

229 176

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE LOS ACI-  
DOS EUGENOL- E ISOEUGENOLGLICOLICO", a favor de J. R. GEIGY  
A. G., de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

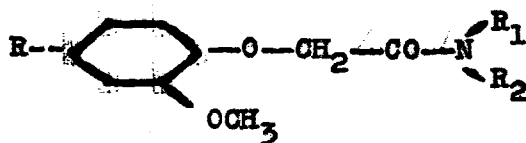
La presente invención se refiere a nuevos derivados  
del ácido eugenolglicólico y del ácido isoeugenolglicólico  
[ácido alfa-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-acético, o bien, ácido  
alfa-(2-metoxi-4-propenil-fenoxi)-acético] con valiosas pro-  
piedades terapéuticas, y a su preparación.

5.

Las amidas de los ácidos eugenol- e isoeugenol-glicó-  
lico substituídas en el grupo amídico por radicales de hidro-  
carburo, hasta el presente no han llegado a ser conocidas.  
Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente que los compues-  
tos de esta naturaleza de fórmula general

10.

13



229176

en la cual significan

R el radical alil- o propen-(1)-ilo,

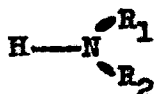
R<sub>1</sub> un radical alkilo, alquenilo, cicloalkilo, o fenilo o bencilo, eventualmente substituído por halógeno, grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular,

R<sub>2</sub> hidrógeno, o un radical alkilo o alquenilo, a cuyo efecto los radicales alkilo

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> también pueden estar enlazados directamente entre sí, o por un átomo de oxígeno,

presentan propiedades terapéuticamente valiosas, particularmente eficacia hipnótica, sedativa, anticonvulsiva y anestésica.

Se puede preparar los compuestos antes definidos, haciendo reaccionar ácido eugenol- o isoeugenol-glicólico, o un derivado funcional, apto para reaccionar, de estos ácidos, con una amina primaria o secundaria de fórmula general

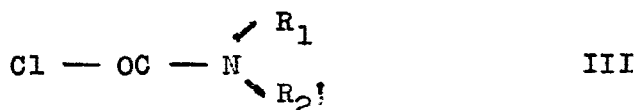


Los derivados funcionales apropiados, aptos para reaccionar, del ácido eugenolglicólico y ácido isoeugenol-glicólico son, por ejemplo, los halogenuros y anhídridos mixtos de los mismos con ácidos carboxílicos orgánicos inferiores, particularmente, ácido acético, así como los ésteres de los mismos, particularmente los ésteres alquílicos inferiores y los ésteres fenílicos. Las transposiciones son

229 176 <sup>13</sup>

- llevadas a cabo, convenientemente, en disolventes o dilu-  
 tes. Como disolventes para las transposiciones con halogenuros  
 y anhídridos de ácidos, entran en consideración, por una par-  
 te, disolventes orgánicos inertes, como éter o hidrocarburos  
 5. bencénicos y, por la otra agua, para las transposiciones con és-  
 teres de ácidos, también alcoholes. Como medios que fijan áci-  
 dos se puede emplear en las reacciones con halogenuros de aci-  
 dos, o anhídridos mixtos, en disolventes orgánicos, un exceso  
 de la amina a transponer, o bien una base terciaria orgánica,  
 10. como piridina, o dimetilanilina, en agua, además asimismo mate-  
 rias inorgánicas, como carbonatos sódico o potásico.

- Una modificación del procedimiento de preparación  
 anteriormente definido, que resulta apropiada para la prepa-  
 ración de amidas N,N-disubstituídas, consiste en hacer reac-  
 15. cionar en caliente un cloruro de carbaminilo de fórmula ge-  
 neral



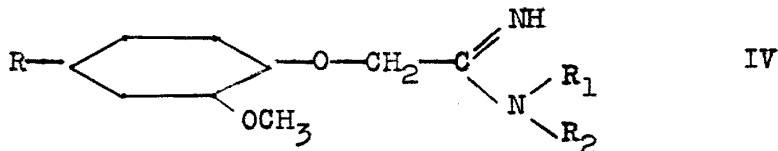
en la cual

- R<sub>1</sub> tiene la significación antes indicada, y  
 R<sub>2</sub> el significado antes indicado para R<sub>2</sub>, con excep-  
 20. ción de hidrógeno,  
 con una sal del ácido eugenol- o isougenol-glicólico, par-  
 ticularmente una sal alcalina. Bajo desarrollo de dióxido  
 de carbono y segregación de cloruros respectivos, por ejem-  
 plo cloruros de metal alcalino, se forman las deseadas ami-  
 25. das N,N-disubstituídas.

Otra posibilidad de preparación para las nuevas ami-

229176<sup>13 JU</sup>

das correspondientes a la definición, constituye la hidrólisis parcial de amidinas de fórmula general



Las amidinas de su parte son obtenibles de modo en sí conocido, partiendo de nitrilo de ácido eugenol-glicólico y nitrilo de ácido isoeugenol-glicólico, por ejemplo por transformación de los mismos en hidroccloruros de iminoéter y transposición de los últimos con aminas de fórmula general II.

5. Entran en consideración como materias de partida de fórmula general II, por ejemplo, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, butilo sec.-amina, n-amilamina, isoamilamina, n-hexilamina, elilamina, metalilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, cicloheptilamina, anilina, o-toluidina, m-toluidina, p-toluidina, benzilamina, beta-fenil-etilamina, dimetilamina, metil-etilamina,
10. dietilamina, metil-n-propilamina, metil-isopropilamina, di-n-propilamina, metil-n-butilamina, metil-isobutilamina, di-n-butilamina, diisobutilamina, metil-alilamina, etil-alilamina, dialilamina, metil-metalilamina, dimetalilamina, N-metil-ciclohexilamina, n-metil-bencilamina, dibencilamina, pirrolidina,
15. piperidina, 2-metil-piperidina, morfolina y N-alkil- o N-alquenil-arilaminas, como N-metil-, N-etil-, N-n-propil-, N-isopropil-, N-n-butil-, N-isobutil-, N-butilo sec.-, N-n-amil-, N-isoamil-, N-n-hexil-, N-alil-, N-crotil- y N-metalil-anilina, -o-toluidina, -m-toluidina, -p-toluidina, -3,4-
20. -dimetil-anilina, -2,4-dimetil-anilina, -2,5-dimetil-anilina, -2,6-dimetil-anilina, -mesidina, -4-etil-anilina, -4-butilo terc.-anilina, -2-cloro-anilina, -3-cloro-anilina, -4-cloro
- 25.

229176<sup>13</sup>



-anilina, -2,5-dicloro-anilina, -4-bromo-anilina, -o-anisidina, -m-anisidina-p-anisidina, y -p-fenetidina; y como materias de partida de fórmula general III, los cloruros de carbaminilo que se derivan de las aminas secundarias antes citadas.

5. Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En los mismos, las partes significan partes en peso que se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

10.

EJEMPLO 1.

Se adiciona paulatinamente 180 partes (= 107 partes en volumen) de cloruro de tionilo recién destilado a 220 partes de ácido eugenol-glicólico anhidro [ácido alfa-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-acético] en 1000 partes en volumen de benceno anhidro (el ácido que contiene agua de cristalización puede ser previamente deshidratado, por ejemplo por destilación de unas cien partes de benceno), de modo que la temperatura no rebase 40-50°, enfriando al efecto en caso de necesidad. Seguidamente se hierve durante aproximadamente 30-40 minutos al reflujo, hasta que ya no se desprenda nada de ácido clorhídrico. Seguidamente se evapora al vacío el benceno y el cloruro de tionilo en exceso. El residuo, un aceite amarillo oscuro, es el cloruro del ácido eugenolglicólico, que puede ser transpuesto ulteriormente sin terminar su elaboración.

15.

20.

25.

Se disuelve 240 partes del cloruro de ácido antes obtenido, en 500 partes en volumen de éter, adicionando paulatinamente, bajo agitación y enfriamiento, 180 partes (= 260 partes en volumen) de dietilamina anhidra. La reacción es violenta y el hidrocloreto de dietilamina precipita inmedia-

30.

229176<sup>3</sup>



5. tamente. Después de terminada la adición, se calienta durante 15 minutos a 40 - 50°, seguidamente se filtra por aspiración, de hidrocloruro de dietilamina segregado, lavando éste dos veces con 50 partes en volumen de éter cada vez. La solución etérea de la dietilamida es lavada con 100 partes en volumen de una solución de carbonato sódico al 10% y, seguidamente, a neutralidad con agua. Entonces, la solución es secada con cloruro cálcico y filtrada. El éter es evaporado, quedando remanentes aproximadamente 200 partes de la dietilamida bruta que es destilada al vacío. Bajo presión de 2 - 3 mm pasan entre 188-195° aproximadamente 180 partes de dietilamida de ácido eugenolgligólico que es un aceite amarillo claro e insoluble en el agua, si bien resulta soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos.

10.

15.

EJEMPLO 2.

Se introduce a gotas 24 partes de cloruro de ácido eugenolgligólico bajo agitación y enfriamiento por debajo de 0°, en una solución de 40 partes en volumen de solución de metilamina acuosa al 40%, y 40 partes en volumen de agua, agitando seguidamente la papilla cristalina que se ha formado aun durante unas horas a temperatura ambiente. Se filtra por aspiración, se lava en el filtro posteriormente con agua y se seca al vacío. Al recrystalizar de éter de petróleo (punto de ebullición aproximadamente 60-80°) se obtiene la metilamida del ácido eugenolgligólico del punto de fusión de 53 a 54°.

20.

25.

De modo enteramente análogo se obtiene, con empleo de 30 partes de solución de etilamina al 75%, la etilamida de ácido eugenolgligólico de punto de fusión 59-60°.



13

229176

EJEMPLO 3.

5. Se introduce a gotas, bajo agitación y enfriamiento, en una solución de 24 partes de cloruro de ácido eugenol-glicólico en 100 partes en volumen de éter absoluto, mediante una mezcla frigorífica, 13 partes de n-propilamina. Una vez terminada la adición de la amina, la mezcla reaccional es hervida al reflujo durante aproximadamente hora y media, seguidamente se enfría y se mezcla con 100 partes de agua. Se separa la solución etérea, se la lava con solución de carbonato sódico diluida y agua, se la seca y se destila el disolvente. En la cristalización del residuo en éter de petróleo se obtiene la n-propilamida de ácido eugenolglicólico de punto de fusión 44 - 45°.

15. Si en lugar de la n-propilamina se utiliza la misma cantidad de isopropilamina o alilamina, entonces se obtiene de modo análogo la isopropilamida del ácido eugenolglicólico de punto de fusión 44 - 45°, o bien la alilamida del ácido eugenolglicólico, de punto de fusión 54 - 55°.

20. Partiendo de 15 partes de n-butilamina se obtiene al evaporar el éter, según el método operatorio anterior, un producto bruto, del cual la n-butilamida del ácido eugenol-glicólico pasa a 143 - 145° y 0.003 mm de presión, en el matraz de Hickmann, solidificándose seguidamente en una masa cristalina que funde a aproximadamente 40°.

25. Según el método operatorio indicado en el ejemplo anterior, pueden ser preparadas, además, con empleo de 19 partes de anilina, la anilida del ácido eugenolglicólico de punto de fusión 55-56°, de 20 partes de ciclohexilamina, la ciclohexilamida del ácido eugenolglicólico, de punto de fusión 55-56°, de 23 partes de ciclohexilmetil-amina la ciclo-

30.



229 176<sup>13</sup>

5. hexilmetil-amida del ácido eugenolglucónico, de punto de fusión 67 - 68°, de 23 partes de N-metil-ciclohexilamina, la N-metil-ciclohexilamida del ácido eugenolglucónico, de punto de ebullición 0,01 169-172°, de 22 partes de bencilamina, la bencilamida del ácido eugenolglucónico, de punto de fusión 51 - 52°, de 17 partes de piperidina, la piperidida del ácido eugenolglucónico, un aceite viscoso de punto de ebullición 162 - 164° bajo 0,01 mm de presión, con empleo de 18 partes de morfolina la morfolina del ácido eugenolglucónico, de punto de ebullición 139 - 141° bajo 0,005 mm de presión, que después de la destilación se solidifica en una masa cristalina de punto de fusión 62 - 64° y, partiendo de 15 partes de pirrolidina la pirrolidida del ácido eugenolglucónico, como aceite de punto de ebullición 129 - 131° bajo 0,01 mm de presión.

10. E J E M P L O 4.

15. Se diluye 50 partes de una solución acuosa de dimetilamina al 40% con 100 partes de agua y se adiciona a gotas bajo enérgica agitación y enfriamiento a bajo 0°, 24 partes de cloruro del ácido eugenolglucónico. Seguidamente se continúa agitando aún durante unas horas a temperatura ambiente, se diluye con el mismo volumen de agua y se extrae con éter. La solución etérea es lavada con agua, solución acuosa de sosa cáustica, , y otra vez con agua, secada sobre sulfato sódico, y el éter es evaporado. En la destilación en el matraz de Hickmann se obtiene la dimetilamida del ácido eugenolglucónico como aceite espeso de punto de ebullición 133 - 135° bajo 0,001 mm de presión.

20. Si en vez de la solución de dimetilamina acuosa se utiliza una solución de 30 partes de dietilamina en 100 par-

25. 30.

229176<sup>13</sup>



tes de agua, se obtiene, con método operatorio por lo demás idéntico, la dietilamida del ácido eugenolglucónico, ya descrita en el ejemplo 1.

EJEMPLO 5.

5. En una solución de 4,5 partes de dimetilamina en 20 partes de agua se incorpora bajo enfriamiento y enérgica agitación, al mismo tiempo de dos embudos cuentagotas, 24 partes de cloruro del ácido eugenolglucónico por una parte, y una solución lo más concentrada posible de 9 partes de bicarbonato sódico por la otra, de tal modo que la adición de ambos reactivos quede terminada simultáneamente. Seguidamente se continúa agitando durante un breve tiempo aún, luego se mezcla con éter, se separa la solución etérea, se la lava con agua y solución de sosa diluída. Después del secado de la solución sobre sulfato sódico y destilación del éter se somete el residuo oleaginoso a la destilación al alto vacío y se obtiene la dimetilamida del ácido eugenolglucónico, descrita ya en el ejemplo precedente.

EJEMPLO 6.

20. A una solución de 24 partes de cloruro de ácido iso-eugenolglucónico en 100 partes en volumen de éter absoluto se adiciona a gotas, bajo agitación y enfriamiento mediante una mezcla frigorífica, 15 partes de dietilamina, y se hierve seguidamente aún durante media hora al reflujo. Después del enfriamiento se mezcla con agua, se separa la capa etérea, se lava la misma con agua y solución de carbonato sódico diluída, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el éter. La dietilamida del ácido iso-eugenolglucónico bruta remanente es destilada al alto vacío en un matraz de Hickmann; punto de ebullición 0,005 unos 140°.

229 176<sup>3</sup>



Si se utiliza, con modo operatorio por lo demás idéntico, 24 partes de cloruro de ácido eugenolglucónico y 21 parte de di-n-propilamina, se obtiene la di-n-propilamida del ácido eugenolglucónico como aceite espeso, de punto de ebullición 142-145° bajo 0,005 mm de presión, y con transposición análoga de 24 partes de cloruro de ácido eugenolglucónico con 26 partes de di-n-butilamina, o con 15 partes de metil-isopropil-amina la di-n-butilamida del ácido eugenolglucónico, de punto de ebullición 0,001 128-131°, o bien la N-metil-isopropilamida del ácido eugenolglucónico, de punto de ebullición 0,001 143-145°.

En lugar del éter se puede utilizar en las transposiciones anteriores también la misma cantidad de benceno absoluto.

EJEMPLO 7.

A 25 partes de etiléster eugenolglucónico en 200 partes de etanol se adiciona aproximadamente 15 partes de etilamina y se calienta en vaso cerrado durante unas horas a 40 - 50°. Seguidamente se destila el disolvente y se deja cristalizar la etilamida de ácido eugenolglucónico bruto, por ejemplo de éter de petróleo.

EJEMPLO 8.

En una solución de 24 partes de cloruro del ácido eugenolglucónico en 150 partes en volumen de éter absoluto se incorpora a gotas, bajo agitación y enfriamiento mediante una solución frigorífica, una solución de 30 partes de N-n-butyl-anilina en 50 partes en volumen de éter absoluto. Una vez terminada la adición de la amina se hierve la mezcla reaccional durante más o menos media hora al reflujo, entonces se enfría y se mezcla con 100 partes de agua. Se separa



229176

la solución etérea, se lava la misma con ácido clorhídrico diluido, solución de carbonato sódico diluida, y agua, y se la seca sobre sulfato sódico, y se destila el disolvente. Con la destilación del residuo es obtenida la N-n-butil-anilida del ácido eugenolglucólico; punto de ebullición 0,0003 144-147°.

5.

De la misma manera como se describe en el ejemplo anterior se obtiene, asimismo:

		<u>Punto de ebullición</u>	
10.	N-metil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,008	175-178°
	N-etil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,002	139-142°
	N-n-propil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,006	177-178°
	N-n-amil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,0005	125-130°
	N-n-hexil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,0008	145-150°
15.	N-alil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,0005	170-175°
	N-metil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,0007	165-170°
	N-etil-o-toluidida del ácido eugenolglucólico	0,001	165-167°
	N-etil-p-toluidida del ácido eugenolglucólico	0,001	173-176°
	N-n-propil-p-toluidida del ácido eugenolglucólico	0,0007	167-172°
20.	N-etil-3',4'-dimetil-anilida del ácido eugenolglucólico	0,001	175-180°
	N-metil-p-cloroanilida del ácido eugenolglucólico	0,0005	168-173°

		<u>Punto de fusión</u>	
	N-etil-p-cloro-anilida del ácido eugenolglucólico		48-49°
	N-n-propil-p-cloro-anilida del ácido eugenolglucólico		81-82°
	N-n-butil-p-cloro-anilida del ácido eugenolglucólico		74-75°
25.	N-etil-3',4'-dicloro-anilida del ácido eugenolglucólico		70-71°

229176<sup>13</sup>



Punto de ebullición

N-etil-p-bromo-anilida del ácido eugenol- glicólico	0,0005	175-178°
N-etil-p-anisidida del ácido eugenolgli- cólico	0,0005	157-163°
N-etil-anilida del ácido isoeugenolgli- cólico	0,0003	148-153°
N-n-butilanilida del ácido isoeugenolgli- cólico	0,001	150-152°

5.

La invención, en su esencialidad, puede ser desarro-  
llada en otras variantes que difieran en detalle de la indica-  
da a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la  
Protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los me-  
dios, tiempos y temperaturas más convenientes, por quedar to-  
do ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicacio-  
nes.

10.

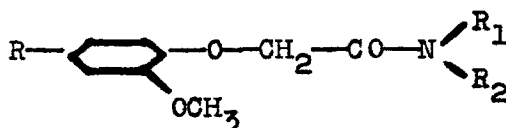


N O T A

229176

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

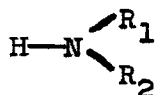
5. 1. Procedimiento para la preparación de amidas de los ácidos eugenol- e isoeugenolglucónico, caracterizado por que se prepara compuestos de fórmula general



en la cual significan

- R el radical alilo, o propen-(1)-ilo,  
R<sub>1</sub> un radical alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, o un radical fenilo o bencilo, eventualmente substituído por halógeno, o por grupos alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, y  
10. R<sub>2</sub> hidrógeno, o un radical alquilo o alquenoilo, a cuyo efecto los radicales alquilo  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> también pueden estar enlazados directamente entre sí  
15. o por un átomo de oxígeno,

haciendo reaccionar ácido eugenol- o isoeugenol-glucónico, o un derivado funcional, apto para reaccionar, de estos ácidos con una amina primaria o secundaria de fórmula general

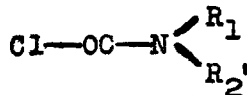


2. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

13 J



terizado porque se hace reaccionar un cloruro de carbamínulo de fórmula general

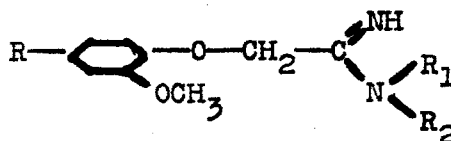


229176

en la cual

5.  $\text{R}_1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y  $\text{R}_2'$  presenta la significación indicada en la reivindicación 1 para  $\text{R}_2$ , con excepción de hidrógeno, en caliente, con una sal de ácido eugenol- o isoeugenol-glicólico.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza parcialmente una amidina de fórmula general



en la que R,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  presentan la significación indicada en la reivindicación 1.

15. 4. Procedimiento para la preparación de amidas de los ácidos eugenol- e isoeugenolglicólico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Junio de 1956.

J. R. GEIGY A.G.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr:jpt  
mp.