



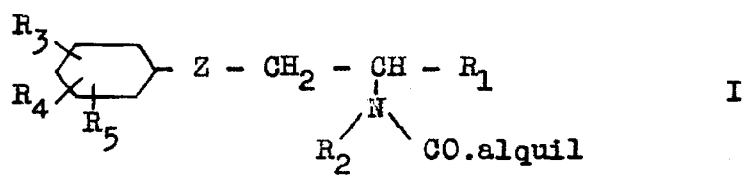
209400

209400

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención, a nombre de  
 C I L A G Sociéts Anonyme, domiciliada  
 en SCHAFFHAUSEN (Suiza), por : "PROCEDI-  
 MIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMIDAS  
 ACIDAS ALIFÁTICAS".

=====

Se ha descubierto que provoca una anestésia local extraor-  
 dinariamente enérgica toda una serie de nuevas amidas de éteres  
 básicos de la fórmula general



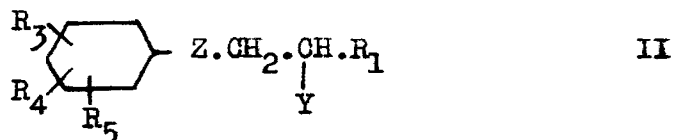
5 en que  $R_1$  y  $R_2$  representan átomos de hidrógeno, radicales alquí-  
 licos o aralquílicos,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  átomos de hidrógeno, átomos  
 de halógenos, grupos alcoxi, oxi o alquilo, grupos amino-o  
 acilamino, Am un grupo amino, alquilamino, dialquilamino o ciclo-  
 alquilenamino, el cual además del nitrógeno del anillo puede  
 10 también contener otros heteroátomos, como por ejemplo un átomo



de azufre o un átomo de oxígeno, y Z representa un átomo de oxígeno o de azufre.

Las nuevas amidas ácidas pueden obtenerse por los siguientes procedimientos :

- 15 Una combinación de la fórmula



se hace reaccionar con otra combinación de la fórmula



en las cuales dos fórmulas II y III, significan Y y Z radicales  
 20 fácilmente dissociables a excepción de un grupo N-R<sub>2</sub> contenido  
 en uno de ellos, y X puede corresponder al grupo básico "Am"  
 o es un radical que fácilmente se convierte en el grupo básico  
 "Am". Dado el caso, en el producto de la transformación el  
 radical X se convierte inmediatamente en el grupo básico "Am".

- 25 Para este procedimiento pueden seguirse las siguientes  
 formas de ejecución :

- a) Una amina (Y = - NH R<sub>2</sub>) correspondiente a la fórmula II y  
 que puede hacerse reaccionar también en forma de una sal,  
 se hace reaccionar con un derivado ácido III (Z = halógeno,  
 30 anhídrido, y azida etc.) reaccionable y básicamente susti-  
 tuido ( X = Am ).
- b) Un éster reaccionable de un halogenuro de ácido α-, β- o  
 γ-oxicarboxílico, de un anhídrido, una azida etc., se hace  
 reaccionar con una base de la fórmula II (Y = - NH R<sub>2</sub>) y en  
 35 el producto de la transformación se convierte inmediatamente  
 el radical X en el grupo básico Am. Como ésteres reacciona-  
 bles de ácidos α-, β- o γ-oxicarboxílicos pueden prefe-  
 rentemente emplearse los ésteres de ácidos halogenhídricos



- (X = Hal), ésteres de ácidos alquil- o arilsulfónicos  
 40 (X = alquil - o aril-SO<sub>2</sub>-O-)\*
- c) Un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula II (Y = Hal, alquil- o aril-SO<sub>2</sub>-O-) se hace reaccionar con una amida ácida de la fórmula III (Z = - NH R<sub>2</sub>) básicamente sustituida (X = Am).
- 45 d) Un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula II (Y = Hal, alquil- o aril-SO<sub>2</sub>.O-) se hace reaccionar con un éster reaccionable de una amida de un ácido α-, β- o γ-oxicarboxílico, de la fórmula III (Z = - NH R<sub>2</sub>, X = Hal, alquil- o aril-SO<sub>2</sub>.O-) y en el producto de la reacción el radical  
 50 X se convierte inmediatamente en el grupo básico "Am".

La transformación del radical X en el grupo "Am" se efectúa preferentemente calentando con la base correspondiente, auxiliándose de un medio básico de condensación o de la base en exceso.

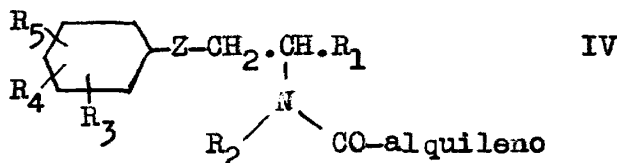
- 55 Todas las amidas así obtenibles pueden también aislarse en forma de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos inofensivos.

Otra posibilidad de preparar las sustancias en cuestión, especialmente las amidas del ácido propiónico o de otros ácidos grasos más elevados, consiste en tratar con una amina de  
 60 la fórmula



con el significado de "Am" ya definido, una combinación de la fórmula

65



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y Z tienen el significado ya



definido, de suerte que tiene lugar una anexión de la amina V al doble enlace del grupo alquilénico IV.

Con preferencia se trabaja en presencia de catalizadores, 70 por ejemplo bases cuaternarias, v.g. hidróxido de tetrametilamonio, etc.

Ejemplo 1

A 27,1 g de 1-(p-clorofenoxi)-2-(N-metil-N-cloracetil)-amino-propano se agrega a gotas  $\alpha$ -pipecolina.

75 Luego se trata con 100 ccm de benzol abs. y se hierve durante 4 horas con reflujo. El hidrocloreuro de  $\alpha$ -pipecolina precipitado se extrae con éter.

La disolución benzólica se extrae además con ácido clorhídrico 2n y el extracto clorhídrico se extrae con éter. A continuación con lejía de sosa cáustica se pone en libertad la 80 base y se recoge en éter. Después de secar sobre carbonato potásico y evaporar el éter, se destila dos veces el residuo a vacío elevado, obteniéndose como aceite amarillento el 1-(p-cloro-fenoxi)-2-[N-metil-N-(2'-metil-piperidil-acetil)]-85 amino-propano que hierve a 0,01 mm a 170-173°, con un rendimiento del 55 %.

Ejemplo 2

A 18,4 g de 1-fenoxi-2-N-cloracetil-aminopropano se agregan a gotas 16 g de  $\alpha$ -pipecolina. A continuación se incorporan 90 200 ccm de benzol abs. y la mezcla de reacción se calienta durante 5 horas al baño maria. El hidrocloreuro de  $\alpha$ -pipecolina precipitado se extrae con agua ; luego se agita con ácido clorhídrico 2n y el extracto clorhídrico se extrae con éter. A continuación se trata con lejía concentrada y la base puesta 95 en libertad se recoge en éter.

Después de secar sobre carbonato potásico y evaporar el éter, se destila por dos veces el residuo a vacío elevado. Se

209400<sup>20</sup>



obtienen 13 g del 1-fenoxi-2-N-(2'-metil-piperidil-acetil)-aminopropano que con 0,02 mm hierve a 146-147°.

100      Análisis: calc. C - 70,31 % H - 9,02 % N - 9,65 %  
          hall. C - 70,53 % H - 9,38 % N - 9,78 %

Ejemplo 3

A 16,4 g de 1-(2'-4'6'-trimetil-fenoxi)-2-N-metil-N-cloracetil-amino-etano se agregan a gotas 10,6 g de morfolina. Después de ceder la débil reacción, se agregan 50 ccm de benzol abs. y la mezcla de reacción se hierve durante 2 horas al baño maria.

El hidrocloreto de morfolina precipitado se extrae con agua y luego se extrae con ácido clorhídrico 2n. El extracto clorhídrico se extrae con éter, se trata luego con lejía concentrada y la base puesta en libertad se recoge en éter.

Después de secar sobre carbonato potásico y evaporar el éter, el residuo se destila por dos veces a vacío elevado. Se obtiene el 1-(2'4'6'-trimetil-fenoxi)-2-(N-metil-N-morfil-acetil)-aminoetano que con 0,02 mm hierve a 168-69°, con un rendimiento del 81 %.

La sustancia forma cristales que recristalizados en bencina al límite de la ebullición, funden a 78-80°.

120      Análisis: Calc. C - 67,47 % H - 8,81 % N - 8,74 %  
          Halls C - 67,25 % H - 9,00 % N - 8,51 %

Ejemplo 4

14,5 g de 1-(2'4'-dimetilfenoxi)-2-N-etilaminopropano y 7,1 g de trietilamina se disuelven conjuntamente en 100 ccm de benzol abs. A esta disolución, enfriando y agitando, se agregan a gotas 8 g de cloruro de cloracetilo en 20 ccm de benzol abs. La mezcla de reacción se agita durante una hora a la temperatura del local, se separa por aspiración el

209400 20



clorhidrato precipitado de trietilamina y se lava bien con benzol.

- 130 El filtrado, concentrado a unos 100 ccm, se trata a gotas con 10 g de pirrolidina y se hierve durante 3 horas al baño maria. Después de enfriar, se separa agitando con agua y luego con ácido clorhídrico 2n. El extracto clorhídrico se extrae con éter y luego se trata con lejía concentrada
- 135 de sosa cáustica. La base puesta en libertad se recoge en éter, se seca sobre carbonato potásico y se evapora el éter. El residuo se destila dos veces a vacío elevado, obteniéndose el 1-(2'4'-dimetilfenoxi)-2-(N-etil-N-pirrolidil-(N')-acetil)-aminopropano con un rendimiento de 72 % y con un punto de
- 140 ebullición a 0,01 mm de 155-156°.

Análisis: Calc. C - 71,66 % H - 9,50 % N - 8,80 %

Hall. C - 71,50 % H - 9,50 % N - 9,04 %

La combinación se disuelve fácilmente en disolventes orgánicos y en HCl 2n y difícilmente en agua.

145 Ejemplo 5

- 23 g de 1-fenoxi-2-metilaminopropano, 15,1 g de trietilamina en 150 ccm de éter, se tratan a gotas, agitando y enfriando, con 17 g de cloruro de cloracetilo en 30 ccm de éter. Precipita el clorhidrato de trietilamina y después de 2 horas
- 150 se elimina agitando con agua. Se seca la disolución etérea, se evapora y el residuo se destila a vacío elevado. Se obtienen 26,4 g del 1-fenoxi-2-(N-metil-N-cloracetil)propano que a 0,05 mm pasa a 146-147°. Aceite incoloro, fácilmente soluble en etanol, metanol, acetona y éter. Poco soluble en agua
- 155 y éter de petróleo. 24 g de la cloracetilamida así obtenida se calientan durante 22 horas al baño maria con 22 g de dietilamina y 100 ccm de benzol. Después de enfriar, se



separa agitando con agua, se seca la disolución benzólica y se evapora. El residuo destila a 0,06 mm a 142-143°. Se obtienen 23,4 g, esto es, el 84 % de la cantidad teórica, de [N-(1-fenoxi-propil-2-)-N-metil] - $\beta$ -dietilaminoazetamida. Aceite incoloro muy poco soluble en agua, soluble en disolventes orgánicos y ácidos minerales.

#### Ejemplo 6

165 50 g de 1-fenoxi-2-metilaminopropano y 32 g de trietilamina se incorporan a gotas, agitando y enfriando, a 600 ccm de éter abs. con 51 g de cloruro del ácido  $\beta$ -bromopropiónico en 150 ccm de éter. Inmediatamente precipita el clorhidrato de trietilamina. Se agita durante 2 horas a 20°, la mezcla de reacción se agita con agua y luego se extrae con disolución acuosa de carbonato sódico. Después de secar la disolución etérea y evaporarla, se continúa la reacción según a) ó b).

175 a) 38 g del producto arriba obtenido de  $\beta$ -bromopropionilo se disuelven en 100 ccm de etanol y agitando se tratan con una disolución de 25 g de dimetilamina en 120 ccm de etanol. Se agita durante 2 horas enfriando con hielo y durante 15 horas a 20°, se concentra luego al baño maria y el residuo espeso se agita con éter y legía de sosa cáustica 5n. La disolución etérea se trata con ácido clorhídrico 2n, se alcaliniza fuertemente la disolución clorhídrica y el aceite separado se recoge en éter. Se evapora el éter después de secar con carbonato potásico, y el residuo se destila a vacío elevado. Se obtienen 23 g de la [N(1-fenoxi-propil-2)-N-metil] - $\beta$ -dimetil-amino-propionamida, que con 0,05 mm hierve a 148-149°. Aceite débilmente amarillo, fácilmente soluble en agua y disolventes orgánicos. El clorhidrato de la combinación se

200400 20



disuelve fácilmente en agua y con reacción neutra.

- 190 b) 38 g de la combinación de  $\beta$ -bromopropionilo se hacen reaccionar de modo análogo al descrito en a) con 28 g de dietilamina. Se obtienen 21 g (56,5 % del teórico) de (N-1-fenoxipropil-2-N-metil)- $\beta$ -dietilamino-propionamida. Kp: 0,03 mm, 159-160°. Aceite amarillento, poco soluble
- 195 en agua, y fácilmente soluble en disolventes orgánicos y ácidos minerales.

El clorhidrato se disuelve fácilmente en agua y es soluble con reacción neutra.

#### Ejemplo 7

- 200 22 g de 1-(2'-acetaminofenoxi)-2-metilaminopropano (0,1 mol) y 25 g de trietilamina (0,25 mol) se disuelven en 100 ccm de benzol y con precaución se tratan con una disolución de 17,2 g de cloruro de  $\beta$ -bromopropionilo (0,1 mol) en 30 ccm de benzol, enfriando con hielo. Se agita todavía durante una
- 205 hora a la temperatura del local y luego durante 2 horas y media al baño maría hirviendo. El cloruro y bromuro de trietilamónio separados se eliminan agitando con agua, se seca la disolución benzólica y se concentra al vacío. El aceite pardo remanente no puede hacerse cristalizado. Se disuelve en benzol
- 210 y se agita repetidas veces con ácido clorhídrico 2n. Luego se seca la disolución benzólica y se concentra al vacío.

Moliendo el residuo con éter se forman cristales. Estos funden a 75/78-86°. Por recristalización en éter de petróleo (60-90°)/benzol 3:1, pueden purificarse estos cristales impuros. Funden a 96-97: Rendimientos: impuros, 11,5 g; puros, 5,2 g, esto es, 18,8 % de la cantidad teórica de 1-(2'-acetaminofenoxi)-2-N-metil-N-acroil-aminopropano.

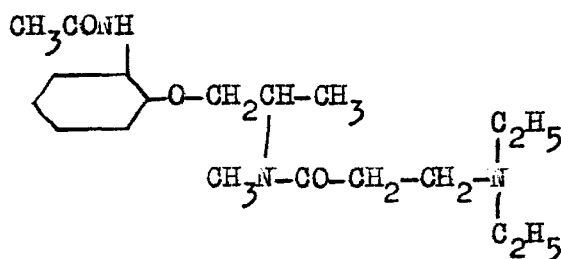
#### Ejemplo 8

5,5 g de la amida obtenida en el ejemplo 7 se hierven

209400

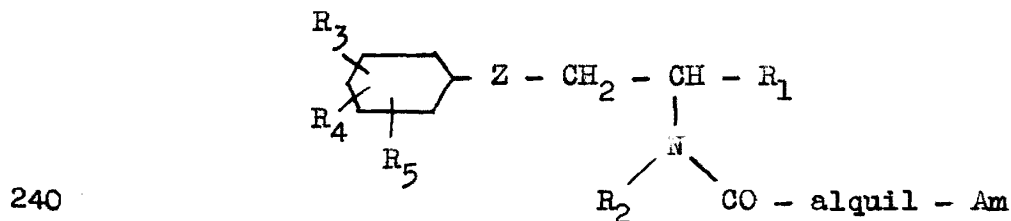


220 al baño maría con reflujo juntamente con 7,3 g de dietilamina  
 agregando dos gotas de tritón B (hidróxido de benziltrimetil-  
 amonio). Se disuelve, y después de 6 horas de ebullición, se  
 elimina la dietilamina en exceso. El aceite pardo remanente  
 (7 g) se agita con 50 com de clorhídrico 2n e igual cantidad  
 225 de éter. La disolución acuosa ácida se lava con éter y luego  
 se alcaliniza con lejía concentrada de sosa cáustica. Se sepa-  
 ra un aceite amarillo que se recoge en éter. Se seca la diso-  
 lución etérea y al evaporar, deja 5,2 g de una masa viscosa  
 amarillenta. Esta se purifica volviéndola a disolver en éter  
 230 puro y se seca a 50° a vacío elevado. Así se obtienea 4,2 g,  
 esto es, el 60 % de la combinación pura de la constitución



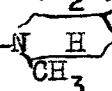

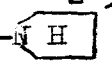




La combinación es difícilmente soluble en éter de petróleo,  
 235 pero fácilmente en agua, etanol, acetona, éter, benzol y clo-  
 roformo. Su picrato funde a 125-126°.

A continuación se señalan en forma de cuadro algunas com-  
 binaciones de la fórmula general



Estas combiaaciones pueden obtenerse por alguno de los métodos  
 descritos adecuados para su objeto. (Z = oxígeno) :



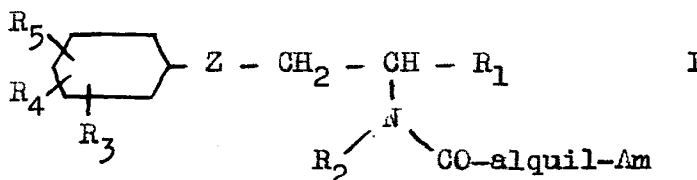
	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ALQUILIO	Am	Kp mm <sup>o</sup>
245	-H	-H	-H	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,03 138-139 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 155-156 <sup>o</sup>
	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 127-129 <sup>o</sup>
	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub>		0,02 146-147 <sup>o</sup>
	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,06 142-143 <sup>o</sup>
250	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,01 135-136 <sup>o</sup>
	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,01 150-151 <sup>o</sup>
	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>		0,01 154-155 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 142-143 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 152-153 <sup>o</sup>
255	2-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>		0,02 155-156 <sup>o</sup>
	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 155-156 <sup>o</sup>
	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 155-156 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 144-147 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 151 <sup>o</sup>
260	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>		0,02 165-166 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>		0,01 166 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>		0,01 156 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,01 160-161 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,03 158-159 <sup>o</sup>
265	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>		0,01 179-180 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,03 156-157 <sup>o</sup>
	2-CH <sub>3</sub> <sup>o</sup>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,02 147-158 <sup>o</sup>
	4-CH <sub>3</sub> <sup>o</sup>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,015 158-159 <sup>o</sup>
	4-Cl	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,01 166-168 <sup>o</sup>



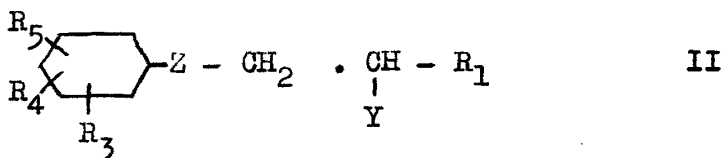
===== N O T A =====

270 Se reivindica como nuevo y de propia invención :

1.) - Procedimiento para la obtención de nuevas amidas ácidas alifáticas de la fórmula general :



en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan átomos de hidrógeno, radicales  
 275 alquílicos o aralquílicos, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> átomos de hidrógeno,  
 átomos de halógeno, grupos alcoxi, oxi o alquilo, grupos amino  
 o acilamino, "Am" un grupo cicloalquilenamino - que puede con-  
 tener otros heteroátomos, por ejemplo un átomo de oxígeno, un  
 átomo de azufre o un grupo NH o N-alquilo, - y Z representa  
 280 un átomo de oxígeno o de azufre, caracterizado porque una com-  
 binación de la fórmula



se hace reaccionar con una combinación de la fórmula



285 en las cuales dos fórmulas Y y Z representan radicales fácil-  
 mente desprendibles, con excepción de un grupo N-R<sub>2</sub> contenido  
 en uno de ellos, X puede corresponder al grupo básico "Am" o  
 ser un radical que fácilmente puede convertirse en el grupo  
 básico "Am" ; y porque, dado el caso, en el producto de reac-  
 290 ción el radical X se convierte en el grupo básico "Am" .

