



264363

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

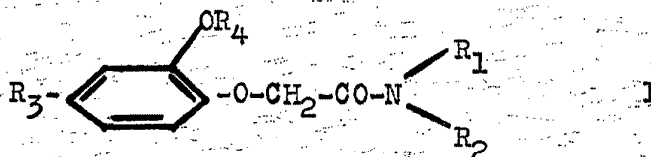
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DEL
ACIDO ARILOXIACETICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de ácido ariloxiacético dota-
dos de valiosas propiedades farmacológicas.

Las amidas substituídas de ácido ariloxiacético co-
5. rrespondientes a la fórmula general





264363

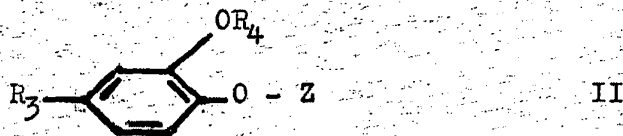
en que

- 5. R_1 significa un radical alquilo, alquenilo o cicloalquilo o un radical fenilo o bencilo substituido eventualmente por halogeno o grupos alquilo o alcoxi de peso molecular bajo,
- R_2 significa hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo de peso molecular bajo,
- R_3 significa el radical alilo o propen-(1)-ilo, y
- R_4 significa un radical alquilo con 2 a 6 átomos de carbono, pudiendo los radicales de alquilo R_1 y R_2 estar también unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno,

10. no se conocian hasta ahora. Acaba de descubrirse, sorprendentemente, que estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, y en particular actividad anestésica, hipnótica, sedante y anticonvulsiva.

15. Los compuestos que aquí se han definido pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido ariloxiacético de la fórmula general

20.



en que R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, y Z significa $-CH_2.COOH$ o un derivado funcional reaccionable del mismo, sobre una amina primaria o secundaria de la fórmula

25.

general



30.

en que R_1 y R_2 tienen el significado indicado antes e Y significa hidrógeno



264363

Derivados funcionales reaccionables, apropiados, de los ácidos ariloxiacéticos de la fórmula general II son, por ejemplo, sus haluros y los anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos alifáticos de peso molecular bajo, en particular el ácido acético, así como sus ésteres, en particular los ésteres alquílicos de peso molecular bajo y el éster fenílico.

5.

Las reacciones se llevan a cabo convenientemente en disolventes o diluentes. En calidad de disolventes para las reacciones con haluros y anhídridos de ácido entran en consideración, de una parte, los disolventes orgánicos inertes como los éteres o los hidrocarburos bencénicos y, de otra parte, el agua; y para las reacciones con ésteres de ácido, también los alcoholes. Como medios fijadores de los ácidos pueden emplearse, en las reacciones con haluros de ácido o anhídridos mixtos en disolventes orgánicos, un exceso de la amina que se hace reaccionar o también una base orgánica terciaria como la piridina o la dimetilamina. y en agua, además, materias inorgánicas como el carbonato sódico o el carbonato potásico.

10.

15.

20.

Como ejemplos de los ácidos ariloxiacéticos de la fórmula general II que conforme a este invento entran en consideración como componentes de compuestos de la fórmula general I, cabe mencionar el ácido-2-etoxi-4-alil-fenoxiacético, el ácido 2-etoxi-4-propenil-fenoxiacético, el ácido 2-n-propoxi-4-alil-fenoxiacético, el ácido 2-n-propoxi-4-propenil-fenoxiacético, el ácido 2-isopropoxi-4-alil-fenoxiacético, el ácido 2-n-butoxi-4-alil-fenoxiacético, el ácido 2-n-butoxi-4-propenil-fenoxiacético, el ácido 2-isobutoxi-4-alil-fenoxiacético, el ácido 2-n-amiloxi-4-alil-fenoxiacé-

25.

30.



2643-3

tico, el ácido 2-n-amiloxi-4-propenil-fenoxiacético, el ácido 2-n-hexiloxi-4-alil-fenoxiacético y el ácido 2-n-hexiloxi-4-propenil-fenoxiacético.

Como materiales de partida de la fórmula general

5. III entran en consideración, por ejemplo, la metilamina, la etilamina, la n-propilamina, la isopropilamina, la n-butilamina, la isobutilamina, la butilamina secundaria, la n-amilamina, la isoamilamina, la n-hexilamina, la alilamina, la metilamina, la ciclopentilamina, la ciclohexilamina, la cicloheptilamina, la anilina, la o-toluidina, la m-toluidina, la p-toluidina, la bencilamina, la beta-fenil-etilamina, la dimetilamina, la metiletilamina, la dietilamina, la metil-n-propilamina, la metil-isopropilamina, la di-n-propilamina, la metil-n-butilamina, la metil-iso-butilamina, la di-n-butylamina, la diisobutilamina, la metil-alilamina, la etil-alilamina, la dialilamina, la metil-metalilamina, la dimetalilamina, la N-metil-ciclohexilamina, la N-metil-bencilamina, la dibencilamina, la pirrolidina, la piperidina, la 2-metil-piperidina, la morfolina y las N-alquilo o N-alquenil-arilamina como la N-metil-, la N-etil-, la N-n-propil-, la N-isopropil-, la N-n-butyl-, la N-isobutil-, la N-butyl sec.-, la N-n-amil-, la N-isoamil-, la N-n-hexil-, la N-alil-, la N-crotil- y la N-metalil-anilina, -o-toluidina, -m-toluidina, -p-toluidina, -4,5-dimetil-anilina, -2,4-dimetil-anilina, -2,5-dimetil-anilina, -2,6-dimetil-anilina, -mesidina, -4-etil-anilina, -4-butyl terc.-anilina, -2-clor-anilina, -3-clor-anilina, -4-clor-anilina, -2,5-diclor-anilina, -4-brom-anilina, -o-anisidina, -m-anisidina, -p-anisidina y -p-fenetidina.



264333

El ejemplo que sigue a continuación tiene por objeto explicar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. En él, las partes significan partes en peso, las cuales se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

5.

E J E M P L O 1.

10.

23,6 partes de ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético se tratan con 20 volúmenes de cloruro de tionilo y se calientan a 60-70° hasta que cesa el desprendimiento de gases, en cuyo momento se procede a separar por destilación en vacío a 40° el cloruro de tionilo excedente. El cloruro bruto de ácido

15.

que queda se recoge en éter absoluto y se trata gota a gota a 0° y agitando, con una solución etérea de 15 partes de dietilamina. Se remueve el todo durante 1 hora a temperatura ambiente y luego otra hora en reflujo, a la temperatura de ebullición del éter. Después del enfriamiento, se trata con agua la mezcla reaccional, se separa la capa etérea, se la lava con lejía sódica diluída y con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se separa el éter por destilación.

20.

El residuo de la solución etérea proporciona por destilación en vacío la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético, que hierve a 136-138°/0,004 Torr.

25.

De manera análoga se obtiene la di-n-propilamida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético, la piperidida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético, la dietilamida del ácido 2-propoxi-4-alil-fenoxiacético, de p.eb. 0,001 130-134°; la dietilamida del ácido 2-n-butoxi-4-alil-fenoxiacético, de p.eb. 0,0005 128-132°; la dietilamida del ácido 2-n-exiloxi-

30.

4-alil-fenoxiacético; la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-



264353

propen-(1)il-fenoxiacético, de p.eb.0,007 140-145°; y la dimetilamida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético, de p.eb.0,005 132-135°.

5. 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.
- 10.

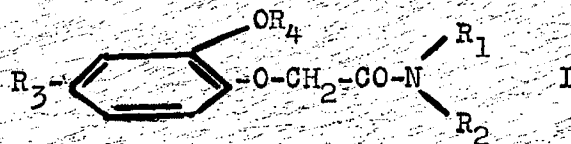


NOTA

264363

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la patente suiza Nº 769/60 del 27 de enero de 1.960:

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas del ácido ariloxiacético, caracterizado por prepararse amidas de la fórmula general



10.

en que

R₁ significa un radical alquilo, alquenoilo o cicloalquilo o un radical fenilo o bencilo sustituido eventualmente por halógeno o grupos alquilo o alcoxi de peso molecular bajo,

15.

R₂ significa hidrógeno, un radical alquilo o alquenoilo de peso molecular bajo,

R₃ significa el radical alil- o propen-(1)-ilo, y

R₄ significa un radical alquilo con 2 a 6 átomos de carbono,

20.

pudiendo los radicales de alquilo R₁ y R₂ estar también unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno,

haciendo actuar un ácido ariloxiacético de la fórmula general



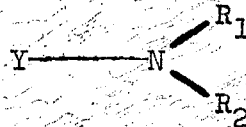
4363



II

5. en que R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, y Z significa $\text{CH}_2 - \text{COOH}$ o un derivado funcional reaccionable del mismo, sobre una amina primaria o secundaria de la fórmula general

10.



III

en que R_1 y R_2 tienen el significado indicado antes, e Y significa hidrógeno.

15.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas aminas del ácido ariloxiacético.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20.

Madrid, a 26 de enero de 1.961.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JUAN ISERN GALLES

A.P.