



ESPAÑA

ES	11	477421	A1
12	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCIÓN

MICROORGANISMOS

Concedida en virtud de la Ley de Patentes de 1984, de 23 de octubre, en virtud de la Ley de Patentes de 1984, de 23 de octubre, en virtud de la Ley de Patentes de 1984, de 23 de octubre.

20	21	22	23
PRIORIDAD DE	NUMERO	FECHA	PAIS
	79008	3 febrero 1978	Luxemburgo

24	25	26
FECHA DE PUBLICIDAD	CLASIFICACION INTERNACIONAL	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

70 TITULO DE LA INVENCIÓN
"Procedimiento para la preparación de ácidos ω - γ -(N-alcohol inferior- α -oxo-benzamido)-fenil γ -alcanoicos".

71 SOLICITANTE (S)
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Byk-Gulden-Strasse 2, D 7750 KONSTANZ (Alemania)

72 INVENTOR (ES)
Dr. Kurt Klemm, Dr. Uwe Krüger, Dr. Erich Rapp, Dr. Horst Woir y
Dr. Ekkehard Kraas.

73 TITULAR (ES)

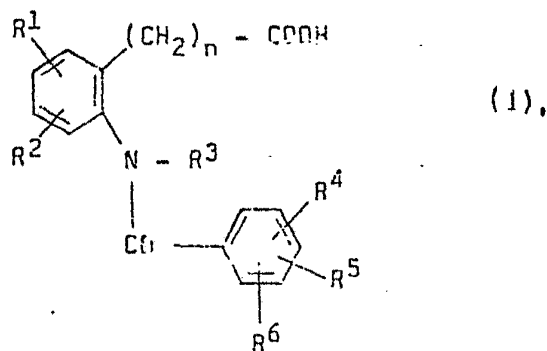
74 REPRESENTANTE
Carlos Fernández Cardenas

BAD ORIGINAL

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de ácidos ω - α -(1'-alcohol inferior-benzamido)-fenil α -alcanoicos.

Acidos orto-benzamidofenilalcanoicos con efecto analgésico y antiinflamatorio son descritos en la memoria de patente británica 1.082.466. De acuerdo con H. J. Drott y otros *J. Pharm. Pharmac.* 22 (1970) 684-690 los ácidos orto-benzamidofenilpropiónicos poseen propiedades inhibitorias de la inflamación dignas de mención. Sorprendentemente se ha encontrado ahora que ácidos orto-benzamidofenilalcanoicos alquilados en N tienen efectos farmacológicos valiosos que se diferencian claramente de los de los compuestos no alquilados en N.

Objeto del invento es pues un procedimiento para la preparación de ácidos ω - α -(N-alcohol inferior-benzamido)-fenil α -alcanoicos de la fórmula general 1



en donde n significa un número entero positivo de 2 a 5,
R¹ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol inferior, un grupo alcohol inferior, un

grupo alcoholmercapto inferior, un grupo trifluorometilo,
o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo
de halógeno o con un grupo alcoxi inferior,

5 R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
un grupo alcohol inferior o un grupo alcoxi inferior;

R^3 significa un grupo alcohol inferior;

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
un grupo hidroxil, un grupo alcohol inferior, un grupo al-
coxi inferior, un grupo alcoholmercapto inferior, un grupo

10 po fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halóge-
no o con un grupo nitro, un grupo nitro, un grupo amino
eventualmente sustituido con alcohol inferior, un grupo
alcoxi inferior-carbonilo, un grupo benzilo eventualmen-

15 metilo, un grupo trifluorometoxi o un grupo trifluorometil
mercapto;

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
un grupo alcohol inferior o un grupo alcoxi inferior;

20 R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol in-
ferior o un grupo alcoxi inferior;

y sus sales con bases orgánicas e inorgánicas.

Como átomos de halógeno entran en consideración
flúor, preferiblemente bromo o cloro, especialmente cloro.
Grupos alcohol inferior, alcoxi inferior o alcoholmercap-
25 to inferior son los que contienen 1 a 5 átomos de carbono.
Como grupos alcohol inferior se mencionarán radicales al-
cohol de cadena recta, tales como los radicales metilo, -

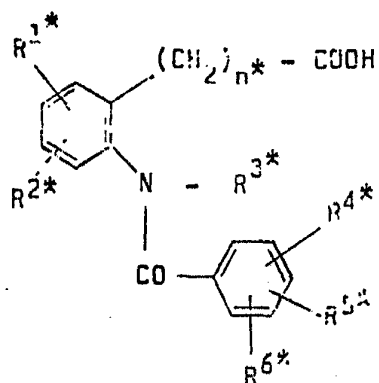
etilo, propilo, butilo o pentilo, de los cuales se prefieren los que tienen 1 a 2 átomos de carbono, y radicales alcohilo ramificados, tales como los radicales isopropilo, isobutilo, butilo secundario o neopentilo, de los cuales se prefieren los que tienen 4 átomos de carbono. Grupos alcohilo inferior o alcoholmercapto inferior preferidos son el grupo metoxi o el grupo metilmercapto.

Como sales entran en consideración las formadas con bases orgánicas o inorgánicas. Sales no utilizables o no compatibles farmacológicamente son transformadas, según método en sí conocido, en sales farmacológicamente, es decir biológicamente, utilizables o compatibles, que son preferidas entre las sales de acuerdo con el invento. Como cationes para la formación de sales se utilizan sobre todo los cationes de los metales alcalinos, metales alcalino-térreos o metales térreos, pero entran en utilización también los correspondientes cationes de bases nitrogenadas orgánicas, tales como aminas, aminoalcoholes, aminoazúcares, aminoácidos básicos, etc.

A modo de ejemplo se mencionarán las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, etilendiamina, dimetilamina, dietilamina, morfolina, piperidina, piperazina, N-alcohol inferior (por ejemplo, metil)-piperazinas, metilciclohexilamina, benzilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tris-(hidroximetil)-aminometano, 2-amino-2-metilpropanol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, glucamina, N-metilglucamina, glucosamina, N-metilglucosami

na, lisina, ornitina y arginina.

Una forma de realización de los compuestos de acuerdo con el invento la constituyen los ácidos ω/2-(N-alcohol inferior-benzamido)-fenil-alcanoicos de la fórmula general: i*



en donde

n^* significa un número entero positivo de 2 a 5,

R^{1*} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alcohol inferior, un grupo metilo, un grupo fenilo,

R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo o un grupo metoxi,

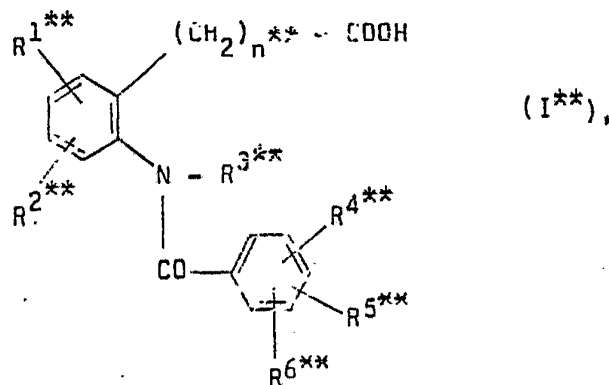
R^{3*} significa un grupo alcohol inferior de cadena recta,

R^{4*} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alcohol inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo dimetilamino o un grupo trifluorometilo,

R^{5*} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alcohol inferior o un grupo alcoxi inferior,

R^0 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo - inferior o un grupo alcoxi inferior, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

Otra forma de realización de los compuestos de acuerdo con el invento la constituyen los de la fórmula general I**



en donde

n^{**} significa un número entero positivo de 2 a 3.

10 R^1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo fenilo,

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo,

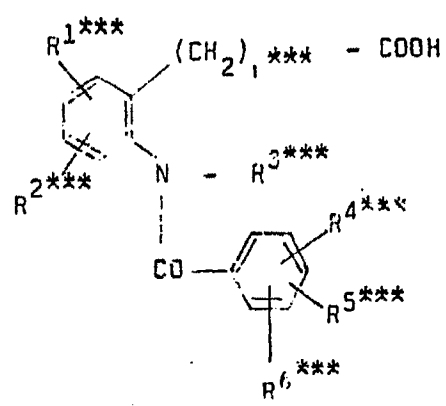
15 R^3 significa un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono,

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo trifluorometilo,

20 R^5 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alcoholo inferior o un grupo metoxi.

R^{6**} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol in
 ferior o un grupo metoxi,
 y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

5 Los compuestos preferidos obtenidos por el procedi
 miento de acuerdo con el invento son los de la fórmula ge
 neral I^{***}

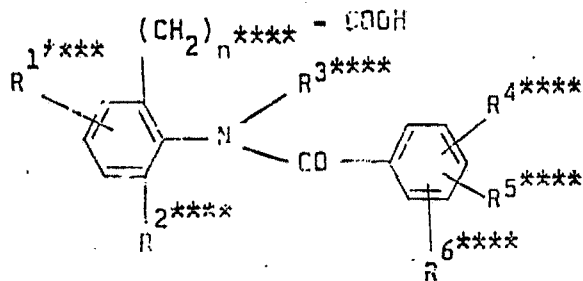


en donde

- n^{***} significa 2 ó 3
- 10 R^{1***} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro,
 un grupo metilo o un grupo metoxi,
- R^{2***} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R^{3***} significa un grupo metilo o un grupo etilo,
- R^{4***} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro,
 15 un grupo fenilo o un grupo trifluorometilo,
- R^{5***} significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,
- R^{6***} significa un átomo de hidrógeno,
 y sus sales farmacológicamente compatibles con bases orgá-
 nicas o inorgánicas.

20 Compuestos especialmente preferidos obtenidos por
 el procedimiento de acuerdo con el invento son los de la -

fórmula general :****



(1****),

en donde

n**** significa 2 ó 3,

R¹**** significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro,

5 un grupo metilo o un grupo metoxi,

R²**** significa un átomo de hidrógeno.

R³**** significa un grupo metilo,

R⁴**** significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro
o un grupo trifluorometilo.

10 R⁵**** significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

R⁶**** significa un átomo de hidrógeno.

y sus sales farmacológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas.

15 Como ejemplos de compuestos obtenidos según el invento se mencionarán los siguientes ácidos y sales:

ácido 3-5-bromo-2-(N-etil-2,4-diclorobenzamido)-fenil7-propiónico,

ácido 3-2-(N-n-propil-4-metoxibenzamido)-6-trifluorometil7-propiónico,

20 ácido 3-5-n-butil-2-(N-n-butil-4-nitrobenzamido)-fenil7-propiónico,

- ácido 3- $\overline{6}$ -etil-2-(N-etil-2-fenilbenzamido)fenil $\overline{7}$ -propióni
co,
- ácido 3- $\overline{6}$ -metilmercapto-2-(N-metil-3,4,5-trimetoxibenzami
do)-fenil $\overline{7}$ -propiónico,
- 5 ácido 4- $\overline{4}$ -etil-2-(N-n-butil-4-metilmercapto-benzamido)-
fenil $\overline{7}$ -butírico,
- ácido 4- $\overline{2}$ -(N-n-propil-3-trifluorometilbenzamido)-fenil $\overline{7}$ -
butírico,
- ácido 4- $\overline{2}$ -(N-n-butil-4-fenilbenzamido)-fenil $\overline{7}$ -butírico,
- 10 ácido 4- $\overline{2}$ -(N-metil-4-acetilbenzamido)-5-metoxifenil $\overline{7}$ -bu-
tírico,
- ácido 4- $\overline{2}$ -(N-n-pentil-2-metil-3-nitrobenzamido)-fenil $\overline{7}$ -bu-
tírico,
- ácido 4- $\overline{2}$ -(N-metil-2,4,5-trimetilbenzamido)-fenil $\overline{7}$ -butírico,
- 15 4- $\overline{2}$ -(N-metil-2,4-diclorobenzamido)-fenil $\overline{7}$ -salicinato de
tristanolamonio.

Como compuestos obtenidos según el invento, que
se distinguen por interesantes efectos, se mencionarán:

- ácido 3- $\overline{2}$ -(N-metil-4-cloro-benzamido)-fenil $\overline{7}$ -propiónico,
- 20 ácido 3- $\overline{2}$ -(N-metil-3,4-dicloro-benzamido)-fenil $\overline{7}$ -propióni
co,
- ácido 4- $\overline{2}$ -(N-metil-4-clorobenzamido)-6-metoxifenil $\overline{7}$ -bu-
tírico,
- ácido 4- $\overline{2}$ -(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-5-metoxifenil $\overline{7}$ -
25 butírico,
- ácido 5- $\overline{2}$ -(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-fenil $\overline{7}$ -valérico,
especialmente

ácido 4- ω -(N-metil-2,4-diclorobenzamido)-fenil-butírico,

ácido 3- ω -(N-metil-benzamido)-fenil-propiónico.

ácido 4- ω -(N-metil-4-cloro-benzamido)-fenil-butírico,

ácido 3- ω -(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-5-clorofenil-

5 propiónico,

ácido 3- ω -(N-metil-3-trifluorometilbenzamido)-5-clorofenil-

ácido 4- ω -(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-fenil-butírico;

ácido 4- ω -(N-metil-3-trifluorometilbenzamido)-fenil-

10 butírico,

ácido 4- ω -(N-metil-benzamido)-fenil-butírico

y sus sales farmacológicamente compatibles.

Los compuestos obtenidos según el invento tienen
 varias propiedades farmacológicas, que los hacen indus-
 15 trialmente utilizables. Estas tienen efecto hipoglucémico
 e inhiben la formación de glucosa en el hígado.

A causa de su ventajosa actividad los ácidos ω - ω -
 (N-alcohol inferior-benzamido-fenil)-alcanoicos I, sus sa-
 les o sus formas de realización son apropiados para el tra-
 20 tamiento y la profilaxis de enfermedades, que se basan en
 perturbaciones del metabolismo de glucosa. Por ejemplo, se
 tratan estados prediabéticos con el fin de impedir la mani-
 festación de la diabetes, la diabetes manifiesta, por ejem-
 plo diabetes de adultos, diabetes inestable de jóvenes. Ade-
 25 más, los compuestos de acuerdo con el invento son emplea-
 dos para la profilaxis de perturbaciones de la circulación

sanguinea coronaria, cerebral y periférica, angiopatías o retinopatías diabéticas, etc.

A partir de los compuestos de la fórmula general I o de las formas de realización I*, I**, I*** o I****
 5 obtenibles según el procedimiento y/o de sus sales farmacológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas se pueden preparar medicamentos según procedimientos
 en sí conocidos. Como medicamentos, los nuevos compuestos pueden ser empleados como tales o eventualmente en combinación con sustancias excipientes farmacéuticas apropiadas.
 10 Si los nuevos preparados farmacéuticos de las sustancias activas, contienen sustancias excipientes farmacéuticas, el contenido de sustancia activa de estas mezclas es de 1 a 95, preferiblemente 15 a 85 por ciento en
 15 peso de la mezcla total. Los medicamentos pueden ser utilizados en el sector medicinal humano en cualquier forma deseada, por ejemplo por vía sistémica, con la condición de que se garantice la formación y el mantenimiento de suficientes niveles de sustancias activas en la sangre o en
 20 los tejidos. Esto puede lograrse mediante administración por vía oral o parenteral en dosis apropiadas. Ventajosamente el preparado farmacéutico de la sustancia activa se presenta en forma de dosis unitarias, que están adaptadas a la administración deseada. Una dosis unitaria puede ser,
 25 por ejemplo, una tableta, una gragea, una cápsula, un supositorio o una cantidad volumétrica dosificada de un polvo, de un granulado, de una solución, de una emulsión, de

una suspensión, de un sol o de un gel.

Los preparados farmacéuticos de acuerdo con el invento contienen, si se presentan en dosis unitarias, y estén indicados para la administración, por ejemplo, a un hombre, contienen aproximadamente 0,5 a 1.000 mg, ventajosamente 50 a 500 mg y especialmente 100 a 300 mg de sustancia activa.

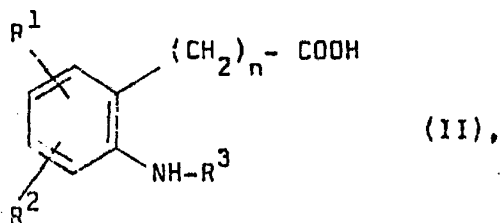
Los preparados farmacéuticos consisten en general en las sustancias activas obtenibles según el procedimiento y en excipientes medicamentosos farmacéuticamente compatibles, no tóxicos, que se presentan como adición a mezclas o como agentes diluyentes en forma sólida, semisólida o líquida, o como agentes de envoltura, por ejemplo en forma de una cápsula, de un revestimiento de tabletas, de una bolsa o de otro receptáculo para el componente terapéuticamente activo. Una sustancia excipiente puede servir por ejemplo como inductor de la recepción de los medicamentos por el cuerpo, como agente auxiliar de formulación, como agente edulcorante, como corrector del sabor, como colorante, o como agente de conservación.

Aparte de los ácidos α - β -(N-alcohol inferior-benzamido)-fenil- γ -alcanoicos obtenibles según el procedimiento, y/o de sus sales, los preparados farmacéuticos pueden contener además uno o varios componentes farmacológicamente activos de otros grupos de medicamentos, tales como - agentes antidiabéticos, (sulfonamidas, sulfonilureas, etc.) por ejemplo Carbutamida, Tolbutamida, Cloropropamida, Gli-

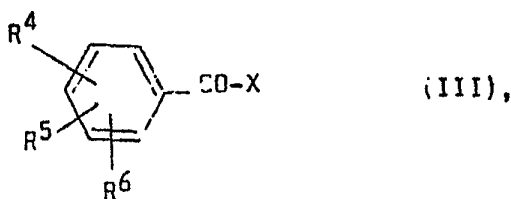
benclamide, Gliconurida, Elisocepida, eliquidon, Glímidina o hipolipidémicos, tales como ácido nicotínico, así como sus derivados y sales.

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de los ácidos ω -(2-(N-alcóhil inferior-benzamido)-fenil)-alcanoicos de la fórmula general I o de las formas de realización I*, I**, I***, I**** y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas. El procedimiento está caracterizado porque

se acila en solución básica un ácido ω -(2-alcóhil inferior-amino-fenil)-alcanoico de la fórmula general



en donde n , R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados arriba indicados, o una sal de los mismos, con un derivado benzóilico de la fórmula general III



en donde X significa un átomo de halógeno y R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados arriba indicados, y en caso de ser necesario, a continuación, se transforman ácidos libres obteni-

dos en sus sales, o sales obtenidas en los ácidos libres.

La acilación según el procedimiento se lleva a cabo según métodos en sí conocidos. Esta se efectúa por ejemplo mediante disposición previa de la solución básica acuosa de los compuestos de partida II recientemente preparados y adición de los derivados benzoílicos III. Sin embargo, esto no excluye que eventualmente se añadan además otros disolventes o inductores de disolución, tales como éteres, por ejemplo dietiléter o tetrahidrofurano o diéters de poliales, por ejemplo dioxano o diglima, o cetonas, por ejemplo acetona, o amidas, por ejemplo dimetilformamida, o hidrocarburos eventualmente halogenados, por ejemplo cloruro de metileno, benceno, tolueno, ciclohexano, éster de petróleo, u otros disolventes aproticos, tales como por ejemplo dimetilsulfóxido o acetonitrilo. Además de ello, los ácidos II, preferiblemente en forma de una sal, pueden ser suspendidos también en disolventes no acuosos, por ejemplo éteres, cetonas, amida o hidrocarburos eventualmente halogenados, y pueden ser llevados a reacción en presencia de bases con los derivados benzoílicos III, preferiblemente los cloruros benzoílicos.

Soluciones básicas son preparadas predominantemente utilizando álcalis, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o potasio. Sin embargo para ello se pueden emplear también los correspondientes compuestos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido de calcio o bario, o bases orgánicas, ta

5 les como hidróxido de tetrametilamonio. La base empleada debe ser apropiada para ajustar el valor de pH de la solución a 7,2 hasta 10, preferiblemente 8 a 9, con el fin de evitar reacciones secundarias indeseables, pero por lo demás es de escasa importancia el tipo de las bases empleadas. A pesar de que las soluciones básicas son aportadas en general inmediatamente a la acilación, en caso necesario, por ejemplo para la producción de soluciones de reserva, son tratadas durante largo tiempo antes de la acilación.

10 Los tiempos o temperaturas de reacción están en un margen de 0,5 a 10 horas y 0 a 40°C respectivamente si la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, en general está terminada en el espacio de 1 a 2 horas.

15 La transformación de los ácidos libres en las sales, o de las sales en los ácidos libres, se efectúa según métodos conocidos para un experto en la materia. Las sales se pueden obtener, por ejemplo, transformando ácido libre de la fórmula general I o de las formas de realización

20 I*, I**, I*** o I**** con el equivalente estequiométrico de una base correspondiente, o sales fácilmente solubles se transforman mediante doble reacción en sales difícilmente solubles, o cualesquiera sales se transforman en sales farmacológicamente compatibles. Ácidos libres I son obtenidos

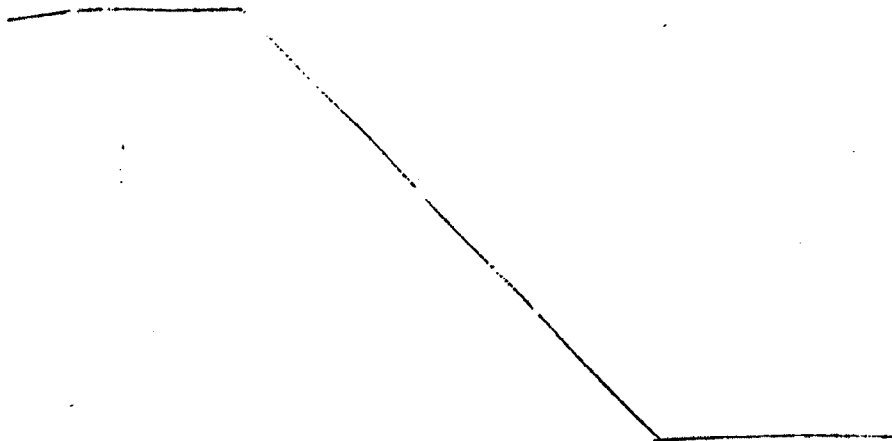
25 por reacción de las sales con ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, y por adecuado tratamiento.

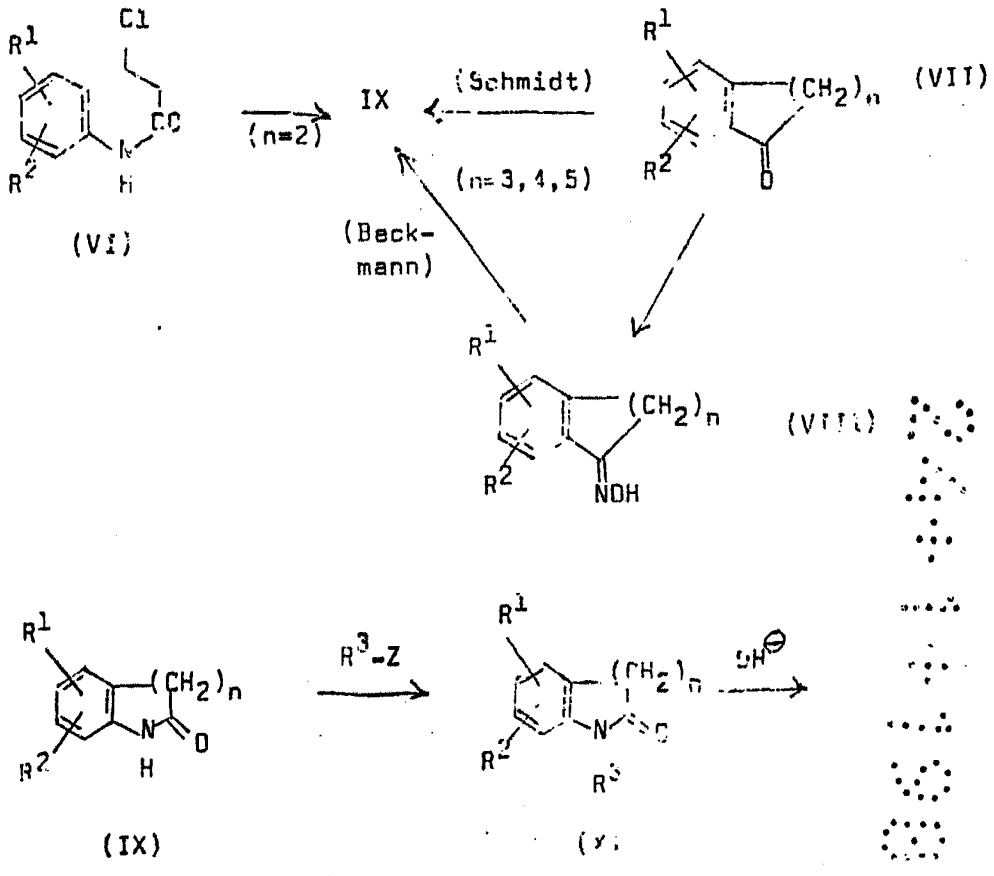
Los ácidos fenilalcanoicos II a emplear para el mo-

do de procedimiento según el invento son obtenidos por hidrólisis básica de adecuadas N-alcohol inferior-lactamas X en medio acuoso o no acuoso, que son obtenidas por alcoholación de las correspondientes lactamas IX con agentes de alcoholación R^3-Z . Las tetrahydroquinolein-2-onas (IX, $n = 2$) necesarias para la preparación de los ácidos fenilalcanoicos II (en donde $n = 2$), son obtenidos mediante alcoholación según Friedel-Crafts de correspondientes β -cloropropionanilidas (VI).

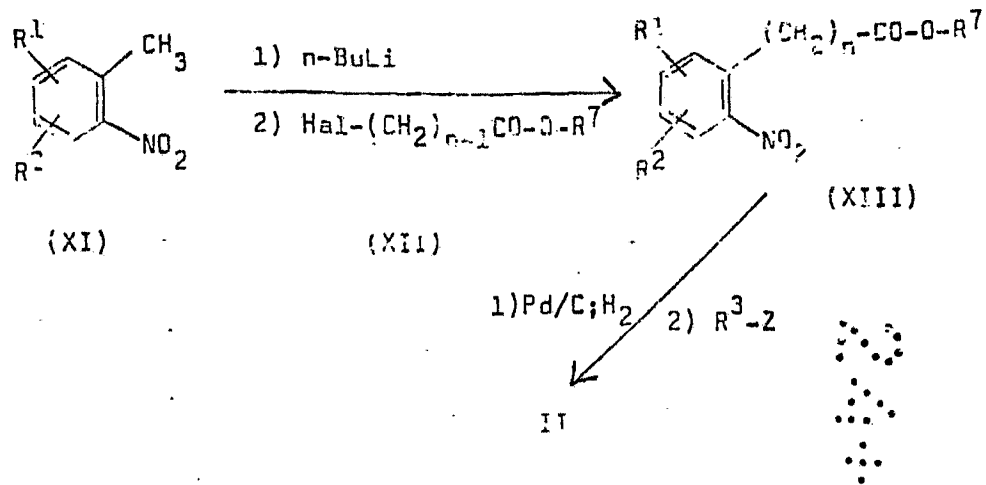
Las 2-aza-benzo- α -cicloheptanonas (IX, $n = 3$) o α -ciclooctanonas (IX, $n = 4$) o α -ciclononanonas (IX, $n = 5$), necesarias para ácidos fenilalcanoicos II (en donde $n = 3, 4$ ó 5), son preparadas por ensanchamiento de anillo de adecuadas y correspondientes benzo- α -ciclohexanonas (VII, $n = 3$) o α -cicloheptanonas (VII, $n = 4$), o α -ciclooctanonas (VII, $n = 5$), por ejemplo con ayuda de la reacción de Schmidt (con azida sódica) o por transposición de Beckmann (de las correspondientes cetoximas VIII). Resulta el siguiente esquema de reacción:

20





Alternativamente, los ácidos fenilalcanóicos II (n = 3, 4 ó 5) son preparados por reacción de 2-nitrotolueno XI eventualmente sustituido, con una base de litio, por ejemplo de n-butil-litio y subsiguiente reacción con un éster alcohólico inferior de ácido α -halogenoalcanocarboxílico XII, en donde Hal significa un átomo de cloro o bromo y R⁷ significa un grupo alcohilo inferior, hidrogenación catalítica del producto XIII (transformación del grupo nitro en un grupo amino) y subsiguiente alcoholación según métodos conocidos. En el caso de la alcoholación es saponificado el grupo éster por lo que se obtiene una solución de II, que puede ser utilizada ulteriormente de modo inmediato



La alcoholación según el Friedel-Crafts de la β -cloro
 propionamidas VI o el ensanchamiento de anillo de las
 5 benzoriscabalconas VII para formar las lactamas IX se efectúan
 según procedimientos conocidos. Para la alcoholación se
 hacen reaccionar las lactamas IX con exclusión de la humedad
 en disolventes inertes, tales como éteres, dimetilformamida,
 tolueno, con amida sódica o hidruro sódico, o con lejía de
 10 sosa y a continuación con los agentes de alcoholación $\text{R}^3\text{-Z}$
 usuales, en donde R^3 significa un grupo alcohol inferior y
 Z significa un grupo sobrante activo. Como agentes de alcoholi-
 cación se mencionarán, entre otros, yoduro metílico, sulfato
 15 dimetílico, yoduro etílico, bromuro propílico, bromuro iso-
 butílico, yoduro neopentílico. Las N-alcohol inferior-lacta-
 mas X son transformadas en los compuestos de partida II por
 vigoroso calentamiento en solución básica (temperaturas de
 100 a 160°C, eventualmente empleando un autoclave). Conve-
 20 nientemente los compuestos II son hechos reaccionar ulte-
 riormente después de haber eliminado disolvente en exceso,
 sin aislamiento, con los derivados benzólicos III para for-

mar los compuestos de acuerdo con el invento, dado que de
 esta modo se evitan indeseables pérdidas de rendimiento.
 Además de ello, las soluciones básicas empleadas para la
 hidrólisis de las N-alcohol inferior-lactamas X pueden ser
 5 vir simultáneamente para la neutralización de los haloge-
 nuros de hidrógeno que se liberan durante la acilación.

Es objeto del invento, por lo tanto, también un
 procedimiento para la preparación de los compuestos I y sus
 sales, el cual está caracterizado porque se hidroliza en
 10 solución básica una N-alcohol inferior-lactama X y se acila
 con un derivado benzílico III y en caso deseado a continua-
 ción se transforman unos en otros ácidos libres o sales que
 se han obtenido.

Esta realización ventajosa no excluye, sin embargo,
 15 que en caso deseado los ácidos N-alcohol inferior-amino-fe-
 nilalcanoicos III se sisen después de la hidrólisis en for-
 ma de las sales y se acilen en una etapa realizada por se-
 parado, empleándose eventualmente otras soluciones básicas.

Para la preparación de los compuestos de las formas
 20 de realización I*, I**, I*** ó I**** se hacen reaccionar co-
 rrespondientes materiales de partida, II*, II**, II*** ó
 II****, III*, III**, III*** ó III****, X*, X**, X*** ó
 X**** en donde los sustituyentes tienen los significados
 arriba indicados.

25 Los derivados benzílicos III susceptibles de emplear
 se para el procedimiento según el invento son conocidos pa-
 ra un experto en la materia o pueden ser preparados de acuer-

de con procedimientos conocidos. Entre los halogenuros de ácidos III se prefieren los cloruros de ácidos. Los compuestos de partida V así como los productos previos son así como conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento. La indicación de temperaturas se realiza en °C, p.f. significa punto de fusión, p.e. significa punto de ebullición (a ... Torr).

10

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Ácido 3- β -(N-metilbenzamido)-fenil γ -propiónico

$R^3 = -CH_3$, $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = -H$.

- a) Una solución acuosa-básica recientemente preparada según
- 15 b) de ácido 3- β -(N-metilamino)-fenil γ -propiónico es ajustada a pH 8,5 con ácido clorhídrico 2N. Una solución de 9,0 g de cloruro de benzoilo en 50 ml de dietiléter es añadida a ello gota a gota con agitación, siendo mantenido el valor de pH de la mezcla de reacción constante en 8,5
- 20 por adición de lejía de sosa 1 N. Tras agitar durante otra hora la fase acuosa es separada y lavada dos veces cada vez con 100 ml de dietiléter. Después de ello se acidifica a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2N y se extrae con cloruro de metileno (5 veces cada vez con 200 ml). Los extractos son
- 25 secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación. El residuo es recrystalizado en acetato de etilo y -

proporciona 11,9 g del compuesto del título (60% de la teoría), p. f. 106-107°.

b) 10,4 g de N-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-ona son calentados a reflujo durante 3,5 horas con 12,2 g de hidróxido potásico en 45 ml de etilenglicolmonoetiléter. Después del enfriamiento se diluye con 400 ml de agua y se extrae dos veces cada vez con 200 ml de dietiléter. Los extractos orgánicos son desechados. La solución recientemente preparada es empleada según a) sin tratamiento adicional.

EJEMPLO 2

Ácido 3-(2-(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-fenil)-propiónico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 2$

a) A una solución, obtenida según b), de ácido 3-(2-(N-metil-amino)-fenil)-propiónico se añade gota a gota con agitación una solución de 13,4 g de cloruro de 3,4-diclorobenzóilo en 50 ml de dietiléter, siendo mantenido el pH constante en 8,5 mediante adición de lejía de sosa 1%. Un tratamiento adicional según el ejemplo 1a) conduce a 14,3 g del compuesto del título (63% de la teoría), p. f. 149-150°.

b) 10,4 g de N-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoleín-2-ona son calentados a 150° durante 16 horas en un autoclave con agitación juntamente con 16,6 g de hidróxido bórico y 200 ml de agua. Tras enfriar se añade agua (alrededor de 400 ml) y con dióxido de carbono se precipita la sal de bario en exceso; en tal caso el pH no debe disminuir por debajo de 7,5.

El precipitado es separado por filtración; el filtrado se añade solución al 10% de carbonato de sodio hasta tanto que se alcance el pH 8,5. Después de renovada filtración la solución es empleada según a) sin tratamiento adicional.

- 5 La N-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona es obtenida en forma de aceite viscoso análogamente al Ejemplo 3b) mediante N-metilación de 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona con sulfato de dimetilo.

EJEMPLO 3

- 10 Acido 3-(5-cloro-2-(N-metil-2-fenilbenzamido)-fenil)-propiónico

$R^1 = -Cl$, $R^3 = -CH_3$, $R^4 = \text{fenil}$, $R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 2$

- a) La solución acuosa-básica, preparada según b), de ácido 3-(5-cloro-2-metilamino-fenil)-propiónico es ajustada a pH 8,5 análogamente al Ejemplo 1a) y es hecha reaccionar y tratada con 6,6 g de cloruro de 2-fenilbenzoilo. La recristalización en acetato de etilo proporciona 7,1 g del compuesto del título (rendimiento 56% de la teoría).

- b) 17,6 g de 3-cloropropion-4-cloroanilida son calentados a 110° durante 3 horas juntamente con 32,4 g de cloruro de aluminio. El líquido todavía caliente es agitado con 600 ml de hielo/agua. Tras mezclar con 20 ml de ácido clorhídrico 2 N se extrae tres veces cada vez con 200 ml de acetato de etilo. El secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico, la concentración y la recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) proporcionan 10,2 g
- 25

de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoleín-2-ona (rendimiento 70% de la teoría), p. f. 165-167°.

Este tetrahydroquinoleína es disuelta en 100 ml de dietilformamida/tolueno (1:1); tras añadir 1,8 g de hidruro sódico (al 80% en aceite de parafina) se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se añaden 7,8 g de sulfato de dimetilo y se calienta durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla es mezclada con 600 ml de agua y 20 ml de lejía de sosa 2 N, es agitada durante 10 minutos y luego acidificada con ácido clorhídrico 2 N. La extracción con acetato de etilo (cuatro veces 200 ml), al secado y la concentración proporciona un residuo sólido, que es recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) y proporciona 6,0 g (50% de la teoría) de 6-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína (p. f. 76-78°).

6,0 g de 6-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína-2-ona son hidrolizados análogamente al Ejemplo 1b). La solución así preparada es tratada análogamente al Ejemplo 1b) y luego es hecha reaccionar adicionalmente según a).

EJEMPLO 4

Acido 4-(2-(N-metil-4-clorobenzamido)-fenil)-butírico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 3$

a) La solución acuosa básica, obtenida según b), del ácido 4-(2-N-metilaminofenil)-butírico es acilada y tratada análogamente al Ejemplo 1a) con 6,3 g de cloruro de 4-clo-

robenzoilo en 30 ml de dietiléter. Después de recristalización en acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) se obtienen 6,1 g del compuesto del título (rendimiento 51% de la teoría), p. f. 123-124°.

- 5 b) 35,0 g de α -tetralonoxima son disueltos en 100 ml de piridina y mezclados, enfriando con hielo, lentamente con 100 ml de oxicloruro de fósforo en 250 ml de piridina. Se agita durante 2 horas a 0°, y luego la solución se diluye con 300 ml de cloroformo. La mezcla es vertida cuidadosamente sobre 1 kg de hielo y 400 ml de ácido clorhídrico concentrado (reacción vigorosa). Tras agitar hasta la terminación de la reacción se separa la fase orgánica. La fase acuosa es extraída 3 veces cada vez con 300 ml de cloroformo; los extractos reunidos son secados sobre sulfato de sodio, concentrados y recristalizados en etanol. Rendimiento, 15 17,4 g (59% de la teoría) de 2-aza-benzo-[C7]-cicloheptanona (p. f. 141-142°).

Esta cicloheptanona es metilada en N análogamente al Ejemplo 3b) con hidruro sódico y sulfato dimetilico y después de tratamiento y recristalización en acetato de etilo:éter de petróleo (1:3) proporciona 17,3 g (rendimiento 92% de la teoría) de 2-aza-2-metilbenzo-[C7]-cicloheptanona.

6,3 g de 2-aza-2-metilbenzo-[C7]-cicloheptanona son hidrolizados análogamente al Ejemplo 1b) con 8,1 g de hidróxido potásico en 40 ml de etilenglicolmonoetiléter, son 25 tratados (es decir librados del etilenglicolmonoetiléter) y luego son empleados para la reacción según a).

EJEMPLO 5

Ácido 3-(2-(N-metil-4-clorobenzamido)-fenil)-propiónico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 2$

5 Análogamente al Ejemplo 1 a) una solución acuosa-básica de 6,5 g de 3-(2-(N-metilamino)-fenil)-propionato potásico es acilada con cloruro de 4-clorobenzilo. Después de tratamiento y recristalización en acetato de etilo se obtienen 5,3 g (rendimiento 56% de la teoría) del compuesto del título (p. f. 156-158°).

10 EJEMPLO 6

Ácido 4-(2-(N-metilbenzamido)-fenil)-butírico

$R^3 = -CH_3$, $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 3$

a) La solución acuosa-básica del ácido 4-(2-metilamino-fenil)-butírico preparada según b) es diluida con 200 ml de agua y ajustada a pH 8,5 con ácido clorhídrico 2N. Análogamente al Ejemplo 4a) se mezcla gota a gota con cloruro de benzoilo manteniendo el pH 8,5 por adición de lejía de sosa. La recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) proporciona 7,3 g (rendimiento 40% de la teoría) del compuesto del título (p. f. 101°).

20 b) 9,0 g de 2-aza-2-metil-benzo-[7]-cicloheptanona son calentados a reflujo durante 60 horas en 200 ml de lejía de sosa 6 N; después de enfriar se lava 2 veces cada vez con 150 ml de dietiléter. La solución así preparada es hecha reaccionar adicionalmente según a).

25

EJEMPLO 7

Acido 4-2-(N-metil-3-trifluorometilbenzamido)-fenil-7-butírico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = -CF_3$, $R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 3$

5 Análogamente al Ejemplo 6b) y a) se hidrolizan 4.5 g de 2-aza-2-metilbenzo-7-cicloheptanona en lejía de sosa 6N y a continuación se acidifica a pH 8,5 con cloruro de 2-trifluoro-7matilbenzoilo. Después de recristalización en éter de petróleo se obtienen 2,7 g (rendimiento 30% de la teoría) del compuesto del título (p. f. 84-85°).

10 EJEMPLO 8

Acido 4-2-(N-etil-2,4-diclorobenzamido)-fenil-7-butírico

$R^3 = -CH_2-CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 3$

a) El residuo que contiene 4-2-(N-etilamino)-fenil-7-butirato potásico preparado según b) es disuelto en 100 ml de agua; tras ajustar el pH de la solución a 8,2 (con ácido clorhídrico 2 N) se añaden gota a gota 3,5 g de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo en 50 ml de dietiléter. Por simultánea adición de lejía de sosa 1N es mantenido constante en 8,2 el pH de la solución. El tratamiento y la recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) proporcionan 3,1 g del compuesto del título (rendimiento 48% de la teoría) en forma de aceite.

20

b) 3,1 g de 2-aza-2-etil-benzo-7-cicloheptanona son calentados a reflujo durante 60 horas en 20 ml de hidróxido potásico 5N. Tras enfriar la solución es concentrada por evapora-

25

ción hasta sequedad; el residuo sólido, que todavía contiene hidróxido potásico en exceso, se lava con dietiléter y empleado en a) sin purificación adicional.

EJEMPLO 9

5 Acido 3-4-cloro-2-(N-metil-4-clorobenzamido)-fenil⁷-propiónico

$R^3 = -CH_3$, $R^1 = R^4 = -Cl$, $R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 2$

Análogamente al Ejemplo 1b) y a) se hidrolizan 5,2 g de 7-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoleín-2-ona y por lavado con dietiléter se libera de etilenglicolmonoetiléter. La solución acuosa básica, ajustada a pH 8,6, del ácido 3-(4-cloro-2-metilaminofenil)-propiónico es acilada con 4,6 g de cloruro de 4-clorobenzoilo; después del correspondiente tratamiento también se obtienen 6,8 g del compuesto del título como aceite viscoso.

EJEMPLO 10

20 Acido 3-5-cloro-2-(N-metil-3-trifluorometilbenzamido)-fenil⁷-propiónico

$R^1 = Cl$, $R^3 = -CH_3$, $R^4 = -CF_3$, $R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 2$

Una solución preparada según al Ejemplo 3 b) de 6 g de ácido 3-(5-cloro-2-metilaminofenil)-propiónico es hecha reaccionar y tratada, análogamente al Ejemplo 1 a), a pH 8,5 con 6,2 g de cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo en 30 ml de dioxano. Tras recristalizar en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) se obtienen 6,4 g (55% de la teoría)

del compuesto del título, p. f. 124-126°.

EJEMPLO 11

3-2-(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-fenil7-propionato de bencilamónio.

5 $R^3 = -CH_3$, $R_4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 2$

2,2 g de ácido 3-2-(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-fenil7-propiónico son disueltos en 15 ml de dietiléter y 10 ml de acetona. Tras añadir 0,8 g de bencilamina y agitar brevemente se concentra la solución por evaporación. El residuo muy viscoso es lavado varias veces con dietiléter, pero se resiste a los intentos de cristalización. Se obtienen 2,85 g del compuesto del título como aceite solidificado.

EJEMPLO 12

15 Acido 3-2-(N-etil-3,4-diclorobenzamido)-5-metil-fenil7-propiónico

$R^1 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2-CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^2 = R^6 = -H$, $n=2$

a) Una solución acuosa-básica de ácido 3-(2-etilamino-5-metil-fenil)-propiónico preparada por analogía al Ejemplo 3b) a partir de 4,7 g de 1-etil-6-metil-1,2,3,4,-tetrahidroquinoleín-2-ona, es hecha reaccionar según el Ejemplo 1a) con 5,2 g de cloruro de 3,4-diclorobenzóilo en 10 ml de cloruro de metileno y es sometida a tratamiento. Tras recristalizar en dietiléter/éter de petróleo (1:3) se obtienen 2,1 g (22% de la teoría) del compuesto del título,

p. f. 107-109.

b) A 9,6 g de 6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína-2-ona en 150 ml de cloruro de metileno se añaden con agitación 1,4 g de cloruro de benciltriethylamonio (TEBA) y una solución de 12 g de sosa caústica en 12 ml de agua. Tras 20 minutos se añaden a esto lentamente 23,2 g de sulfato de dietilo; se agita durante 20 horas, y de éstas durante las últimas 4 horas a reflujo. Por adición de 100 ml de lejía de sosa 4 N se descompone el sulfato de dietilo en exceso. Después de ello se acidifica y extrae varias veces con cloruro de metileno. Tras secar y concentrar por evaporación la fase orgánica el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno). Se obtienen 9,4 g de 1-etil-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína-2-ona en forma de aceite (83% de la teoría).

EJEMPLO 13

3-/5-metil-2-(N-metil-3-trifluorometil-benzamido)-fenil-7-propionato de amonio

$R^1 = R^3 = -CH_3$, $R^4 = CF_3$, $R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 2$

a) Una solución acuosa-básica (pH 8,0), preparada según b), de 5,3 g de ácido 3-(2-metilamino-5-metilfenil)-propiónico es concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. Tras eliminar azeotrópicamente los vestigios de agua mediante evaporación con tolueno, el residuo es suspendido en 150 ml de dimetilformamida y mezclado primeramente con 2,8 g de trietilamina, y luego gota a gota con agitación con 6,0 g de cloruro

ro de 3-trifluorometilbenzoilo. Tras agitar durante 12 horas
 se reparte entre agua y dietiléter y se trata de acuerdo con
 el Ejemplo 1 a). Tras precipitar el producto bruto con am-
 niaco en isopropanol/dietiléter (1:10) y recristalizar, se
 5 obtienen 4,1 g del compuesto del título, p. f. 82-85° (con
 descomposición).

b) Análogamente al Ejemplo 12 b) se hacen reaccionar 9,6 g
 de 5-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-ona con TEBA y sul-
 fato de dimetilo en cloruro de metileno/lejía de soda al
 10 50%. Después de extracción con cloruro de metileno se obtie-
 nen 10,2 g de 1,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-ona
 como aceite viscoso (96% de la teoría). El aceite es hidro-
 lizado en solución acuosa-básica, análogamente al Ejemplo
 3 b).

15 EJEMPLO 14

Acido 4-(2-N-metil-2,4-diclorobenzamido)-fenil-7-butírico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 3$

6,3 g de ácido 4-(2-N-metilamino-fenil)-butírico en
 solución acuosa-básica, pH 8,9 [preparada análogamente al
 20 Ejemplo 4b)] son mezclados con 30 g de bicarbonato sódico
 sólido. Con agitación se añade gota a gota a esto una solu-
 ción de 7,5 g de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo en 50 ml de
 dietiléter. 2 horas después de la adición se somete a trata-
 miento análogamente al Ejemplo 4 a). Después de recristaliza-
 25 ción en acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) se obtienen

1,6 g del compuesto del título, p. f. 102-103°.

EJEMPLO 15

Acido 4-(2)-(N-metil-3,4-diclorobenzamido)-fenil]-butírico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 3$

Una solución acuosa-básica, preparada según el Ejemplo 4a), de 5,4 g de ácido 4-(2-N-metilamino-fenil)-butírico es mezclada a pH 8,5 [análogamente al Ejemplo 4a)] con 5,2 g de cloruro de 3,4-diclorobenceno en 50 ml de cloruro de metileno. Después de tratamiento y recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) se aisla 5,7 g (63% de la teoría) del compuesto del título, p. f. 120-121°.

EJEMPLO 16

Acido 4-(2)-(N-metil-2-fenilbenzamido)-fenil]-butírico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = \text{Fenil}$, $R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 3$

6,3 g de ácido 4-(2-N-metilamino-fenil)-butírico en solución acuosa-básica [véase Ejemplo 4 b)] son hechos reaccionar con 7,8 g de cloruro de ácido bifenil-2-carboxílico. El tratamiento y la recristalización en acetato de etilo proporcionan 4 g (30% de la teoría) del compuesto del título, p. f. 154-155°.

EJEMPLO 17

Acido 4-(4)-metoxi-2-(N-metil-2,4-diclorobenzamido)-fenil]-butírico

$R^1 = OCH_3$, $R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^2 = R^6 = -H$, $n = 3$

5 a) La solución acuosa-básica obtenida según b) de ácido 4-(4-metoxi-2-N-metilamino-fenil)-butírico es hecha reaccionar y tratada análogamente al Ejemplo 1 a) con 6,7 g de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo. La recristalización del producto bruto en acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) proporciona 4,8 g (32% de la teoría) del compuesto del título (p. f. 90-91°).

10 b) Reacción de Schmidt : 4 g de azida sódica son añadidos en porciones a 8,3 g de 7-metoxi-1-tetraiona en 35 ml de ácido acético glacial. A continuación se añaden gota a gota 17 ml de ácido sulfúrico concentrado, sin que la temperatura exceda de 40°; luego se vierte sobre hielo y se neutraliza con lejía de sosa 2 N. La masa cristalina que se separa es aislada y recristalizada en acetato de etilo. Se obtienen 6,4 g de 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona (p. f. 137-138°).

20 Metilación: la benzazepinona obtenida por reacción de Schmidt es metilada en N análogamente al Ejemplo 3 b) con hidruro sódico y sulfato de dimetilo. Después de tratamiento resultan 6,8 g de 8-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona.

25 Hidrólisis: la metilbenzazepinona obtenida por metilación en N es hidrolizada según el Ejemplo 1b) con hidróxido potásico en exceso en etilenglicolmonoetiléter, es tratada y empleada en a) como solución acuosa-básica (pH 8,5).

EJEMPLO 18

Análogamente al Ejemplo 17, partiendo de 7-metoxi-1-tetralona, 6-metoxi-1-tetralona y 5-metoxi-1-tetralona mediante reacción según Schmidt (para formar las correspondientes metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas) con subsiguiente metilación e hidrólisis se preparan ácido 4-(4-metoxi-2-N-metilamino-fenil)-butírico, ácido 4-(5-metoxi-2-N-metilamino-fenil)-butírico y ácido 4-(6-metoxi-2-N-metilamino-fenil)-butírico, y en sus soluciones acuosas-básicas se acilan con correspondientes cloruros de benzilo para formar los siguientes compuestos del procedimiento:

a) Ácido 4-(1-metil-4-clorobenzamido)-4-metoxifenil-butírico.

p. f. 107-108° (en dietiléter/éter de petróleo).

$R^1 = \text{OCH}_3$, $R^3 = -\text{CH}_3$, $R^4 = -\text{Cl}$, $R^2 = R^5 = R^6 = -\text{H}$, $n=3$

b) Ácido 4-(1-metil-3,4-diclorobenzamido)-5-metoxifenil-butírico

p. f. 87-88°C.

20 $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^3 = -\text{CH}_3$, $R^4 = R^5 = -\text{Cl}$, $R^2 = R^6 = -\text{H}$, $n = 3$

c) Ácido 4-(1-metil-2,4-diclorobenzamido)-5-metoxifenil-butírico

Aceite, sal sódica: p. f. 160° (con descomposición).

$R^1 = -\text{OCH}_3$, $R^3 = -\text{CH}_3$, $R^4 = R^5 = -\text{Cl}$, $R^2 = R^6 = -\text{H}$, $n=3$

25 d) Ácido 4-(1-metil-4-clorobenzamido)-6-metoxifenil-butírico

p. f. 121-122°

$R^1 = -\text{OCH}_3$, $R^3 = -\text{CH}_3$, $R^4 = -\text{Cl}$, $R^2 = R^5 = R^6 = -\text{H}$, $n = 3$

EJEMPLO 19

Acido 5-2-(N-metil-3-trifluorometilbenzamido)-fenil-valérico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = -CF_3$, $R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 4$

- 5 a) La solución obtenida según b) es hecha reaccionar análogamente al Ejemplo 1 a) con 6,9 g de cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo garantizándose el mantenimiento de un medio débilmente básico mediante un exceso de bicarbonato sódico (23 g). Después de tratamiento resultan 8,8 g del compuesto del título, p. f. 81-83° (68% de la teoría).
- 10 b) Análogamente al Ejemplo 17 b) se ensanchan en el anillo 7,5 g de benzo-6-suberona de acuerdo con Schmidt para formar la lactama, y a continuación se someten a metilación en el nitrógeno; se obtienen 6,2 g de 2-aza-2-metilbenzo-6-ciclooctanona como aceite (rendimiento global 73% de la teoría). Este es hidrolizado en etilenglicolmonoeiléter con hidróxido sódico para formar ácido 5-(2-N-metilaminofenil)-valérico; la solución acuosa-básica es empleada en a).
- 15

20. EJEMPLO 20

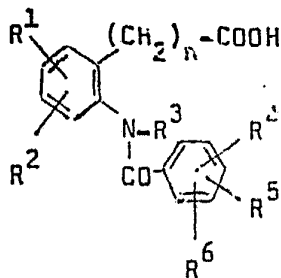
Acido 5-2-(N-metil-2,3-diclorobenzamido)-fenil-valérico

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 4$

- Una solución, preparada según el Ejemplo 19 b), de ácido 5-(2-metilaminofenil)-valérico es hecha reaccionar análogamente al Ejemplo 1 a) con 6,9 g de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo. Después de tratamiento y recristalización
- 25

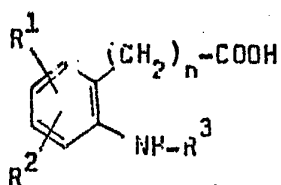
- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos ω -[2-(N-alcohol inferior-benzamido)-fenil]-alcanoicos de la fórmula general I



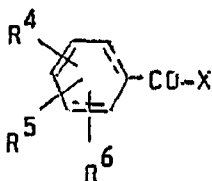
en donde n significa un número entero positivo de 2 a 5; R¹ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcohol mercapto inferior, un grupo trifluorometilo o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; R² significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol inferior o un grupo alcoxi inferior; R³ significa un grupo alcohol inferior; R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcohol inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcohol mercapto inferior, un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo nitro, un grupo nitro, un grupo amino eventualmente sustituido con alcohol inferior, un grupo alcohol inferior-carbonilo, un grupo benzilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo,

un grupo trifluorometoxi o un grupo trifluorometilmercapto, R^5 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo alcoxi inferior; R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo alcoxi inferior, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se acila en solución básica un ácido ω -(2-alcohol inferior-amino-fenil)-alcanoico de la fórmula general II



(II),

en donde n , R^1 , R^2 , y R^3 tienen los significados arriba indicados, o una sal del mismo, con un derivado benzílico de la fórmula general III

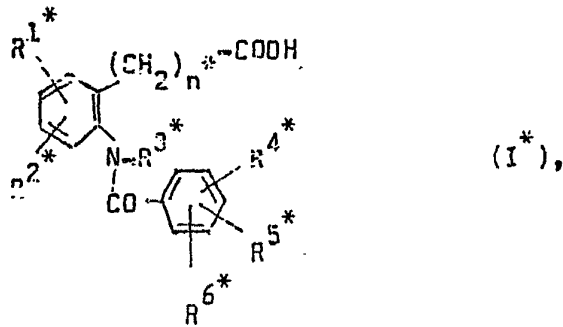


(III),

en donde X significa un átomo de halógeno, y R^4 , R^5 , y R^6 tienen los significados arriba indicados, y en caso de ser a continuación se transforman ácidos libres obtenidos en sus sales, o sales obtenidas en el ácido libre.

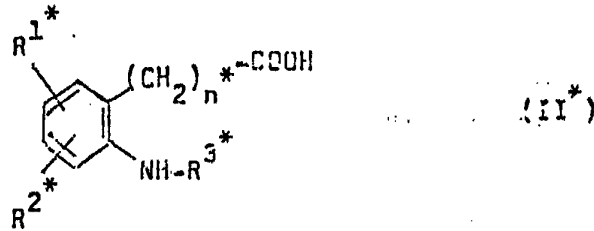
2.- Procedimiento según la reivindicación anterior,

caracterizado porque para la preparación de ácidos ω -[2-(N-
alcohol inferior-benzamido)-fenil]-alcanoicos de la fórmula
general I*

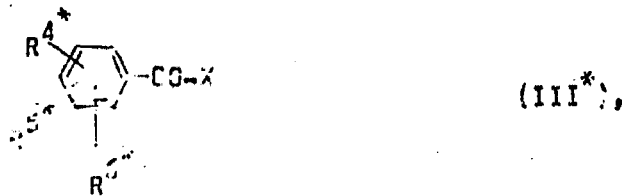


5 en donde n* significa un número entero positivo de 2 a 10; R^{1*}
significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo
de bromo, un grupo alcohol inferior, un grupo metoxi o
un grupo fenilo, R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un
átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo o un gru
10 po metoxi, R^{3*} significa un grupo alcohol inferior de cada
na recta; R^{4*} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de
flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alco-
hilo inferior, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi inferior,
un grupo fenilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo
15 dimetilamino o un grupo trifluorometilo; R^{5*} significa un
átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alcohol in-
ferior o un grupo alcoxi inferior; R^{6*} significa un átomo
de hidrógeno, un grupo alcohol inferior o un grupo alcoxi
inferior, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, se
20 acila en solución básica un ácido ω -(2-alcohol inferior-ami

no-fenil)-alcanoico de la fórmula general II*

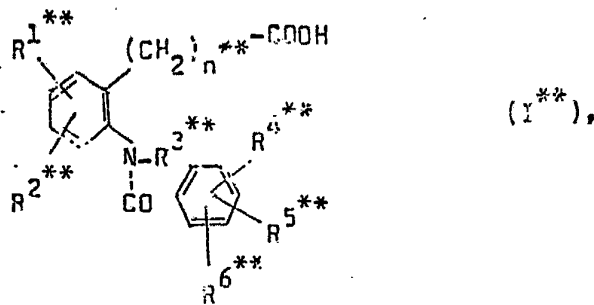


en donde n^* , R^{1*} , R^{2*} y R^{3*} tienen los significados arriba
 indicados, o una sal del mismo, con un derivado benzóico
 5 de la fórmula general III*

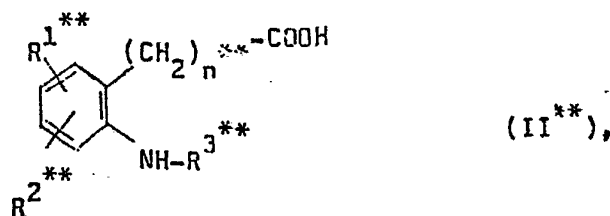


en donde X significa un átomo de halógeno, y R^{4*} , R^{5*} y R^{6*}
 tienen los significados arriba indicados, y en caso de ser
 a continuación se transforman ácidos libres obtenidos en sus
 10 sales o sales obtenidas en los ácidos libres.

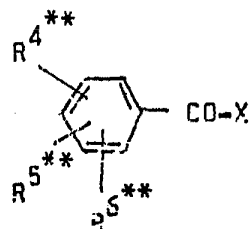
3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y
 2, caracterizado porque para la preparación de ácidos ω - $\overline{2}$ -
 (N- $\overline{1}$ -alquil inferior-benzamido)-fenil $\overline{7}$ -alcanoicos de la fórmu
 la general I**



- en donde n^{**} significa un número entero positivo de 2 a 5,
 R^{1**} significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un
 grupo metoxi, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un gru-
 po fenilo; R^{2**} significa un átomo de hidrógeno, un átomo
 de cloro o un grupo metilo; R^{3**} significa un grupo alcohilo
 inferior con 1 a 4 átomos de carbono; R^{4**} significa un
 átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un
 grupo metilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo o
 un grupo trifluorometilo; R^{5**} significa un átomo de hidró-
 geno, un átomo de cloro, un grupo alcohilo inferior o un gru-
 po metoxi; R^{6**} significa un átomo de hidrógeno, un grupo
 alcohilo inferior o un grupo metoxi; y sus sales con bases
 orgánicas o inorgánicas, se acila en solución básica un aci-
 do ω -(2-alcohol inferior-amino-fenil)-alcancico de la fór-
 mula general II**

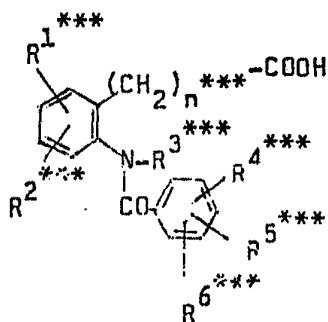


en donde n^{**} , R^{1**} , R^{2**} y R^{3**} tienen los significados arriba indicados o una sal del mismo con un derivado benzílico de la fórmula general III^{**}

(VI^{**}),

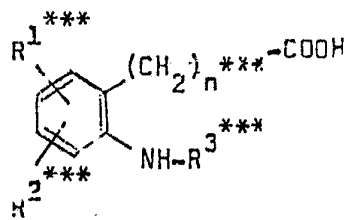
5 en donde X significa un átomo de halógeno y R^{4**} , R^{5**} y R^{6**} tienen los significados arriba indicados, y en caso deseado a continuación se transforman ácidos libres obtenidos en sus sales o sales obtenidas en los ácidos.

10 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque para la preparación de ácidos ω -2-(N-alcil inferior-benzamido)-fenil-alcanóicos de la fórmula general I^{***}

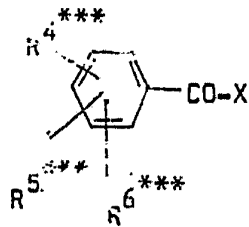
(I^{***}),

15 en donde n^{***} significa 2 ó 3, R^{1***} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo metoxi; R^{2***} significa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo; R^{3***} significa un grupo metilo o un grupo etilo; R^{4***}

significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo fenilo o un grupo trifluorometilo; R^{5***} significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R^{6***} significa un átomo de hidrógeno, y farmacológicamente compatibles sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, se acila en solución básica un ácido ω -(2-alcohol inferior-amino-fenil)-alcanoico de la fórmula general II^{***}



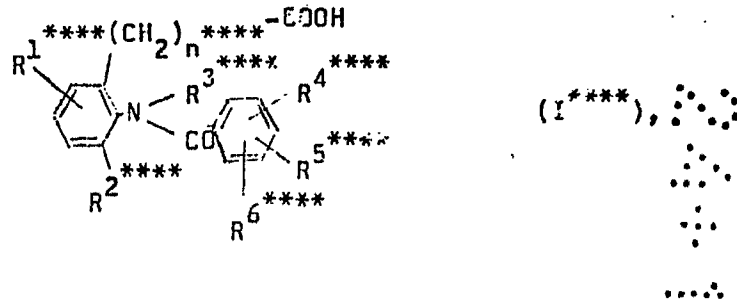
en donde n^{***} , R^{1***} , R^{2***} y R^{3***} tienen los significados arriba indicados para sal del mismo con un derivado benzofli-
co de la fórmula general III^{***}



en donde X significa un átomo de halógeno y R^{4***} , R^{5***} y R^{6***} tienen los significados arriba indicados, y en caso de-
seado a continuación se transforman ácidos libres obtenidos en sus sales o sales obtenidas en los ácidos libres.

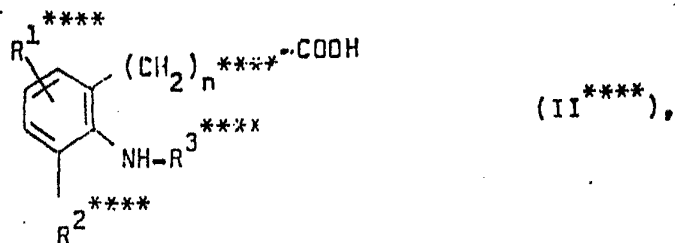
5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4

caracterizado porque para la preparación de sales ω -[2-(N-alcohol inferior-benzamido)-fenil]-alcanoicos de la fórmula general I****



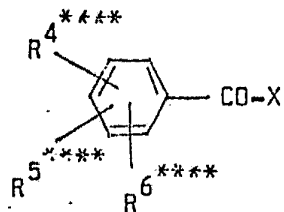
5 en donde n**** significa 2 ó 3; R¹**** significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo metoxi; R²**** significa un átomo de hidrógeno; R³**** significa un grupo metilo; R⁴**** significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo; R⁵**** significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R⁶**** significa un átomo de hidrógeno y sus sales farmacológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, se acila en solución básica un ácido ω -(2-alcohol inferior-aminofenil)-alcanoico de la fórmula general II****

15



en donde n****, R¹****, R²**** y R³**** tienen los significados arriba indicados o una sal del mismo con un derivado benzof

líco de la fórmula general III****



en donde X significa un átomo de halógeno y R^{4****}, R^{5****} y R^{6****} tienen los significados arriba indicados, y en caso de ser a continuación se transforman ácidos libres obtenidos en sus sales o sales obtenidas en el ácido libre.

6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ω-(2-(N-ALCOHIL INFERIOR-BENZAMIDO)-FENIL)-ALCANOICOS"

Tal como se describe y reivindica en la presente

10 Memoria Descriptiva, que consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 FEB. 1979

CARLOS FERNANDEZ CADELLA
P.A.

