

245.676



2 456 76

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

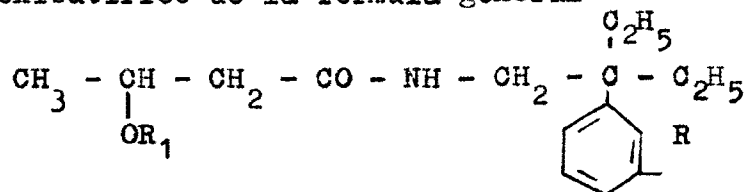
a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Bruning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M).- Hoechst (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE AMIDA DE ACIDO β -OXIBUTIRICO".

Memoria descriptiva

En solicitudes propias anteriores, se propuso ya obtener amidas de ácidos β -oxi-carboxílicos de efecto narcótico y respectivamente analgésico.

Ahora bien, se ha comprobado que los derivados de amida del ácido β -oxibutírico de la fórmula general



-donde R significa metoxi o etoxi y R₁ representa el resto de un ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, capaz de la forma-

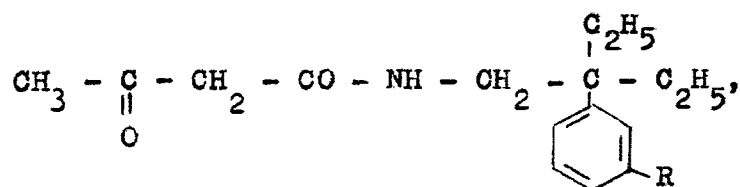
5
10



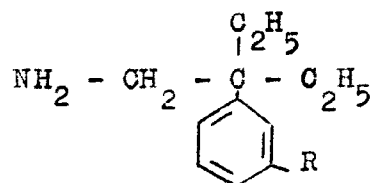
2 456 76

15 ción de anhídridos interiores, pudiendo el grupo carboxi no esterificado estar presente también en la forma de una sal de una base inorgánica u orgánica - representan medicamentos valiosos y se distinguen especialmente por sus propiedades narcóticas acompañadas de una toxicidad mínima.

20 Constituye el objeto de la presente invención la obtención de tales derivados de la amida del ácido β -oxibutírico por métodos que se utilizan en general para la obtención de tales amidas sustituidas de ácidos carboxílicos. Menciónense especialmente las siguientes posibilidades de procedimiento. Se pueden reducir amidas de ácido acetacético de la fórmula



25 donde R tiene el significado indicado, e introducir en el grupo β -hidroxi de los compuestos obtenidos, por los métodos corrientes de acilación, un resto de ácido dicarboxílico eventualmente sustituido que corresponde al significado indicado para R_1 ; las amidas de ácido acetacético empleadas como materias iniciales son ventajosamente
30 obtenidas por transformación con dicetena de aminas de la fórmula



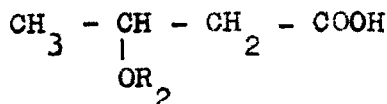
35 donde R tiene el significado indicado; la reducción de las amidas de ácido acetacético obtenidas en los derivados deseados de amida del ácido 3-oxibutírico puede realizarse también sin aislamiento



22376

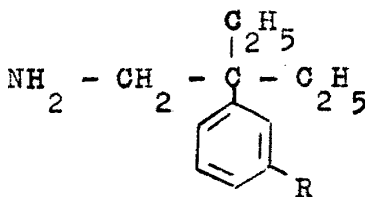
de estos amidas del ácido acetacético. También pueden hacerse reaccionar ácidos butíricos de la fórmula

40



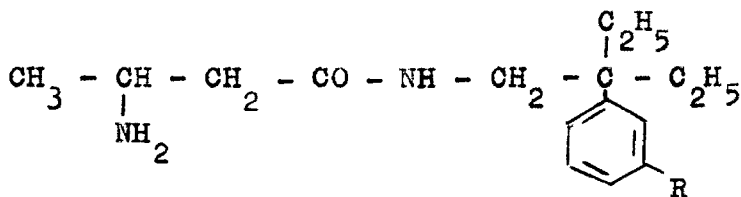
y respectivamente sus derivados capaces de reacción, con aminas de la fórmula

45



donde es OR_1 un grupo hidroxilo eventualmente protegido y R tiene el significado indicado, y sustituyendo el resto R_2 en el grupo β -hidroxilo por los métodos corrientes de acilación con un resto dicarboxílico eventualmente sustituido que corresponde al significado indicado para R_1 , pudiéndose disociar previamente por hidrólisis ácida o alcalina el resto R_2 si éste representa un resto acilo de un ácido carboxílico monobásico. Además, los derivados deseados de amida del ácido β -oxibutírico pueden ser obtenidos por los métodos corrientes de acilación tratando las amidas de ácido β -aminobutírico de la fórmula

55



60

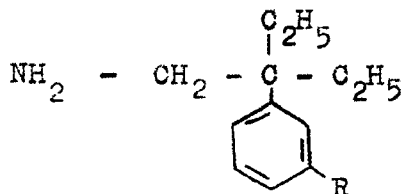
con la cantidad calculada de ácido nitroso e introduciendo un resto eventualmente sustituido de ácido dicarboxílico, que corresponde



245070

al significado indicado para R₁, en el grupo β-hidroxi de los compuestos obtenidos. También se puede hacer reaccionar β-butirolactona con aminas de la fórmula

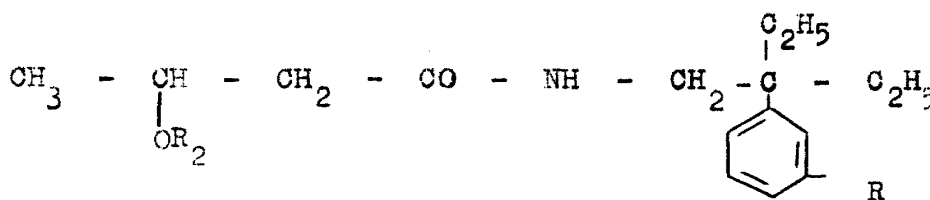
65



e introducir en el grupo β-hidroxi de los compuestos obtenidos, por los métodos corrientes de acilación, un resto de ácido dicarboxílico eventualmente sustituido que corresponde al significado indicado para R₁. Por fin, pueden también obtenerse los derivados deseados de amida del ácido β-oxibutírico metilando o etilando en derivados de amida del ácido β-oxibutírico de la fórmula

70

75



donde R y OR₂ significan un grupo hidroxilo eventualmente protegido, el grupo hidroxilo fenólico, eventualmente sin aislamiento y sustituyendo el resto R₂ en el grupo β-hidroxi, por los métodos corrientes de acilación, con un resto de ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, que corresponde al significado indicado para R₁.

80

85

Para la obtención de los productos del procedimiento se emplea con particular ventaja la reducción de correspondientes amidas de ácido acetacético. Como materias iniciales son de considerar la [2-(m-metoxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida del ácido acetacético y la [2-(m-etoxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido acetacético.



245676

tico y la β -[2-(m-etoxi-fenil)-2-etil-butyl-(1)]-amida de ácido acetacético.

90 La obtención de estas amidas de ácido acetacético utilizables como materias iniciales se verifica por ejemplo por adición de dicetena a las correspondientes aminas en disolventes orgánicos.

95 Las alquilamidas de ácido acetacético pueden de manera conocida ser reducidas en las alquilamidas de ácido β -oxi-butírico. La reducción del grupo ceto puede por ejemplo realizarse catalíticamente mediante metales del 8º grupo del Sistema Periódico, preferiblemente con catalizadores de níquel, en presencia de los disolventes corrientes para ello, por ejemplo alcoholes acuosos, alcohol
100 les o agua. También pueden emplearse metales nobles o catalizadores Raney. También puede reducirse con hidrógeno nascente, por ejemplo con amalgama de aluminio y alcohol, amalgama de sodio o hidruro de boro sódico. La reducción puede realizarse también electrolíticamente.

105 La transformación de ácido β -oxibutírico - cuyo grupo hidroxilo puede también estar protegido, por ejemplo, por restos acilo - y respectivamente de sus derivados funcionales con amina de la fórmula indicada se verifica por métodos en sí conocidos. Como ácidos β -aciloxibutíricos son de considerar especialmente: el ácido β -acetoxibutírico, ácido β -propionoxibutírico y β -butiroxibutírico.
110 Según el procedimiento de la invención se emplean con ventaja particular, como derivados capaces de reacción, los ésteres alifáticos de bajo peso molecular o los ésteres fenólicos de estos ácidos. La reacción se verifica de manera corriente con un prolongado calentamiento de ambos componentes, eventualmente en un recipiente de
115 presión. Como aminas pueden considerarse: la m-metoxi- y respectivamente la m-etoxi-fenil-2-etil-butyl-(1)-amina.



245676

120 Un procedimiento que es también ventajoso, y que parte de derivados funcionales de los ácidos β -oxicarboxílicos, consiste en hacerse reaccionar con las aminas mencionadas halogenuros de ácido β -oxibutírico, y preferiblemente correspondientes cloruros o bromuros del ácido β -oxibutírico, cuyo grupo hidroxilo está convenientemente sustituido por un resto acilo.

125 La reacción es realizada convenientemente en disolventes indiferentes, por ejemplo éter, benzol, toluol, cloruro de metileno o cloroformo, en presencia de un medio que disocie hidrácido de halógeno, y se consigue en general ya en frío. Es particularmente ventajoso emplear como medio disociador de hidrácido de halógeno un segundo mol de la amina necesaria para la reacción, 130 pudiéndose filtrar por aspiración directamente el hidrohalegenuro de la amina que se ha separado por precipitación o pudiéndose eliminar el mismo por agitación con agua. El resto acilo introducido previamente para la protección del grupo β -hidroxilo del halogenuro ácido puede ser disociado luego de manera corriente, 135 por ejemplo por saponificación con álcalis o ácidos diluidos.

Además, pueden obtenerse amidas de ácido β -oxibutírico de las amidas de ácido β -aminobutírico obtenibles por los métodos corrientes. Estas amidas de ácido β -aminobutírico con los deseados sustituyentes en el átomo de nitrógeno de la amida reciben - 140 por ejemplo en presencia de un ácido mineral diluido, preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, con remoción y eventual^umente enfriamiento - la adición a gotas de la cantidad equimolar de una solución acuosa concentrada de un nitrito alcalino, preferiblemente nitrito de sodio. El desarrollo de nitrógeno que indica la transformación del grupo amino en el grupo hidroxilo empieza 145 en general con el calentamiento a temperatura ambiente. Se remueve



2 45676

150 la mezcla de reacción a temperatura ambiente, eventualmente a temperatura moderadamente elevada (por ejemplo en baño de vapor), durante algún tiempo más, hasta que concluye el desarrollo de gas y termina por tanto la transformación del grupo amino en el grupo hidróxi.

155 Como compuesto inicial es también adecuada la β -butirolactona que puede ser obtenida por procedimientos conocidos, por ejemplo por hidrogenación catalítica de dicetena. Por transformación con las aminas mencionadas se forman directamente las amidas mencionadas de ácido β -oxibutírico. Esta transformación se verifica por la acción de ambos componentes en ausencia o presencia de disolventes, por ejemplo agua o disolventes orgánicos, como alcoholes, benzol, toluol o éter. En la mayoría de los casos, la reacción se verifica espontáneamente y los productos del procedimiento pueden ser separados de la mezcla de reacción por destilación fraccionada o por cristalización.

160

165 Para la obtención de los compuestos deseados de la fórmula indicada, donde R_1 significa el resto de un ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, pueden esterificarse unilateralmente las amidas de ácido butírico obtenibles según las posibilidades de transformación ya descritas, con grupo β -hidroxi libre, con ácidos dicarboxílicos eventualmente sustituidos capaces de la formación de anhídridos interiores. Como tales ácidos dicarboxílicos, cuyos dos grupos carboxílicos están preferiblemente unidos por 1 - 4 átomos de carbono, son por ejemplo de considerar: el ácido succínico, ácido metilsuccínico, ácido dimetilsuccínico, ácido glutárico, ácido metilglutárico, ácido dimetilglutárico, ácido adipínico, ácidos aciloxisuccínicos, ácidos aciloxitartáricos, así como los derivados acílicos de ácidos aminodicarboxílicos.

175



También son adecuados ácidos dicarboxílicos sin saturar, como el ácido maleico. Además de ácidos dicarboxílicos alifáticos de cadena abierta son también adecuados ácidos dicarboxílicos cicloalifáticos, aromáticos y respectivamente aromáticos parcialmente hidrogenados, todos estos ácidos pudiendo también contener sustituyentes. Como tales son por ejemplo de considerar: el ácido hexahidroftálico, ácido tetrahidroftálico y ácido ftálico, así como por ejemplo ácidos cloroftálicos. Para la esterificación se emplean ventajosamente cantidades molares de los anhídridos de los mencionados ácidos dicarboxílicos, que se hacen actuar, eventualmente en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo piridina, sobre las amidas de ácido β -oxibutírico, pudiendo ser ventajoso el calentamiento. Es ventajoso, para el empleo práctico de los productos del procedimiento, neutralizar de manera corriente el otro grupo carboxi libre. Las sales así obtenidas, especialmente las sales alcalinas, poseen una solubilidad en agua considerablemente aumentada.

También es posible realizar la esterificación unilateral con un ácido dicarboxílico por transesterificación de α -(*m*-alcoxifenil)- β -2-etil-butil-(1)-amidas de ácidos β -aciloxibutíricos. Se trabaja entonces en condiciones corrientes de transesterificación.

Los productos del procedimiento constituyen valiosos medicamentos y, además de una toxicidad mínima, revelan favorables propiedades terapéuticas. Según la dosis administrada, son adecuados como excelentes sedantes, hipnóticos y narcóticos.

Para comprobar la eficacia narcótica, se inyectó por vía intravenosa la sal sódica de la α -(*m*-metoxi-fenil)- β -2-etil-butil-(1)-amida del ácido β -succinoxi-butírico en forma de solución acuosa al 1% en una dosis de 75 mg/kg. Los ratones tratados fueron así nar



205 cotizados y se quedaron tranquilos apoyados sobre el lomo. La administración de la dosis anteriormente mencionada provocó una narcosis que duró unos 15 minutos. Cuando se inyectaron unos 150 mg/kg, la narcosis duró unos 30 minutos. Cuando como animales de ensayo se emplearon ratas, la inyección intravenosa de 75 mg/kg del compuesto mencionado provocó también una narcosis de unos 15 minutos, durante
210 la cual los animales se dejaban volver sobre el lomo y se quedaban en esta posición. 150 mg/kg actuaron más tiempo también con las ratas, siendo de unos 30 minutos la duración de la narcosis. También en el perro la inyección intravenosa de una solución acuosa al 10% de 40 mg/kg condujo a una profunda y tranquila narcosis que empezó
215 5 minutos después de la inyección. Los reflejos de posición habían desaparecido, mientras que podía provocarse el reflejo corneal. Se conservaba la posición sobre el lomo. La mayor intensidad de la narcosis duró unos 30 minutos. Una hora después de la inyección, los perros correteaban otra vez. De particular importancia es el adormecimiento y despertar exentos de excitación de los
220 perros.

Una ventaja especial para el empleo como medicamentos está constituida por la toxicidad relativamente mínima de los productos del procedimiento. La toxicidad del compuesto mencionado es, tanto
225 en el ratón como en la rata, para administración intravenosa, de 250 mg/kg. Una ventaja de los productos del procedimiento que tiene gran importancia para su empleo práctico está constituida por su gran solubilidad en agua. Mientras que la γ -[2-(m-metoxi-fenil)-2-
230 etil-butil-(1)]-amida del ácido β -oxibutírico es prácticamente insoluble en agua y, por tanto, tiene que ser disuelta en glicol de propileno para fines de inyección, los productos del presente procedimiento pueden ser aplicados en forma de soluciones acuosas; con ello queda suprimida la desfavorable influencia sobre circulación debida al disolvente.



235 Los productos del procedimiento ofrecen sobre la α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amida del ácido β -oxibutírico, y por ejemplo también sobre los barbitúricos, la ventaja de que el efecto narcótico se produce no ya repentinamente, como con éstos, sino poco a poco.

240 Ejemplo 1.

a) α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amida del ácido β -oxibutírico.

245 A 40 g de 2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amina se añaden en 80 cm³ de benzol, a 35-40°, a gotas, 17,5 g de dicetena. Después de remover durante $\frac{1}{2}$ horas a 70° se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve en 130 cm³ de metanol la α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amida del acetacético aceitosa que ha quedado (58 g) y, después de adicionarse con 60 cm³ de agua, se mezcla por porciones con 2,3 g de hidruro de boro sódico. Una vez concluida la reacción se separa por destilación el metanol a presión reducida y se absorbe en éter el residuo. Después de lavar con agua, 250 secar y separar por destilación el disolvente, se obtienen en forma de denso aceite amarillo 54 g de α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amida de ácido β -oxibutírico.

255 Análisis: hall.: C 69,8 H 9,5 N 4,7
calc.: C 69,6 H 9,22 N 4,78

b₁) α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amida del ácido β -succinoxibutírico.

260 Se calientan con 80 g de anhídrido de ácido succínico en 80 cm³ de piridina, durante 90 minutos, en baño de vapor, 160 g de α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amida de ácido β -oxibutírico. Después de separar por destilación la piridina se mezcla el residuo con agua y éter. Se lava la capa de éter con ácido clorhídrico



245076

265 diluido y agua y se extrae luego con solución diluida de carbonato
sódico. La solución acuosa alcalina es acidificada después de fil-
trar con carbón y extraída con éter. Después de secar y destilar
el éter, se adiciona el residuo (200 g de un aceite incoloro que
puede ser hecho cristalizar con éster acético/éter de petróleo;
270 punto de fusión 86-87°) con agua y se mezcla removiendo, por por-
ciones, con 27,8 g de carbonato sódico anhidro. Después de concen-
trar la solución neutra a presión reducida, se obtienen la sal
sódica de la α -[2-(m-metoxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida del ácido
 β -succinoxibutírico en forma de polvo amorfo blanco, fuertemente
higroscópico.

275 b₂) α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida del ácido β -succino-
xibutírico.

Se calientan durante 4 horas en baño de vapor 50 g de la amida
obtenida según el Ejemplo 1 a) con 25 g de anhídrido de ácido succi-
nico. Después de absorber en benzol se lava con agua. Se extrae con
280 solución diluida de carbonato sódico la capa de benzol, se acidifi-
ca con ácido clorhídrico diluido y se agota con éter la capa alca-
lina acuosa. Se obtienen 59 g de α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-
(1)]- amida de ácido β -succinoxi-butírico en forma de aceite.
Después de adicionar con acetato de etilo y un poco de éter de
285 petróleo, se obtienen 51 g del ácido cristalino de punto de fusión
86-87°. Después de titular con la cantidad calculada de solución
de sosa cáustica diluida, se concentra en el vacío y después de
secar por congelación se obtiene la sal sódica del ácido anterior
en forma de polvo blanco higroscópico.

290 Si, en lugar de la titulación con lejía de sosa diluida, se
realiza la neutralización con hidroxido de magnesio, es decir



33376

se remueven durante tres horas 200 g de α -(m-metoxifenil)-2-
 etil-butil-(1) γ -amida del ácido β -succinoxi-butírico con 21 g
 de hidróxido de magnesio y 700 cm³ de agua, se libera la solución
 295 obtenida en una ligera turbidez filtrando por aspiración a través
 de una capa de clarificación, el valor pH de la solución es de
 7,0 y por concentración, convenientemente mediante secado por con-
 gelación, se obtiene la sal de magnesio de la α -(m-metoxifenil)-2-
 etil-butil-(1) γ -amida del ácido β -succinoxi-butírico en forma de pol-
 300 vo blanco (contenido de magnesio: calculado: 2,97; hallado: 2,85).

Si se agitan juntos 39,2 g de α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-
 (1) γ -amida del ácido β -succinoxi-butírico, 150 cm³ de agua, 0,8 g
 de hidróxido de magnesio y 0 g de ácido acético, hasta que se produ-
 ce solución, se obtiene después de filtración con presión una solu-
 305 ción acuosa clara de valor pH 7,2 de la cual, después de concentra-
 ción, se obtiene el acetato de magnesio de la α -(m-metoxifenil)-2-
 etil-butil-(1) γ -amida del ácido β -succinoxi-butírico (contenido de
 magnesio: calculado: 5,05; hallado: 5,12). En lugar de 0 g (corres-
 pondientes a 1/10 mol) de ácido acético puede emplearse también
 310 1/10 mol de cada uno de los ácidos siguientes: clorhídrico, propión-
 ico, láctico, fólico, benzoico, succínico, salicílico, acetylsali-
 cílico o acético.

Si se remueven en agua dos equivalentes de α -(m-metoxifenil)-
 -2-etil-butil-(1) γ -amida de ácido β -succinoxi-butírico con un equi-
 315 valente de óxido de calcio hasta que se haya producido solución, la
 solución clara obtenida después de filtración reacciona de manera
 neutra y después de concentración, convenientemente mediante secado
 por congelación, se obtiene la sal de calcio de la α -(m-metoxi-
 fenil)-2-etil-butil-(1) γ -amida del ácido β -succinoxi-butírico en
 320 forma de polvo blanco soluble en agua.

b₃) α -(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1) γ -amida del ácido β - α -(metil-
 succin)- α 1 γ -butírico.



2 456 76

325 Se calientan durante 90 minutos en baño de vapor 58,6 g de la amida obtenida según el Ejemplo 1 a) con 22,8 g de anhídrido de ácido metilsuccínico y 40 cm³ de piridina. La preparación se verifica de la manera descrita en el Ejemplo 1 b₁. La α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -metil-succin-oxi-butírico es un aceite incoloro (38 g) que, al ser titulado, consume la cantidad calculada de solución de sosa cáustica.

330 b₄) α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida del ácido β -maleil-oxibutírico.

335 Se calientan durante 3 horas en baño de vapor 25 g de la amida obtenida según el Ejemplo 1 a) con 25 g de anhídrido de ácido maleico. La preparación se verifica como se ha descrito en el Ejemplo 1 b₂. Se obtienen 30,5 g de α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -maleil-oxibutírico en forma de aceite incoloro que, al ser titulados, consumen la cantidad teórica de solución de sosa cáustica.

b₅) α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -[2-carboxibenzoilo]-oxi-butírico.

340 Se calientan durante 3 horas en baño de vapor 40 g de la amida obtenida según el Ejemplo 1 a) con 20,2 g de anhídrido de ácido ftálico y 40 cm³ de piridina. La preparación se verifica como se describe en el Ejemplo 1 b₁). Se obtienen 52 g de α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -(2-carboxi-benzoil)-oxi-butírico que son transformadas en la sal sódica con la cantidad calculada de solución de sosa cáustica.

345 b₆) α -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -[2-carboxi-3-cloro-benzoil]-oxi-butírico.

350 Se transforman de la manera descrita en el Ejemplo b₅ 15 g de la amida obtenida según el Ejemplo 1 a), con 9 g de anhídrido de



2 456 76

ácido 3-cloro-ftálico y 25 cm³ de piridina, en la β -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butyl-(1)]-amida de ácido β -[2-carboxi-3-cloro-benzoil)-oxi]-butírico.

355

b₇) β -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butyl-(1)]-amida de ácido β -[2-carboxi-hexahirobenzoil)-oxi]-butírico.

360

Se transformen, de la manera descrita en el Ejemplo 1 b₁, 58,6 g de la amida obtenida según el Ejemplo 1 a), con 30,8 g de anhídrido de ácido hexahioroftálico y 40 cm³ de piridina en la β -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butyl-(1)]-amida de ácido β -[2-carboxi-hexahirobenzoil)-oxi]-butírico.

b₈) β -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butyl-(1)]-amida del ácido β -glutaroxibutírico.

365

Se transforman de la manera descrita en el Ejemplo 1 b₁, 58,6 g de la amida obtenida según el Ejemplo 1 a) con 22,8 g de anhídrido de ácido glutárico y 30 cm³ de piridina en la β -[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butyl-(1)]-amida de ácido β -glutaroxibutírico.

Ejemplo 2.

370

Se calientan durante 10 horas en baño de aceite de 160°, con retorno, 15 g de etilester de ácido β -oxi butírico y 25 g de 2-(m-metoxi-fenil)-2-etil-butyl-(1)-amina. Las cantidades en exceso de éster y de amina son separadas por destilación en la bomba de aceite a una temperatura de baño de 160°. Como residuo se obtiene, en forma de aceite casi incoloro, la β -[2-(m-metoxi-fenil)-2-etil-butyl-(1)]-amida de ácido β -oxibutírico.

375

En el grupo β -hidroxi se introduce, por uno de los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 b₁ - 1 b₈, el resto de ácido dicarboxílico

Ejemplo 3.

380

Se disuelven en 100 cm³ de ácido clorhídrico diluido y se calientan en baño de vapor 15 g de 2-[2-(m-metoxifenil)-2-etil-butyl-



2400

385

til-(1)7-amida de ácido β -amino-butírico. A la solución se le añade removiendo y calentando una solución acuosa concentrada de 4 g de nitrito sódico. Después de concluir el desarrollo de nitrógeno se agota con éter. El residuo de éter es destilado a presión reducida: P.e. aprox. 0,1 a 180-190°, obteniéndose 2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)7-amida de ácido β -oxibutírico.

La transformación con un anhídrido de ácido dicarboxílico se verifica de la manera descrita en el Ejemplo 1 b₁ - 1 b₈.

Ejemplo 4.

390

Se mezcla con enriquecimiento la solución de 9 g de β -butirolactona en 30 cm³ de éter con la solución de 29,3 g de 2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)-amina en 60 cm³ de éter. Después de dejar reposar durante 12 horas se separan por destilación los reactivos en exceso y se destila el residuo a presión reducida: P.e. aprox. 0,1 a 185-190°, obteniéndose 2-(m-metoxifenil)-2-etil-butil-(1)7-amida de ácido β -oxibutírico.

395

La transformación con un anhídrido de ácido dicarboxílico se verifica como en el Ejemplo 1 b₁ - 1 b₈.

Ejemplo 5.

400

a) 2-(m-oxi-fenil)-2-etil-butil-(1)7-amida de ácido β -oxibutírico.

405

Se suspenden en 100 cm³ de benzol 24,1 g de 2-(m-oxifenil)-2-etil-butil-(1)-amina y se adiciona a la suspensión a 30-40°, a gotas, una solución de 10,5 g de dicetena en 30 cm³ de benzol. Después de un corto calentamiento a 80°, una vez concluida la adición de gotas, se separa por destilación el benzol a presión reducida. Los 35,5 g de 2-(m-oxi-fenil)-2-etil-butil-(1)7-amida de ácido acetacético que quedan son disueltos en 150 cm³ de metanol y la solución recibe la adición de 10 cm³ de agua, y en porciones, de



410 4,5 g de hidruro de boro sódico. Después acidificar con ácido clorhídrico diluido se adiciona con agua. Se separa por cristalización 29,5 g de γ -[2-(m-oxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -oxibutírico. Punto de fusión 153° después de recristalización en agua/alcohol.

415 b) γ -[2-(m-etoxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -succinoy-butírico.

Se agitan durante 5 horas 14 g de γ -[2-(m-oxifenil)-2-etil-butil-(1)]-amida con 25 cm³ de solución de sosa cáustica 2n, 50 cm³ de agua y 6 g de dietilsulfato, depositándose un aceite. Después de agotar con éter, y lavar el éter, se obtienen 10,8 g de un aceite denso (análisis: N: calculado 4,56; hallado 4,55).

De la γ -[2-(m-etoxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -oxibutírico obtenida se obtienen con anhídrido de ácido succínico y piridina, de la manera descrita en el Ejemplo 1 b₁, la sal sódica de la γ -[2-(m-etoxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -succinoy-butírico en forma de polvo blanco y amorfo.

Ejemplo 6

Se agitan durante 5 horas 21 g de γ -[2-(m-oxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -oxibutírico, obtenidos según el Ejemplo 5 a), con 40 cm³ de solución de sosa cáustica 2n, 80 cm³ de agua y 12 g de dimetil-sulfato, depositándose un aceite. Después de agotar con éter y lavar el éter se obtienen 15 g de la γ -[2-(m-metoxi-fenil)-2-etil-butil-(1)]-amida de ácido β -oxibutírico en forma de aceite.

La transformación con un anhídrido de ácido dicarboxílico se realiza de la manera descrita en el Ejemplo 1 b₁ - 1 b₃.



2457

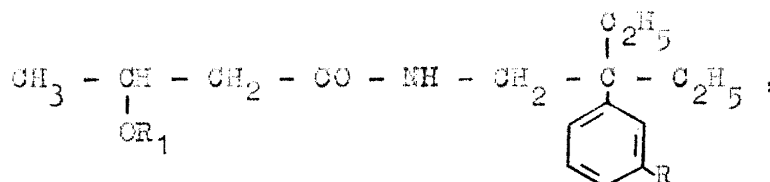
440

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 30 de noviembre de 1.957, bajo el número F 24 506 IVb/12, y el 4 de octubre de 1.958, bajo el número F 25 732 IVb/12, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de derivados de la sal de ácido β -oxibutírico de la fórmula general

445

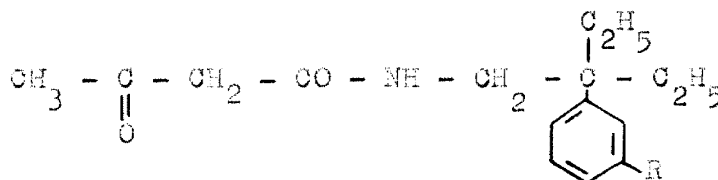


450

donde R significa metoxi o etoxi y R₁ representa el resto de un ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, capaz de la formación de anhídridos interiores, pudiendo el grupo carboxilo no esterificado estar también presente en la forma de una sal de una base inorgánica u orgánica, caracterizado por obtenerse los nuevos compuestos por métodos que pueden ser empleados de manera general para la obtención de sales de ácido carboxílico así sustituidas.

455

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por reducirse sales del ácido octacético de la fórmula



460

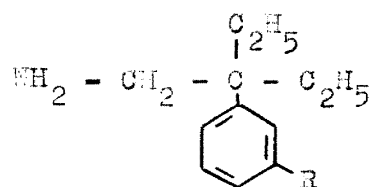
donde R tiene el significado anteriormente indicado, e introducirse en el grupo β -hidroxilo de los compuestos obtenidos, por los mé-

2 4 5 0 7 3



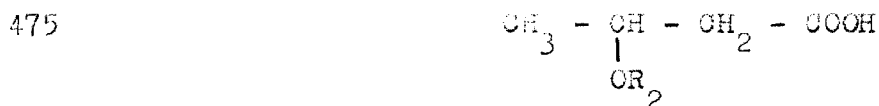
todos corrientes de acilación, un resto de ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, que tiene el significado indicado para R₁.

465 3). Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por obtenerse las amidas de ácido acetacético empleadas como materias iniciales por transformación de aminas de la fórmula



470 con acetena, teniendo R el significado indicado, y eventualmente seguirse tratando ulteriormente sin aislamiento de las amidas de ácido acetacético obtenidas.

4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por hacerse reaccionar ácidos butíricos de la fórmula



y respectivamente sus derivados capaces de reacción, con aminas de la fórmula



representando OR₂ un grupo hidroxilo eventualmente protegido y teniendo R el significado indicado, y sustituirse el resto R₂ en el grupo β-hidroxilo, por los métodos corrientes de acilación, con un resto de ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, que corres-

485

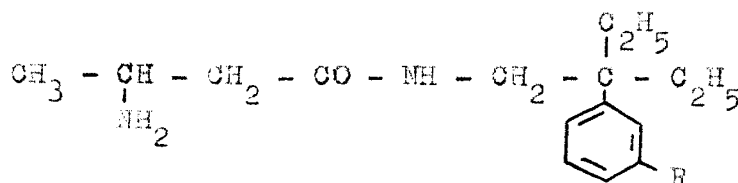


2 456 33

ponde al significado indicado para R₂, pudiéndose, si el resto R₁ representa un resto acilo de un ácido carboxílico monobásico, desdoblar previamente éste mediante hidrólisis ácida o alcalina.

490

5). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de tratarse amidas de ácido β-amino-butírico de la fórmula

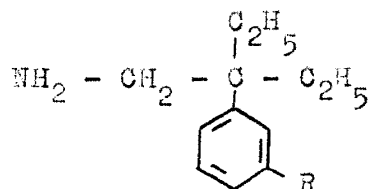


495

con la cantidad calculada de ácido nitroso e introducirse en el grupo β-hidroxi de los compuestos obtenidos, por los corrientes métodos de acilación, un resto de ácido dicarboxílico eventualmente sustituido que corresponde al significado indicado para R₁.

6). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por tratarse β-butirolactona con aminas de la fórmula

500

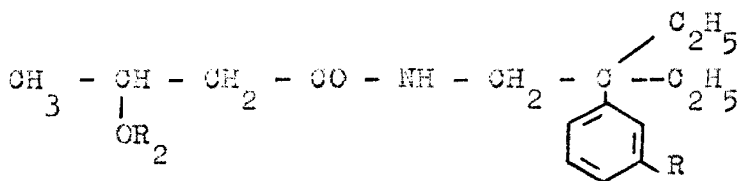


505

e introducirse en el grupo β-hidroxi de los compuestos obtenidos, por los corrientes métodos de acilación, un resto dicarboxílico eventualmente sustituido, que corresponde al significado indicado para R₁.

7). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por metilarse o etilarse en derivados de amida de ácido β-oxibutírico de la fórmula

510

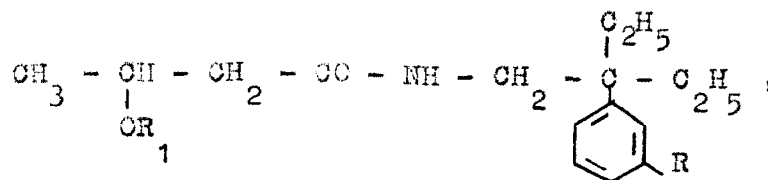




2 456 76

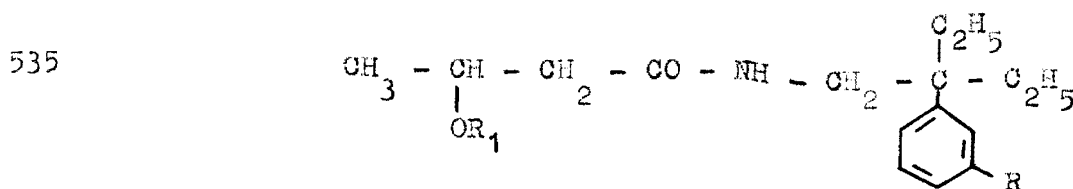
515 donde R y OR₂ representan un grupo hidroxilo eventualmente protegido, el grupo hidroxilo fenólico, eventualmente sin aislamiento, y sustituirse el resto R₂ en el grupo β-hidroxilo, por los métodos corrientes de acilación, con un resto de ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, que corresponde al significado indicado para R₁.

520 8). Procedimiento para la obtención de preparados de acción sedante hipnótica o narcótica, caracterizado por darse una forma de administración terapéuticamente adecuada a derivados de ácido de ácido β-oxibutírico de la fórmula general



525 donde R significa metoxi o etoxi y R₁ representa el resto de un ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, capaz de la formación de anhídridos interiores, pudiendo también estar presente el grupo carboxi no esterificado en la forma de una sal de una base inorgánica u orgánica, eventualmente mezclados con vehículos farmacéuticos y/o estabilizadores.

530 9). Procedimiento para la obtención de preparados adecuados para la inyección de acción sedante, hipnótica o narcótica, caracterizado por disolverse en disolventes, preferiblemente en agua, y llenarse eventualmente ampollas con las soluciones obtenidas, derivados de ácido de ácido β-oxibutírico de la fórmula general





2 45676

540

donde R significa metoxi o etoxi y R_1 representa el resto de un ácido dicarboxílico eventualmente sustituido, capaz de la formación de anhídridos interiores, estando presente el grupo carboxi no esterificado en la forma de una sal de una base inorgánica u orgánica.

10). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE ACIDA DE ACIDO 3-OXIBUTIRICO.

545

Esta memoria consta de veintiuna hojas foliares y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 29 de Noviembre de 1.958