



1944

167039

167039

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

a favor de la razón social suiza: J. R. GEIGY A.-G., residente en BASILEA (Suiza), por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES BÁSICOS Y AMIDAS DE ÁCIDOS ARILOXIACÉTICOS  $\alpha$ -SUBSTITUIDOS".-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Hasta el presente no han llegado a ser conocidos ésteres básicos y amidas de ácido ariloxiacéticos aplicables en la terapéutica. Ciertamente han sido examinados ésteres básicos de ácido fenoxiacético, ácido difenoxiacético y ácido fenoxiisobutírico en cuanto a su acción espasmolítica, más han demostrado ser ineficaces. (B. N. Halpern, Arch. internat. Pharmacodynamie, 59, 188 (1938)).

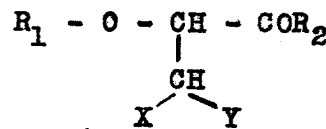
Ahora bien, en oposición a esto se ha descubierto de un modo sorprendente que ésteres básicos y amidas de ácidos aciloxiacéticos  $\alpha$ -substituidos, según la fórmula general

10.



29 JUL.

167039



- en la cual  $R_1$  significa un resto aromático,  
 X un resto alquil-, cicloalquil- o arílico,  
 Y hidrógeno o aquilo (pudiendo X e Y también estar cerrados en anillo alicíclico, y  
 $R_2$  el resto de un alcohol amínico N-disustituido o alquilendiamina,
5. poseen propiedades terapéuticas valiosas. Se distinguen por una buena eficacia espasmolítica, poseyendo un efecto tanto musculotrópico, parecido a la papaverina como también una actividad neurotrófica de la naturaleza de la atropina. A la par, se reducen los efectos secundarios indeseados de la atropina o incluso desaparecen por completo. Además, algunos de los nuevos compuestos manifiestan una acción analgética pronunciada.
10. La preparación de los ésteres reivindicados puede tener lugar de diversa manera. Así por ejemplo, se dejan reaccionar derivados capaces de ser transformados de los ácidos ariloxiacéticos arriba definidos, lo mismo como sus halogenuros, ésteres o anhídridos en presencia o ausencia de medios de condensación, sobre alcoholes amínicos N-disustituidos; o también se transforman ésteres de los alcoholes amínicos, particularmente ésteres de hidrógeno halogenado, de ácido arilsulfónico y análogos capaces de reaccionar, con los ácidos mencionados, respectivamente sus sales, en caso dado, en presencia de medios que combinan el ácido.
15. No obstante, también se pueden transponer los ácidos carboxílicos, del modo conocido, en sus ésteres halogenalquílicos y transformar éstos con aminas secundarias.
20. Para la obtención de las amidas básicas, se transfor
- 25.
- 30.

167039

29 JUL. 1944

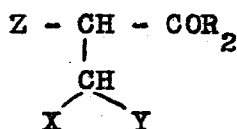


man, por ejemplo los ácidos citados o sus derivados funcionales con alquilendiaminas que contienen un grupo amínico primario o secundario y terciario; también se dejan reaccionar sobre sales, particularmente sales alcalinas de amidas de ácido carboxílico

- 5. correspondientes, ésteres capaces de reaccionar de alcoholes amínicos. Las amidas básicas también pueden ser obtenidas por medio de las halogenalquilamidas de los correspondientes ácidos carboxílicos por transformación con aminas secundarias.

- 10. Sucesivamente, los ésteres básicos y las amidas también pueden ser obtenidos del modo siguiente:

Se transforman compuestos de la fórmula general



- 15. en la cual Z corresponde a un átomo capaz de reaccionar o un grupo atómico sustituible,

R<sub>2</sub>, X y Y a la definición dada, con compuestos de la fórmula general



- 20. correspondiendo R<sub>1</sub> nuevamente a la definición anterior respectivamente sus sales, en caso dado en presencia de medios que combinan el ácido. Como átomos respectivamente grupos atómicos entran en consideración halógeno, grupos estéreos de ácido alcoxi, benciloxi, sulfónicos, etc.

- 25. Los ácidos ariloxiacéticos  $\alpha$ -sustituídos son conocidos en parte, de los contrarios se obtienen a base de los métodos descritos en la literatura.

- 30. Los ésteres básicos y amidas reivindicados son solubles en agua en forma de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. De un modo usual también se pueden obtener los compues

167039

29 JUL.

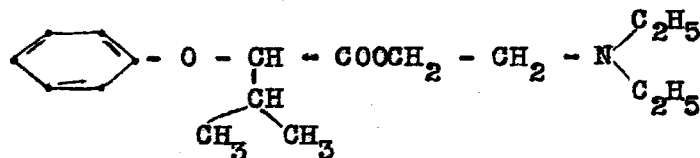


tos cuaternarios de los ésteres y amidas.

EJEMPLO 1.-

- 21,2 partes de cloruro de ácido  $\alpha$  -fenoxi-isovaleriánico se disuelven en 250 partes en volumen de éter absoluto y se refrigeran a menos de 0°. Bajo refrigeración y agitación continua se añade a gotas una solución de 13 partes de dietilaminoetanol en 50 partes de éter absoluto. A continuación se agita durante 1 hora a temperatura ordinaria y después se sacude la mezcla de reacción dos veces con agua y una vez con ácido clorhídrico diluido.

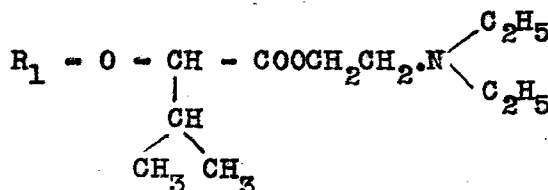
- Las soluciones unidas acuosas se ponen alcalinas frente a la fenolftaleína, siendo recogida en éter la base que se ha separado. La solución etérea se lava con agua, se seca por medio de potasa y se separa el disolvente por destilación.
- El éster de ácido  $\alpha$  -fenoxi-isovaleriánico-dietilaminoetanol de la fórmula



- hierve a 128 - 130° / 0,1 mm.

Quando en el ejemplo anterior en lugar del cloruro de ácido  $\alpha$  -fenoxiisovaleriánico se emplean otros cloruros de ácido ariloxiacéticos, se obtienen los ésteres básicos siguientes:

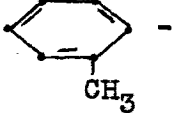
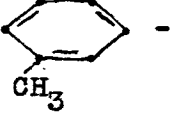

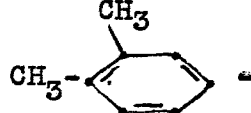
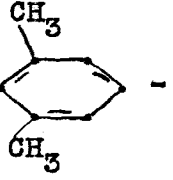
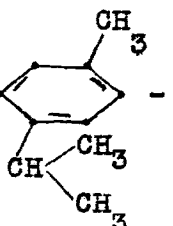
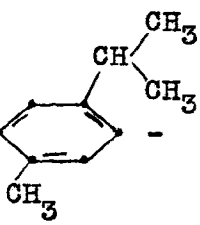
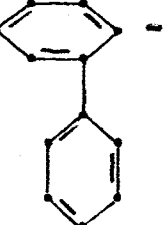
- Tabla 1.-



167039

29 JUL.



No.	R <sub>1</sub>	Punto de ebullición	mm.
1		130 - 132°	0,15
2		115 - 118°	0,05
3		130 - 132°	0,15
4		128 - 130°	0,07
5		124 - 126°	0,05
6		132 - 134°	0,05
7		128 - 130°	0,08
8		188 - 190°	0,15

167039

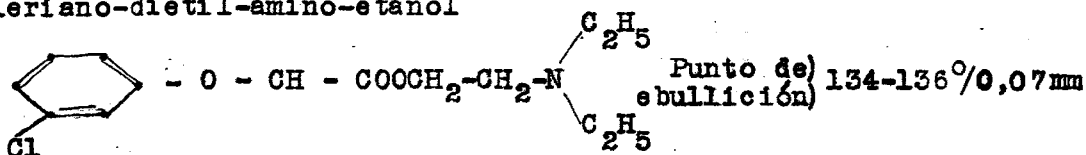
29 JUL.



No.	R <sub>1</sub>	Punto de ebullición	mm.
9		173 - 175°	0,15
10		168 - 170°	0,03

EJEMPLO 2 .-

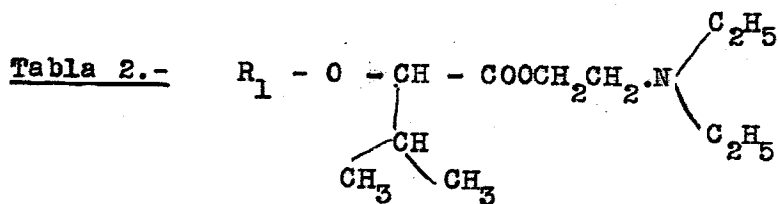
22,8 partes de ácido  $\alpha$  -(m-clorfenoxi)-isovaleriánico se disuelven en 250 partes en volumen de éster acético seco, se añaden 15 partes de  $\beta$  - cloretildietilamina y 15 partes de potasa agitando todo durante 24 horas a temperatura de ebullición. Después del enfriamiento se separa filtrando del residuo inorgánico, se lava con éster acético y se extraen repetidas veces las soluciones unidas con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida acuosa es extraída con éter y puesta alcalina frente a la fenolftaleína, siendo recogida en éter la base que se ha separado. Después del secado por medio de potasa, el éter es eliminado por evaporación. Por destilación del residuo, se obtiene ácido  $\alpha$  -(m-clorfenoxi)-isovaleriano-dietil-amino-etanol

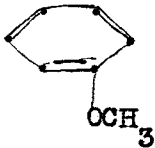
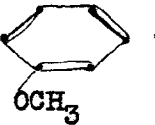

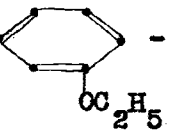
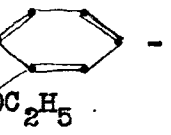

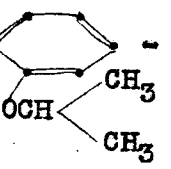
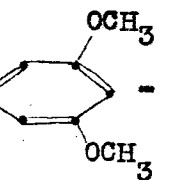
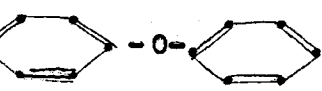


Del mismo modo se pueden obtener los compuestos siguientes:

167039

29 JUL. 19



No.	R <sub>1</sub>	Punto de ebullición	mm.
1	 -	135 - 137°	0,1
2	 -	138 - 140°	0,05
3	 -	130 - 132°	0,07
4	 -	142 - 146°	0,05
5	 -	140 - 143°	0,05
6	 -	149 - 151°	0,03
7	 -	138 - 140°	0,05
8	 -	158 - 160°	0,1
9	 -	178 - 180°	0,07

167039

29 JUL

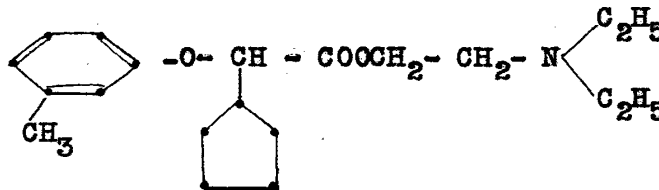


EJEMPLO 3.-

- 8 partes de glicoclorhidrina se disuelven en 100 partes de piridina seca. Se añade a gotas bajo agitación 23 partes de cloruro de ácido  $\alpha$ -(o-cresoxi)-isovaleriánico, siendo mantenida la reacción de la temperatura debajo de 0°. Luego se vierte sobre hielo, se pone ácido al congo y se extrae con éter. Después del lavado, secado y eliminación del éter por evaporación, se obtiene el ácido  $\alpha$ -(o-cresoxi)-isovaleriano- $\beta$ -éster cloretílico punto ebullición 105 - 110° / 0,1 mm.
10. 13,5 partes de este compuesto se mezclan en 100 partes en volumen de toluol absoluto con 8 partes de dietilamina y se calientan en el autoclave durante 6 horas a 100 - 120°. Por tratamiento según el ejemplo 2, se obtiene el éster de ácido  $\alpha$ -(o-cresoxi)-isovalerandiethylaminoetanol (véase tabla 1, No. 1).

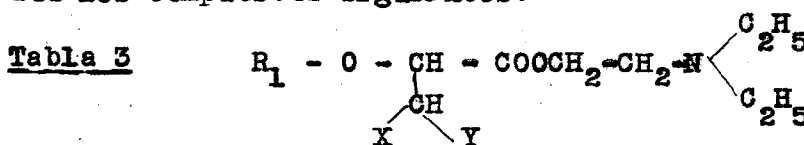
EJEMPLO 4.-

- 25,6 partes de sodio  $\alpha$ -(m-cresoxi)-ciclopentil acetificado seco se pulverizan finamente y se suspenden en 200 partes en volumen de benzol absoluto. Después de la adición de 15 partes  $\beta$ -cloretildietilamina se calienta bajo removido durante 12 horas hasta ebullición. La nueva base de la fórmula



es tratada según el ejemplo 2. Presenta el punto de ebullición 136 - 138° / 0,08 mm.




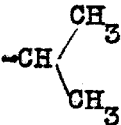


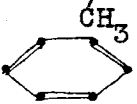




25. De acuerdo con los mismos métodos pueden ser preparados los compuestos siguientes:



167039

29 JUN.



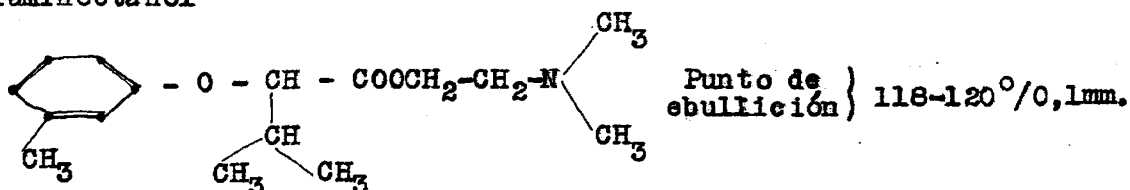
No.	R <sub>1</sub>	X	Y	Punto de ebullición	mm.
1	 -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	130-132°	0,03
2	 -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	133-135°	0,1
3	 -	-CH 	H	132-135°	0,05
4	 -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	142-144°	0,12
5	 -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	138-140°	0,05
6	 -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	142-144°	0,08
7	 -		H	150-152°	0,03
8	 -		H	165-168°	0,1

167039



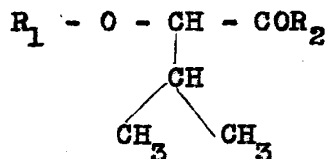
EJEMPLO 5.-

De 23 partes de cloruro de ácido  $\alpha$  -(m-cresoxi)-isovaleriánico y 10 partes de dimetilaminoetanol se obtiene, según el ejemplo 1, el éster de ácido  $\alpha$  -(m-cresoxi)-isovaleriándime-tilaminoetanol



Cuando en el ejemplo anterior, en lugar de dimetilaminoetanol se emplean otros alcoholes amínicos, se logran los compuestos siguientes:

Tabla 4



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de ebullición	mm.
1		$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$	144-146°	0,1
2		$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$	165-168°	0,35
3		$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$	130-132°	0,05
4		$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}$	138-140°	0,1

167039

29 JUL. 1955

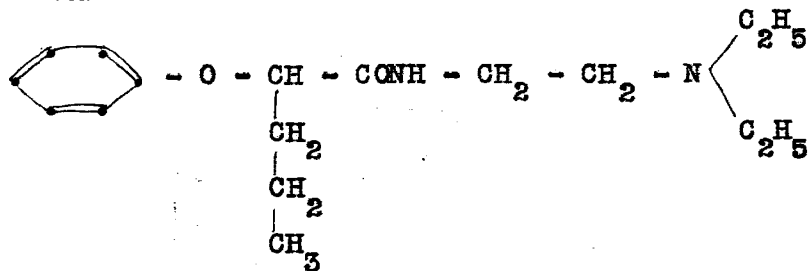


No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de ebullición	mm.
5		-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N	148-150°	0,08

EJEMPLO 6.-

21,2 partes de cloruro de ácido  $\alpha$  -fenoxi-valeriánico se transforman según el ejemplo 1 con 13 partes de N,N-diethyl etildiamina, y después del tratamiento usual producen la base de la fórmula

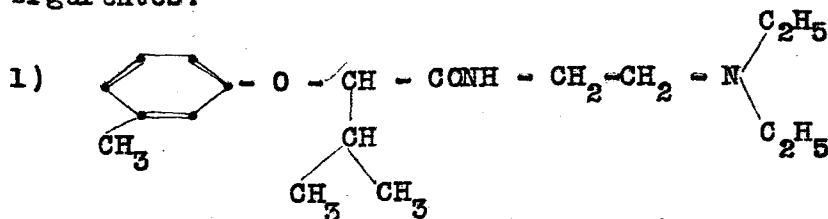
5.



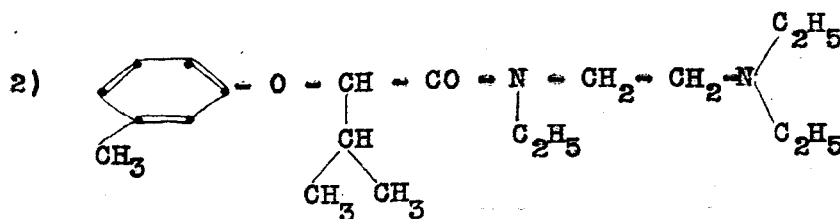
Punto de ebullición 0,03 - 150-153°.

Del mismo modo, igualmente se obtienen los compuestos

siguientes:



Punto de ebullición 0,1 148-150°



10.

Punto de ebullición 0,1 140-142°

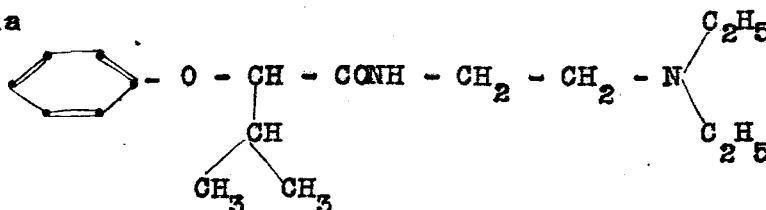
167039

29 JUL 5



EJEMPLO 7 .-

19,3 partes de amida de ácido  $\alpha$ -fenoxiisovaleriánico y 4 partes de amida sódica finamente pulverizada se calientan hasta ebullición durante 4 horas en 200 partes en volumen de toluol absoluto. Después se añaden a gotas 15 partes de  $\beta$ -clor etildietilamina en 50 partes en volumen de toluol absoluto y se calienta durante 4 horas sucesivas hasta ebullición bajo agitación. Por tratamiento según el ejemplo 2 se aísla la nueva base de la fórmula



10. Punto de ebullición 0,1 150-152°.

EJEMPLO 8 .-

81 partes de potasio de guayacol seco se suspenden en 500 partes en volumen de xilol, se añaden 140 partes de éster de ácido  $\alpha$ -bromisovalerian-dietilaminoetanol (punto ebullición 95 - 100° / 0,4 mm.) y se calienta hasta ebullición durante 4 horas bajo removido. Después del enfriamiento se absorbe del residuo, se lava nuevamente con xilol y se separa el xilol por destilación en el vacío. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se extrae por eterificación siendo separada la nueva base con solución de sosa. Se la recoge en éter, se lava y se seca por medio de potasa. Después de separado el éter por destilación mediante destilación, se obtiene en buen rendimiento el éster de ácido  $\alpha$ -(o-metoxifenoxi)-isovaleriano-dietilaminoetanol

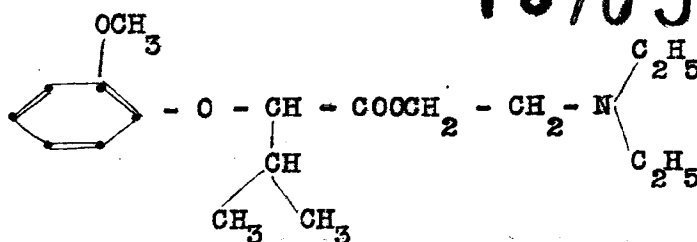
15.

20.



167039

29 JUN 5



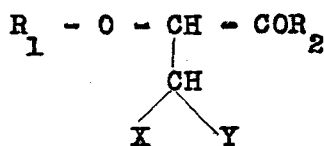
Punto de ebullición 0,1 135 - 137°

En lugar del compuesto de bromo empleado en el ejemplo anterior, también se puede recurrir al compuesto de cloro análogo u otro compuesto parecido al éster, como el éster de ácido toluolsulfónico, aunque también son propicios los compuestos análogos de metoxi o benciloxi.

N O T A

5. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la patente de invención No. 84.504, depositada en Suiza el 30 de Julio de 1943, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones : -

10. 1.- Procedimiento para la preparación de ésteres básicos y amidas de ácidos ariloxiacéticos de la fórmula general



en la cual R<sub>1</sub> significa un resto aromático,

X un resto de alquilo, cicloalquilo o arilo,

Y hidrógeno o alquilo (pudiendo H e Y estar cerrados en un anillo alicíclico), y

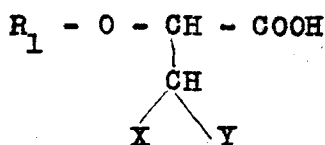
15.

R<sub>2</sub> el resto de un alcohol amínico N-disustituido o alquilendiamino, caracterizado porque se transforman del modo usual ácidos ariloxiacéticos α-sustituidos de la fórmula general



29 JUL

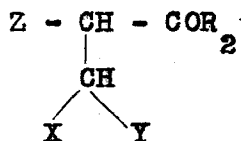
167039



en la cual  $R_1$ , X y Y corresponden a las definiciones anteriores, en sus ésteres aminoalquilizados respectivamente amidas.

5. 2.- Forma de ejecución del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque los ácidos carboxílicos arriba mencionados respectivamente sus derivados funcionales se transponen del modo usual en sus ésteres halogenalquílicos respectivamente amidas transformando éstos con aminas secundarias.

10. 3.- Modificación del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se transforman compuestos de la fórmula general



en la cual Z corresponde a un átomo sustituible respectivamente un grupo atómico sustituible, y

$R_2$ , X y Y corresponden a las definiciones dadas con compuestos de la fórmula general, respectivamente sus sales,



15. correspondiendo  $R_1$  nuevamente a la definición arriba indicada.

4.- Procedimiento para la preparación de ésteres básicos y amidas de ácidos ariloxiacéticos  $\alpha$ -sustituídos.

La presente memoria consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

20. Madrid, a 29 de Julio de 1944.-

J. R. GEIGY A.-G.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.