



264365

264365

CERTIFICADO  
DE  
ADICION

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 264.363",  
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE  
ACIDO ARILOXIACETICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY  
A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

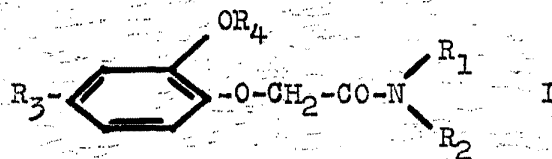
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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

5.



10.



264-25

en que

R<sub>1</sub> significa un radical alquilo, alqueno o cicloalquilo o un radical fenilo o bencilo substituido eventualmente por halogeno o grupos alquilo o alcoxi de peso molecular bajo,

5.

R<sub>2</sub> significa hidrogeno o un radical alquilo o alqueno de peso molecular bajo,

R<sub>3</sub> significa el radical alilo o propen-(1)-ilo, y

R<sub>4</sub> significa un radical alquilo con 2 a 6 atomos de carbono, pudiendo los radicales de alquilo R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> estar tambien unidos entre si directamente o por medio de un atomo de oxigeno,

10.

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

15.

Los compuestos que aqui se han definido pueden prepararse haciendo reaccionar una acetamida halogenada de la fórmula general

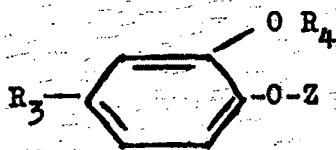
20.



II

en que Y significa el radical Hal-CH<sub>2</sub>-CO en el que Hal significa un atomo de halogeno y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes, con un alcoxi-alkil-fenol de la fórmula general

25.



III



65

en que  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado indicado antes, Z significa hidrógeno,

en presencia de un agente fijador de ácido, o con una sal de un fenol de dicha clase, en particular una sal alcalina. Ami-

5.

das de la fórmula general II apropiadas para la reacción

son, por ejemplo, los derivados N-cloracetilados y N-bromacetilados de las aminas de la fórmula general

10.



IV

15.

las cuales pueden hacerse reaccionar, por ejemplo, con 2-etoxi-4-alil-fenol, 2-etoxi-4-propenil-fenol, 2-n-propoxi-4-alil-fenol, 2-n-propoxi-4-propenil-fenol, 2-n-butoxi-4-alil-fenol, 2-n-butoxi-4-propenil-fenol, 2-isobutoxi-4-alil-fenol, 2-n-amiloxi-4-alil-fenol, 2-isoamiloxi-4-alil-fenol, y 2-n-hexiloxi-4-alil-fenol o sus sales alcalinas.

20.

Como materiales de partida de la fórmula general IV 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 metalilamina, 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-iso-propilamina, la di-n-propilamina, la metil-n-butilamina, la metil-iso-butilamina, la di-n-butilamina, la di-iso-butilamina, la metil-

30.



224365

alilamina, la etil-alilamina, la dialilamina, la metil-metallilamina, la dimetalilamina, la N-metil-ciclohexilamina, la N-metil-bencilamina, la dibencilamina, la piperidina, la piperidina, la 2-metil-piperidina, la morfolina y las N-alkil- o N-alkenil-arilaminas como la N-metil-, la N-etil-, la N-n-propil-, la N-isopropil, la N-n-butil-, la N-isobutil-, la N-butil sec.-, la N-n-amil, la N-isóamil-, 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, -2,5-dimetil-anilina, -mesidina, -4-etil-anilina, -4-butil 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.

5.

10.

15.

20.

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.

EJEMPLO

25.

30.

17,8 partes de 2-etoxi-4-alil-fenol se disuelven en una lejía sódica acuo-alcohólica preparada a base de 4 partes de hidróxido sódico, 5 partes de agua y 100 partes de alcohol, se tratan con un poco de yoduro sódico y se calientan en reflujo hasta ebullición. En esta solución hirviente se instilan 16,5 partes de dietilamida del ácido cloracético y se hierve el todo durante 6 horas, con lo que la solución límpida se enturbia gradualmente por precipitación de cloruro sódico. Seguidamente se separa el alcohol



por destilación y se trata con éter el residuo. La solución etérea se lava consecutivamente con agua, lejía sódica diluida, y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se separa por destilación el éter en baño maría. Del residuo oleoso se obtiene, por destilación en vacío, en forma de aceite pálido, la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético, que hierve a 136-138°/0,004 Torr.

5.

De la misma manera se obtiene, empleando 19,2 partes de 2-propoxi-4-alil-fenol en lugar del 2-etoxi-4-alil-fenol empleado antes, la dietilamida del ácido 2-propoxi-4-alil-fenoxiacético, que hierve a 130-134°/0,001 Torr.

10.

Empleando 20,6 partes de 2-n-butoxi-4-alil-fenol en lugar del 2-etoxi-4-alil-fenol, se obtiene, en forma de un aceite débilmente amarillento la dietilamida del ácido 2-n-butoxi-4-alil-fenoxiacético, que hierve a 128-132°/0,0005 Torr.

15.

Igualmente, de manera análoga se obtiene la dietilamida del ácido 2-n-hexiloxi-4-alil-fenoxiacético, la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-propenil-fenoxiacético, la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético, de punto ebullición 0,005 132-135°, la di-n-propilamida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético y la piperidida del ácido 2-etoxi-4-alil-fenoxiacético.

20.

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.

25.

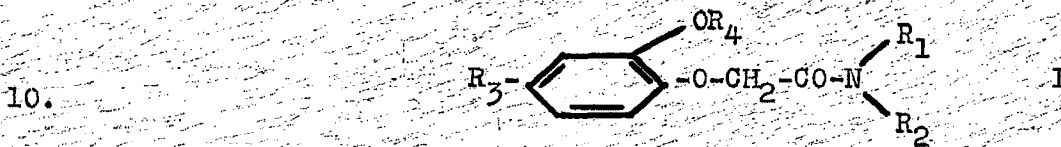


N O T A

264365

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza Nº 759/60 del 27 de enero de 1.960:

- 1. Mejoras en el objeto de la patente principal
- 5. nº 264 363, por procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido ariloxiacético, caracterizadas por prepararse amidas de la fórmula general



en que

- 15.  $R_1$  significa un radical alquilo, alkenilo o cicloalquilo o un radical fenilo o bencilo substituído eventualmente por halógeno o grupos alquilo o alcoxi de peso molecular bajo,
- $R_2$  significa hidrógeno o un radical alquilo o alkenilo de peso molecular bajo,
- 20.  $R_3$  significa el radical alil- 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,

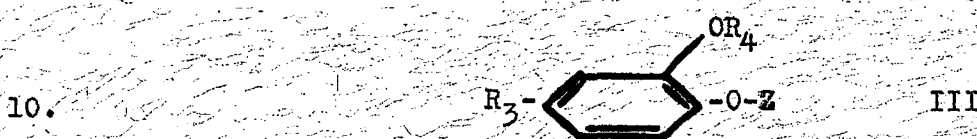
- 25. haciendo reaccionar una acetamida halogenada de la fórmula general



II

264365

5. en que Y significa el radical Hal-CH<sub>2</sub>-CO en el que Hal significa un átomo de halógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes, con un alcoxi-alkil-fenol de la fórmula general



en que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado antes, Z significa hidrógeno,

15. en presencia de un agente fijador de ácido, o con una sal de un fenol de dicha clase, en particular una sal alcalina.

2. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 264 363, por procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido ariloxiacético.

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

Madrid, a 26 de enero de 1.961.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

AGENCIA DE PATENTES

