

PATENTE  
DE  
INVENCION

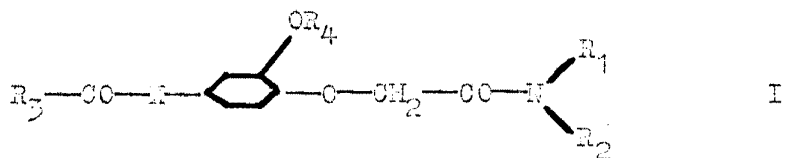
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ANIDAS DE ACIDO ARILOXIACETICO", a favor de la firma suiza J. R. GEBEL & C., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácidos ariloxiacéticos con valiosas propiedades farmacológicas, y a procedimientos para su preparación.

Se ha encontrado que las anidas de ácido ariloxiacético substituídas, correspondientes a la fórmula general

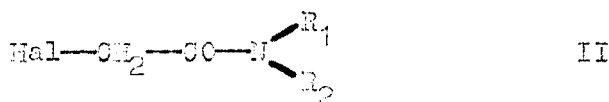


en la que significan

251149

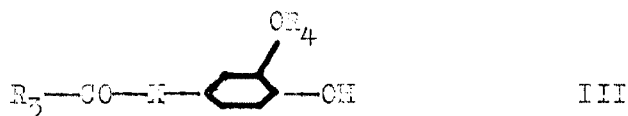


- $R_1$  un radical alkilo, alqueniilo, o cicloalkilo, o un radical fenilo, o bencilo, eventualmente substituído por átomos de halógeno, o grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular,
5.  $R_2$  hidrógeno, o un radical alkilo, o alqueniilo de bajo peso molecular,
- $R_3$  un radical alkilo,
- $R_4$  un radical alkilo de bajo peso molecular, y
10.  $X$  el enlace directo, o un grupo etileno, o vinileno  $-CH_2-CH_2-$ , o bien  $-CH=CH-$ ,
- a cuyo efecto los radicales alkilo  $R_1$  y  $R_2$  también pueden estar enlazados entre sí directamente, o por un átomo de oxígeno, poseen propiedades farmacológicamente valiosas, particularmente eficacia hipnótica, narcótica y anestésica.
15. Se pueden preparar los compuestos antes definidos, transponiendo una halógenoacetamida de fórmula general



en la que Hal significa un átomo de halógeno y

$R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antes indicado, con un fenol substituído de fórmula general



20. en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado antes indicado, en presencia de un fijador de ácidos, o con una sal de un fenol de esta naturaleza, particularmente con una sal alcalina.



251149

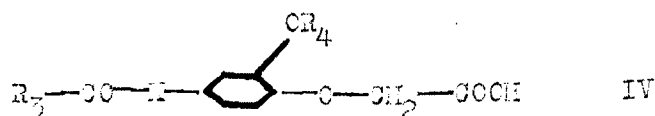
- Amidas apropiadas para la transposición son por ejemplo metilamida, etilamida, n-propilamida, isopropilamida, n-butilamida, isobutilamida, butilo secundario-amida, n-amilamida, isoamilamida, n-hexilamida, alilamida, metalilamida, ciclo-pentilamida, ciclohexilamida, cicloheptilamida, anilida, 5. o-toluidida, m-toluidida, p-toluidida, bencilamida, dietilamida, N-metil-etilamida, dietilamida, N-metil-n-propilamida, N-metil-isopropilamida, di-n-propilamida, N-metil-n-butilamida, N-metil-isobutilamida, diisobutilamida, N-metil-alilamida, 10. N-etil-alilamida, dialilamida, N-metil-metalilamida, dimetalilamida, N-metil-ciclohexilamida, N-metil-bencilamida, dibencilamida, pirrolidida, piperidina, 2-metilpiperidida, morfolidada de ácido cloroacético y de ácido bromoacético; así como N-alkil- o N-alquenilaril-amidas como N-metil-, N-etil-, N-n-propil-, N-isopropil-, N-n-butil-, N-isobutil-, N-butilo secundario-, N-n-amil-, N-isoamil-, N-n-hexil-, N-alil-, N-crotil- y N-metalil-anilida -o-toluidida, -m-toluidida, -p-toluidida, 15. -3,4-dimetil-anilida, -2,4-dimetil-anilida, -2,5-dimetil-anilida, -2,6-dimetil-anilida, -mesidida, -4-etil-anilida, -4-butilo terciario-anilida, -2-cloro-anilida, -3-cloro-anilida, 20. -4-cloro-anilida, -2,5-dicloro-anilida, -4-bromo-anilida, -o-anisidida, -m-anisidida, -p-anisidida y -p-fenitidida, de ácido cloroacético y bromoacético. Como ejemplos de fenoles utilizables según la invención de fórmula general III se citan el 2-metoxi-4-acetil-fenol (acetovanillona), 2-metoxi-4-25. -propionil-fenol, 2-metoxi-4-n-butilil-fenol, 2-metoxi-4-isobutilil-fenol, 2-metoxi-4-valeril-fenol, 2-metoxi-4-isovaleril-fenol, 2-metoxi-4-(butan-3'-onil)-fenol, 2-metoxi-4-( $\Delta^{1'}$ ,<sup>2'</sup>-buten-3'-onil)-fenol, 2-metoxi-4-( $\Delta^{1'}$ ,<sup>2'</sup>-penten-3'-onil)-fenol, 30. -fenol, 2-metoxi-4-(2'-metil- $\Delta^{1'}$ ,<sup>2'</sup>-buten-3'-onil)-fenol,

251149



2-etoxi-4-(2'-metil- $\Delta^{1',2'}$ -penten-3'-onil)-fenol, 2-etoxi-4-acetil-fenol, 2-etoxi-4-propionil-fenol, 2-etoxi-4-n-butiril-fenol y 2-etoxi-4-isovaleril-fenol.

5. Los compuestos de la fórmula general I, antes definidos, además pueden ser preparados haciendo reaccionar un ácido ariloxiacético de fórmula general



en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $H$  tienen la significación antes indicada, o un derivado funcional apto para reaccionar de un tal, con una amina primaria o secundaria de fórmula general



10. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación antes indicada. Derivados funcionales aptos para reaccionar apropiados de ácidos ariloxiacéticos de fórmula general IV son por ejemplo sus halogenuros y anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos alifáticos de bajo peso molecular particularmente ácido acético, así como sus ésteres, particularmente los ésteres alifáticos inferiores y el éster fenílico.
- 15.

20. Las transposiciones son llevadas a cabo, convenientemente en disolventes o diluentes. Como disolventes para las transposiciones con halogenuros y anhídridos de ácidos entran en consideración, por una parte, disolventes orgánicos inertes como éter o hidrocarburos de benceno y, por la otra, agua; para la transposición con ésteres de ácidos, también alcoholes.



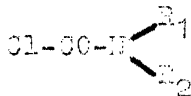
251149

Como fijadores de ácidos pueden emplearse en las reacciones con halogenuros de ácidos o anhídridos mixtos en disolventes orgánicos, un exceso de la amina a transponer, o bien una base orgánica terciaria como la piridina o dimetilaminina; en agua, además, también sustancias inorgánicas como carbonato sódico o potásico.

5. Como ejemplos para ácidos aniloxiacéticos de fórmula general IV que según la invención entran en cuenta como componentes de fórmula general I, se indican el ácido 2-metoxi-4-acetil-fenoxiacético, ácido 2-metoxi-4-propionil-fenoxiacético, ácido 2-metoxi-4-n-butiril-fenoxiacético, ácido 2-metoxi-4-isobutiril-fenoxiacético, ácido 2-metoxi-4-isovaleril-fenoxiacético, ácido 2-metoxi-4-(butan-3'-onil)-fenoxiacético, ácido 2-metoxi-4-( $\Delta^{1',2'}$ -buten-3'-onil)-fenoxiacético, ácido 2-metoxi-4-( $\Delta^{1',2'}$ -penten-3'-onil)-fenoxiacético, ácido 2-etoxi-4-acetil-fenoxiacético, ácido 2-etoxi-4-propionil-fenoxiacético, ácido 2-etoxi-4-n-butiril-fenoxiacético y ácido 2-etoxi-4-isovaleril-fenoxiacético. Estos ácidos, pero preferentemente derivados funcionales de los mismos, pueden ser transpuestos por ejemplo con metilamina, etilamina, alilamina, bencilamina, anilina, dimetilamina, dietilamina, N-metilbencilamina, N-etil-anilina, N-n-butil-anilina, o con las demás aminas primarias y secundarias, cuyos derivados de cloroacetilo y de bromoacetilo han sido indicados antes.
10. Una modificación del presente procedimiento de preparación antes definido que es apropiado para la preparación de amidas N,N-disustituídas, consiste en hacer reaccionar un cloruro de carbamínilo de fórmula general
- 15.
- 20.
- 25.



251149



VI

en la que

R<sub>1</sub> presenta el significado antes indicado, y

R<sub>2</sub> el significado indicado antes para R<sub>2</sub> con excepción de hidrógeno,

- 5. en caliente, con una sal del ácido ariloxiacético de fórmula general IV, particularmente una sal alcalina. Bajo segregación de los cloruros correspondientes, por ejemplo cloruros de metal alcalino, y generación de dióxido de carbono, se forman las amidas N,N-disustituídas deseadas.
- 10. de partida de fórmula general VI entran en consideración por ejemplo los cloruros de carbamínilo que se derivan de las aminoras secundarias de fórmula general V, antes indicadas.

Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En ellos significan las partes 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 Celsius.

- 15.

E J E M P L O 1

- 20. En una lejía de sosa alcohólica, preparada a base de 4 partes de hidróxido sódico, 5 partes de agua y 100 partes en volumen de etanol, son disueltas 16,6 partes de acetovanilona (2-metoxi-4-acetilfenol), calentando la solución bajo reflujo. En la solución en ebullición se deja afluir a gotas 17 partes de N,N-diethylamida de ácido cloroacético, hirviendo el conjunto después de terminar la adición a gotas durante ulteriores 5 a 6 horas bajo reflujo. El etanol entonces es separado lo más ampliamente posible por destilación,
- 25.

251149



- el residuo enfriado es mezclado con agua y la substancia orgánica es recogida en benceno. La solución bencénica es lavada repetidas veces con lejía de sosa diluída y seguidamente con agua, secaña sobre sulfato sódico y evaporada en el
5. baño maría. El residuo solidificado es purificado por cristalización de una mezcla de benceno-bencina, obteniendo al efecto la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-acetil-fenoxiacético del punto de fusión 97-98°.
- De modo análogo se llega, con empleo de 18 partes de
10. 2-metoxi-4-propionil-fenol, a la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-propionil-fenoxiacético del punto de fusión 92-93° (de n-hexano);
- partiendo de 19,4 partes de 2-metoxi-4-butilil-fenol a la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-butilil-fenoxiacético del punto de fusión 68-70° (de n-heptano);
15. partiendo de 20,8 partes de 2-metoxi-4-valeril-fenol a la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-valeril-fenoxiacético del punto de fusión 77-78° (de bencina);
- partiendo de 22,2 partes de 2-metoxi-4-caproil-fenol a la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-caproil-fenoxiacético del punto de fusión 88-89° (de n-heptano);
20. partiendo de 23,6 partes de 2-metoxi-4-enantil-fenol a la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-enantil-fenoxiacético del punto de fusión 70-73° (de n-heptano);
25. partiendo de 19,4 partes de 2-metoxi-4-propionil-fenol a la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-propionil-fenoxiacético del punto de fusión 80,5° (de benceno-bencina); y
- partiendo de 25 partes de 2-metoxi-4-caprilil-fenol a la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-caprilil-fenoxiacético del punto de fusión 72-74°.
- 30.



251149

EJEMPLO 2

- En una solución de 6 partes de hidróxido potásico, 10 partes de agua y 100 partes en volumen de etanol son disueltas 17 partes de 2-metoxi-4-acetilfenol, calentando la solución a ebullición. En la solución en ebullición se incorpora a gotas 20 partes de N,N-dialilamida de ácido cloroacético en 50 partes de etanol y se hierve el conjunto una vez terminada la adición a gotas durante ulteriores 5 a 6 horas bajo reflujo. Seguidamente se separa por destilación lo más ampliamente posible el etanol, se mezcla el residuo con agua y se recoge la substancia orgánica en benceno. La solución bencénica es lavada repetidas veces con lejía de so so diluida y entonces con agua, secada sobre sulfato sódico, filtrada y evaporada en el baño maría. Se obtiene la N,N-dia
- 5.
- 10.
- 15.

- lilamida del ácido 2-metoxi-4-acetil-fenoxi-acético como acei  
te amarillento que hierve a 200-203° bajo 0,15 mm de presión  
y funde después de cristalizado de benceno-bencina a 61,5°.
- De modo análogo se obtiene con empleo de 23 partes de  
N,N-di-n-butilamida de ácido cloroacético en vez de la dialil
- 20.

- amida de ácido cloroacético, la N,N-di-n-butilamida del ácido  
2-metoxi-4-acetil-fenoxiacético que representa un aceite que  
hierve a 198-199° bajo 0,15 mm de presión.
- Partiendo de 19 partes de N-metil-ciclohexilamida de  
ácido cloroacético se obtiene la N-metil-N-ciclohexilamida de
- 25.

- ácido 2-metoxi-4-acetil-fenoxiacético, un aceite que hierve  
a 0,25 mm de presión y 222-224° que funde después de cristali  
zación de benceno-bencina a 99-99,5°.
- Partiendo de 17 partes de piperidida de ácido cloro-  
acético se obtiene la piperidida de ácido 2-metoxi-4-acetil-  
-fenoxi-acético del punto de fusión 116°, después de la crig
- 30.



251149

talización de alcohol, agua.

Partiendo de 15 partes de pirrolidida de ácido cloroacético se obtiene la pirrolidida de ácido 2-metoxi-4-acetil-fenoxi-acético.

5. Partiendo de 17 partes de morfólida de ácido cloroacético se obtiene la morfólida de ácido 2-metoxi-4-acetil-fenoxiacético que hierve bajo 0,15 mm de presión a 210-212° y funde después de cristalización de benceno-éter de petróleo a 114-115°.

10. EXPERIENCIA 3

- 22 partes de 2-metoxi-4-n-caproilfenol son disueltas y calentadas al reflujo a ebullición, en una lejía potásica alcohólica, preparada a base de 5,6 partes de hidróxido potásico, 10 partes de agua y 150 partes de alcohol. Se añade a gotas una solución de 10,5 partes de p-toluidida de ácido cloroacético en lo menos alcohol posible y entonces se calienta aún durante 12 horas ulteriores a ebullición. Entonces el alcohol es separado por destilación, el residuo es mezclada con agua, recogido con mucho éter y la solución éterea es lavada con lejía de sosa diluida y agua, secada sobre sulfato sódico y el disolvente es eliminado por destilación. Se obtiene la p-toluidida de ácido 2-metoxi-4-n-caproil-fenoxiacético que, recristalizado de éter-éter de petróleo forma cristales blancos del punto de fusión 115°.

25. Si se utiliza, en lugar de la p-toluidida de ácido cloroacético, 20 partes de p-anisidida de ácido cloroacético, procediendo por lo demás como se ha descrito, entonces se obtiene la p-anisidida de ácido 2-metoxi-4-n-caproil-fenoxiacético del punto de fusión 122°.

30. Si se utiliza en lugar de la p-toluidida de ácido cloroacético

251149



roacético 10,5 partes de N-metil-anilida de ácido cloroacético, entonces se obtiene, con arreglo al mismo procedimiento, la N-metil-anilida de ácido 2-metoxi-4-n-caproil-fenoxiacético del punto de fusión 100° que puede ser cristalizada de acetona.

5.

Si la transposición es llevada a cabo de acuerdo con el mismo procedimiento con 10,5 partes de N-bencilamida de ácido cloroacético, entonces se obtiene después de cristalización de alcohol la N-bencilamida de ácido 2-metoxi-4-n-caproil-fenoxiacético del punto de fusión 115°.

10.

Con empleo de 25 partes de N-etil-N-p-clorobencilamida de ácido cloroacético se obtiene del mismo modo la N-etil-N-p-clorobencilamida de ácido 2-metoxi-4-n-caproil-fenoxiacético como aceite viscoso amarillento del punto de ebullición 200-212° bajo 0,035 mm de presión.

15.

T E B I P L O 4

Se preparan a base de 4 partes de hidróxido sódico, 5 partes de agua y 100 partes en volumen de etanol una lejía de sosa alcohólica en la que se disuelven 19,2 partes de vanillil éonacetona [2-metoxi-4-( $\Delta^{1',2'}$ -buten-3'-onil)-fenol], dejando fluir seguidamente a gotas a temperatura de ebullición bajo reflujo 17 partes de N,N-diethylamida de ácido cloroacético.

20.

En continuación la mezcla reaccional es hervida bajo reflujo durante 5 horas ulteriores; luego se separa el disolvente por destilación, se mezcla el residuo con agua y se recoge la substancia orgánica en benceno. Después del lavado con lejía de sosa diluida y agua, y secado sobre sulfato sódico, la solución bencénica es evaporada en el baño maría y el residuo es recristalizado de una mezcla de benceno-éter de petróleo. Se

25.

obtiene la N,N-diethylamida de ácido 2-metoxi-4-( $\Delta^{1',2'}$ -buten-

30.

251149

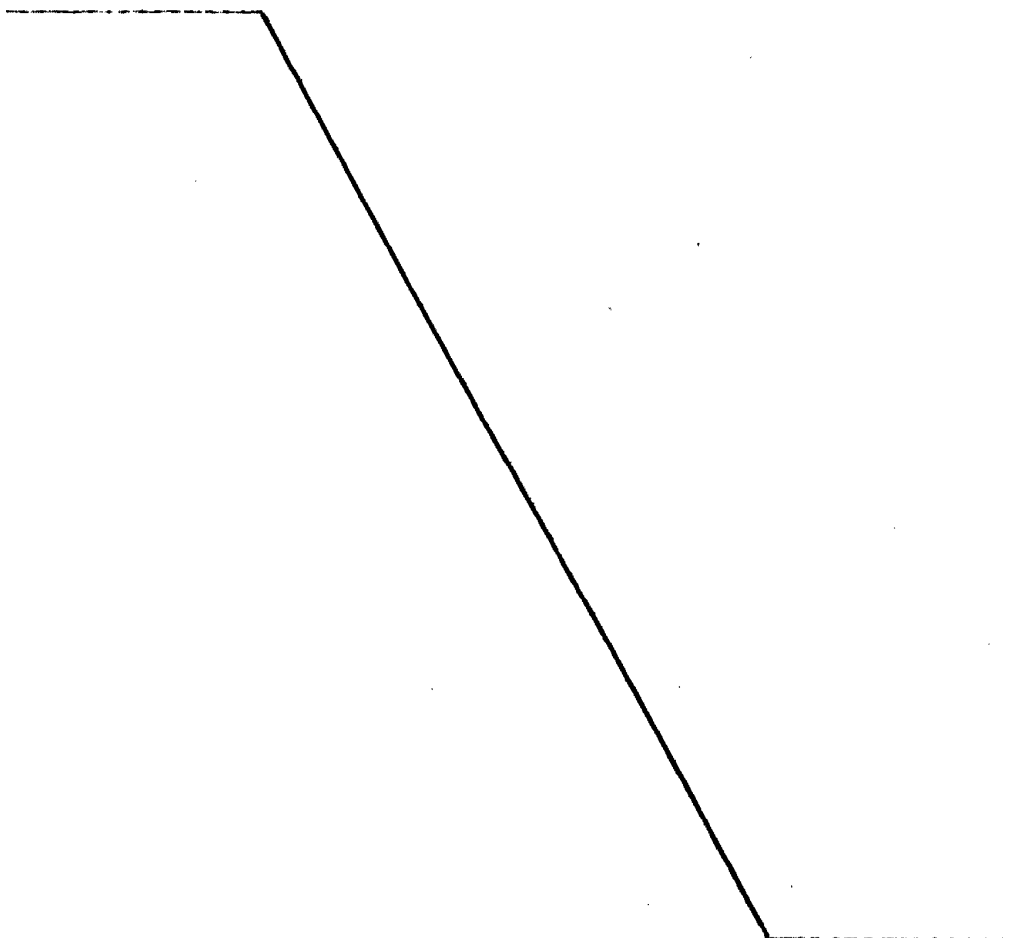


-3'-onil)-fenoxicético del punto de fusión 90-92°.

De modo análogo se obtiene, con empleo de 134 partes de 2-metoxi-4-(butan-3'-onil)-fenol, la N,N-dietilamida de ácido 2-metoxi-4-(butan-3'-onil)-fenoxicético que representa un aceite que hierve bajo 0,005 mm de presión a 150-155°.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =



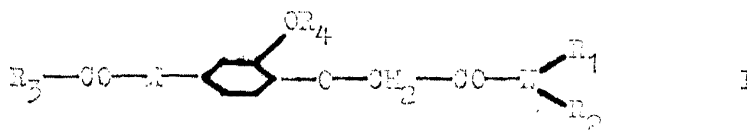
251149



N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas Nos 62 395, del 30 julio 1.950 y 75 346 del 6 julio 1.950, existiendo en ambas unidad de invención :

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido arilomacético de fórmula general



en la que significan

- 10.  $R_1$  un radical alquilo, alquenilo, o cicloalquilo, o un radical fenilo o bencilo, eventualmente substituído por átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,
- $R_2$  hidrógeno, o un radical alquilo o alquenilo de bajo peso molecular,
- $R_3$  un radical alquilo,
- 15.  $R_4$  un radical alquilo de bajo peso molecular, y
- $X$  el enlace directo, o un grupo etileno o vinileno  $-CH_2-CH_2-$ , o bien  $-CH=CH-$ ,

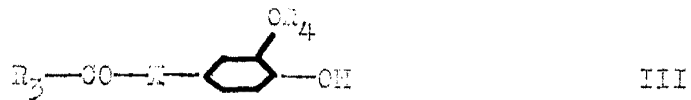
a cuyo efecto los radicales alquilo  $R_1$  y  $R_2$  pueden estar comunicados también directamente entre sí, o mediante un átomo



de oxígeno, caracterizado, porque se transfiere una halógenoace-  
támina de fórmula general



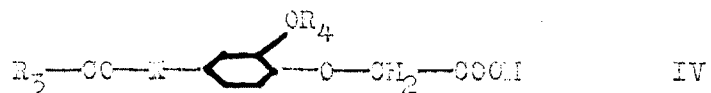
en la que Hal significa un átomo de halógeno, con un fenol  
substituido de fórmula general



5. en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y H tienen la significación antes indi-  
cada, en presencia de un fijador de ácidos, o con una sal de  
un fenol de esta naturaleza.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el  
que una variante de realización es caracterizado porque se ha

10. se reacciona un ácido ariloxiacético de fórmula general

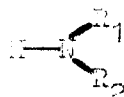


en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y H tienen la significación indicada en

251149



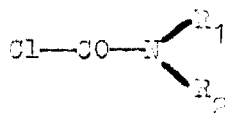
la reivindicación 1, o un derivado funcional, apto para reaccionar de un tal, con una amina primaria o secundaria de fórmula general



V

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

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual una variante de realización es caracterizada porque se hace reaccionar en caliente un cloruro de carbamínilo de fórmula general



VI

10. en la que  $\text{R}_1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y  $\text{R}_2$  el indicado en la reivindicación 1 para  $\text{R}_2$ , con excepción de hidrógeno, con una sal de un ácido aniloxiacético de fórmula general IV definida en la reivindicación 2.

15. 4. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido aniloxiacético.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de quince hojas foliadas y escritas

251149



a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 29 de julio de 1.959.

J. R. UNICE A. G.

P. a. JAIME ISERM

En R.

tr : jpt  
R/ag.