	215 267	12 000 17 000	Normolipemiente
162		H	O-CH ₃	F. = 89	1660	1740	207 284	13 000 12 000	"
163		H	O-C ₂ H ₅	F. = 79	1665	1735	208 285	19 000 18 000	"
170		H		F. = 160	1650	1620	208 287	24 000 18 000	"
171		H		F. = 148	1650	1640	210 285	25 000 20 000	"
180		H	O-CH ₃	F. = 58	1645	1745	207 283	18 000 17 000	"
186		H	O-C ₂ H ₅	F. = 87	1655	1730	207 283	17 000 16 500	"

TABLA VII (Continuación)

n° de código	R ^{VI}	R ^{III}	Y	F. ou E. °C	I.R. cm ⁻¹	ν _{C=O}		U.V.		Actividad descubierta
						cétona	éster ó amida	λ _{max.}	ε	
190		H	O-CH 	F. = 84	1660	1730	207 284	18 500 18 000	Normolipéante	
198	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-CH ₃	E. 0,05 = 147-9	1680	1740	214 265	13 000 18 000	"	
197	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-C ₂ H ₅	E. 0,05 = 157-8	1680	1740	216 267	12 000 19 000	"	
199	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-CH 	E. 0,05 = 156-7	1680	1730	215 266	12 000 17 000	"	
172		H	O-CH 	F. = 78	1650	1730	207 286	19 500 18 000	"	
195	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  HCl	F. = 128	1680	1735	215 265	13 000 16 000	"	
196	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  fumarate	F. = 100	1680	1740	213 265	26 000 18 000	"	
197	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  HCl	E. = 132	1670	1745	214 260	14 000 16 000	"	

T A B L A VII (continuación)

n° de código	R ^{VI}	R ^{III}	Y	F. ou E. °C	I.R. cm ⁻¹	ν _{C=O}		U.V.		Actividad descubierta
						cétona	éster ó amida	λ _{max.}	ε	
208		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  fumarate	F. = 100	1660	1740	208 283	38 700 18 000	Normolipe- miente	
209		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  fumarate	F. = 118	1655	1740	208 282	44 000 20 000	Normolipe- miente y cardiovascular	
210	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  fumarate	F. = 134	1670	1740	212 265	32 000 12 000	Normolipe- miente	
211		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  fumarate	F. = 115	1650	1740	208 184	33 000 17 000	Normolipe- miente y cardiovascular	
212		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  malate	F. = 62	1660	1740	209 283	35 000 18 000	Normolipe- miente	
217		H	O-  Cl	F. = 135	1645	1760	-	-	"	

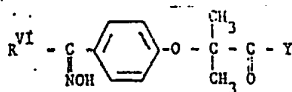
T A B L A VII (continuación)







n° de código	R VI	R III	Y	F. ou E. °C	I.R. cm ⁻¹ $\sqrt{\frac{C}{O}}$		U.V.		Actividad descubierta
					cétone	éster ó amide	λ_{max}	ϵ	
229		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N fumarate	F. = 120	1650	1745	207 285	33 000 16 000	Normolipémiante
230		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N Et Et HCl	F. = 104	1650	1730	206 286	22 000 17 500	"
231		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N fumarate	F. = 116	1645	1730	208 284	26 000 14 000	"
232	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N Et Et HCl	F. = 72	1675	1740	214 267	12 000 16 000	"
233	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N HCl	F. = 118	1675	1740	212 267	12 500 16 000	"
238		H	O-CH ₂ -N HCl	F. = 144	1660	1740	259 285	20 000 19 000	"
239		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N O, HCl	F. = 145	1645	1740	208 286	20 000 16 000	"

T A B L A VIII (continuación)

N° de código	R VI	R III	Y	F. ou E. °C	I.R. cm ⁻¹ $\sqrt{\frac{C}{O}}$		U.V.		Actividad descubierta
					cétone	éster ó amide	λ_{max}	ϵ	
240	CH ₃	-3 CH ₃	O-CH ₃	E. 0,05 = 132	1680	1745	208 267	17 000 15 500	Normolipémiante
241	CH ₃	-3 CH ₃	O-C ₂ H ₅	E. 0,05 = 136	1680	1740	208 267	16 000 16 200	"
242	CH ₃	-3 CH ₃	O-CH	E. 0,05 = 139	1680	1730	208 269	17 000 16 200	"
253		-3 CH ₃	O-CH		1660	1730	211 257	22 700 18 000	"
297		H	O-CH ₂ -O ₂ -C	F. = 80	1640	1740	207 284	17 000 16 500	"
	CH ₃	-3 SCH ₃	O-CH	E. 1 = 198	1650	1720	-	-	"
	CH ₃	-3 SO ₂ CH ₃	O-CH	F. = 86	1690	1720	-	-	"
	-CH ₃	-2	O-CH	F. = 95	1660	1710	-	-	"

T A B L A VIII

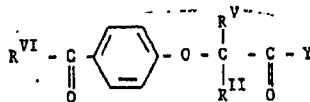


nº de códigos	R ^{VI}	Y	P. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.	
				ν _{OH} oxime	ν _{C=O} éster ó amide	λ _{max.}	ε
122	CH ₃	O-C ₂ H ₅	106	3200	1730		
146	CH ₃	O-CH ₃	102	3200	1730		
172			184	3260	1620	210 247	32 000 20 000
173			175	3280	1620	211 246	31 000 20 000
289		O-CH ₂ -CH ₂ -N 	139	3300	1740	-	-

T A B L A IX

Nº de código	DL 50	Analgésico	Anti-inflamatorio	Antitusive	Actividad de presión
128	1600	cramp. - 57 %	0	- 10 % NS	Acto. : 0 Evas. : 0 Trac. : 0
143	1600	0	0	- 47 %	Acto. : 0 Evas. : - 27 % Trac. : 0
142	1600	0	0	- 33 %	Acto. : 0 Evas. : - 33 % Trac. : 0
175	1600	0	-	0	Acto. : 0 Evas. : - 24 % Trac. : 0
182	1200	cramp. - 37 %	0	- 51 %	Acto. : 0 Evas. : - 38 % Trac. : 0

T A B L A I bis

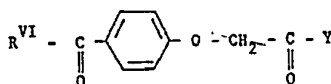


Códig. n°	R ^{VI}	R ^V	R ^{II}	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad encontrada
						$\sqrt{\text{C-R}^{\text{VI}}}$	$\sqrt{\text{C-Y}}$	$\lambda_{\text{max.}}$ (m μ)	ϵ	
100	-NH ₂	H	H	-N	168	1630	1660	209 248	19 000 16 000	Anti-infla- matorio Antitusivo
105	-OH	H	H	-N	190	1700	1640	210 249	18 000 17 000	"
106	-NH ₂	H	H	-NH ₂	265	1640	1690	208 251	12 000 15 000	"
112	-OH	H	H	-N	183	1700	1640	209 248	17 000 16 000	"
116	-N	H	H	-OC ₂ H ₅	90	1630	1760	207 237	14 000 11 000	"
138	-NH ₂	H	H	-N	181	1630	1660	208 249	20 000 16 000	"
145	-N	H	H	-OC ₂ H ₅	116	1620	1760	207 241	15 000 12 000	"

T A B L A I bis (continuación)

Códig. n°	R ^{VI}	R ^V	R ^{II}	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad encontrada
						$\sqrt{\text{C-R}^{\text{VI}}}$	$\sqrt{\text{C-Y}}$	$\lambda_{\text{max.}}$ (m μ)	ϵ	
199	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	H	H	-OC ₂ H ₅	75	1710	1760	210 253	27 000 19 000	Antitusivo, analgésico, cardiovascu- lar
200	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	HCl	H	-OC ₂ H ₅	108	1710	1760	208 255	16 000 20 000	"
201	-O-CH-CH ₂ -N	HCl	H	-OC ₂ H ₅	182	1710	1760	208 253	17 500 20 000	"
225	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	HCl	H	-OC ₂ H ₅	169	1710	1760	207 254	18 000 19 000	"
293	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	H	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	190	1710	1770	213 252	36 000 22 000	"
294	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	ICH ₃	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	140	1710	1760	217 256	34 000 17 000	"
310	-OH	CH ₃	CH ₃	-OH	175	1690	1700	210 253	15 000 19 000	Antitusivo, cardiovascu- lar normolipemian- te
	-O-CH	CH ₃	CH ₃	-O-CH		1710	1760	-	-	"
	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	CH ₃	CH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	136	1710	1730	209 253	15 000 15 000	"

T A B L A II bis

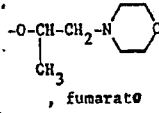

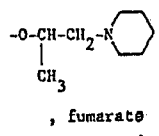

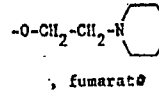



Código n°	R ^{VI}	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad encontrada
				$\nu_{C-R^{VI}}$	ν_{C-Y}	$\lambda_{max. (m\mu)}$	ϵ	
99	-OC ₂ H ₅		61	1720	1650	216 267	13 000 18 000	Antitusivo
105	-OCH ₃		104	1710	1650	210 253	19 000 19 000	"
120	-OC ₂ H ₅		72	1700	1660	209 252	20 000 20 000	"
139	-OCH ₃		110	1710	1660	209 252	19 000 20 000	"
205	-O-CH ₂ -CH ₂ -N		162	1710	1660	210 255	37 000 23 000	Antitusivo, analgésico, cardiovascular
204	-O-CH ₂ -CH ₂ -N Et Et	 , HCl	85	1720	1660	209 256	23 000 21 000	"
221	-O-CH ₂ -CH ₂ -N		160	1710	1660	210 254	30 000 20 000	"
		, fumarato						

T A B L A II bis (continuación)

Código n°	R ^{VI}	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad encontrada
				$\nu_{C-R^{VI}}$	ν_{C-Y}	$\lambda_{max. (m\mu)}$	ϵ	
222	-O-CH ₂ -CH ₂ -N		139	1710	1660	210 255	36 000 23 000	Antitusivo, analgésico, cardiovascular
228	-O-CH ₂ -CH ₂ -N		100	1710	1660	207 285	32 000 16 000	"
235	-O-CH ₂ -CH ₂ -N		138	1710	1660	209 254	34 000 21 600	"
249	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	 , ICH ₃	162	1710	1660	211 242	27 000 30 000	"
311	-O-CH ₂ -CH ₂ -N	NH-CH ₂ -CH ₂ -N Et Et	168	1710	1660	212 250	32 000 18 000	"
312	-O-CH ₂ -CH ₂ -N		134	1710	1660	212 253	31 000 22 000	"
		, fumarato						

T A B L A II bis (continuación)

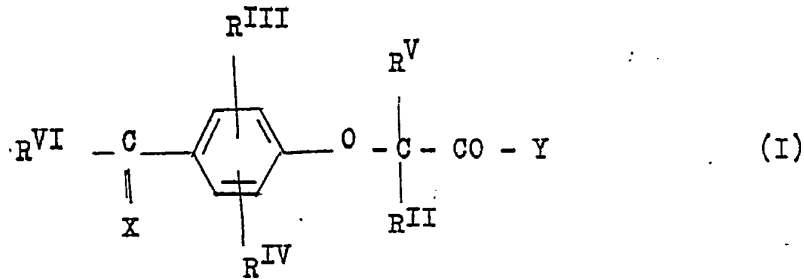
Código n°	R ^{VI}	Y	F. °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		Actividad encontrada
				$\nu_{\text{C-R}^{\text{VI}}}$	$\nu_{\text{C-Y}}$	$\lambda_{\text{max.}}$ (m/ μ)	ϵ	
113			150	1710	1660	211 252	30 000 22 000	Antitussivo, analgésico, cardiovascu- lar.
114			134	1710	1660	211 252	30 000 23 000	"
			142	1710	1660	212 252	30 000 20 000	"

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados fenoxi-carboxílicos, que responden a la fórmula general:

5.



10.

en la que:

- R^{II} y R^V idénticos o diferentes representan cada uno el átomo de hidrógeno o el grupo CH₃, C₂H₅, p-F-C₆H₄;

- R^{III} y R^{IV} idénticos o diferentes representan cada uno el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferentemente fluor,

15.

cloro y bromo, un grupo alquilo en C₁-C₅, un grupo CF₃, SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, OCH₃, OH ó C₆H₅;

- R^{VI} representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo en C₁-C₅, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido por uno o varios CH₃, CF₃ ó halógeno, un grupo ciclohexilo, un grupo Δ^{1,2}-

20.

-ciclohexenilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi en C₁-C₆, un grupo ariloxi, un grupo ariloxi sustituido, un grupo ciclohexiloxi, un grupo Δ^{1,2}-ciclohexeniloxi, un grupo NR₃R₄, un grupo NHCH₂CH₂NR₃R₄, un grupo O-alquilenó-NR₃R₄;

- Y representa un grupo OH, un grupo alcoxi inferior, preferentemente en C₁-C₄, un grupo NR₃R₄, un grupo NHCH₂CH₂NR₃R₄ ó un grupo O-alquilenó-NR₃R₄;

25.

- X representa el átomo de oxígeno o el grupo NOR₀;

- R₀ representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior en C₁-C₅, un grupo CH₂CH₂NR₃R₄ ó un grupo CH₂CHOHCH₂OH;

30.

- R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno el átomo

de hidrógeno un grupo alquilo inferior en C₁-C₅, un grupo cicloalquilo en C₃-C₇, preferentemente en C₅-C₆, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido sobre el resto aromático por uno o varios átomos de halógeno, principalmente F, Cl y Br, o grupos CF₃ y CH₃, R₃ y R₄ considerados en conjunto pueden formar con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados:

5.

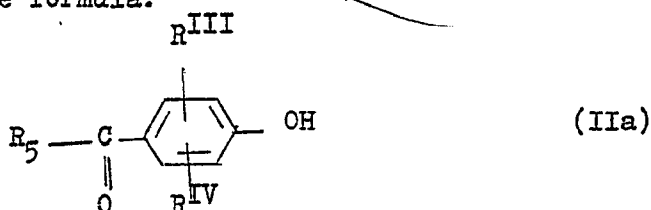
a) un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 vértices que puede contener un segundo heteroátomo elegido de entre N, O y S, y que puede estar sustituido, o

10.

b) un resto amida derivado de la lisina o de la cisteína,

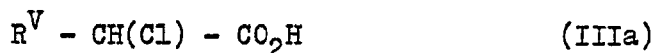
caracterizado porque se hace reaccionar un derivado p-hidroxibenzoilo de fórmula:

15.



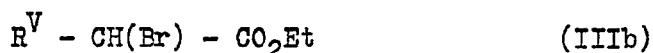
en la que R₅ es H, alquilo, arilo, principalmente fenilo y p-clorofenilo, con un ácido α-halogenado del tipo:

20.



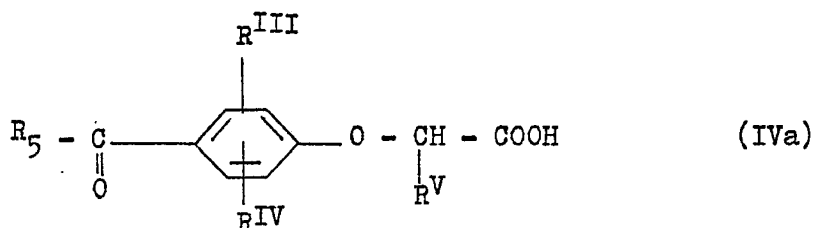
o un éster α-halogenado del tipo:

25.



para obtener respectivamente un compuesto de fórmula:

30.



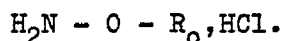
6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto VIa se esterifica con un alcohol inferior.

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el éster VIb se amidifica o transesterifica.

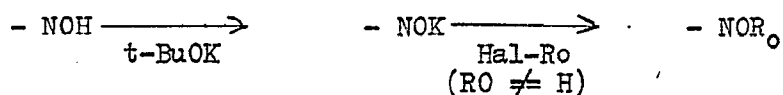
10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque cuando R_5 es arilo, se transforma el compuesto VIa en cloruro de ácido por medio de $SOCl_2$ ó PCl_5 y a continuación se hace reaccionar en caso necesario con una amina, un alcohol o un aminoalcohol.

15. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de las oximas $X = NOH$, se tratan los aldehidos y cetonas ($X = O$) correspondientes en medio básico con el clorhidrato de hidroxilamina, preferentemente en medio piridínico.

20. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando $R_0 \neq H$, se condensa sobre los aldehidos y cetonas correspondientes ($X = O$) en medio básico en clorhidrato de hidroxilamina sustituida, tal como



25. 11.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se transforma un compuesto de fórmula I, en la que $X = NOH$ según el mecanismo siguiente:



30.

12.- Procedimiento para la obtención de derivados fenoxi-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 13 DIC. 1978

ORCHIMED S.A.-

J. M. GOMEZ AGUIRRE Y POMBO
D. p. Firmado: J. Suarez DIAZ