

E. 1909+A

307982



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

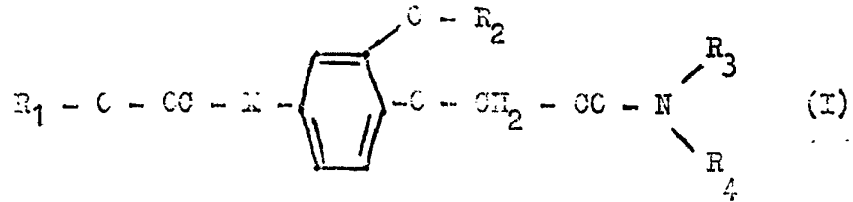
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevas amidas de ácido ariloxiacético, que cons-
tituyen valiosos medicamentos y productos intermedarios para
la preparación de éstos.



Los compuestos de la fórmula I



5. en que

X significa el grupo etilénico ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) o el grupo vinilénico ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan un grupo alquílico inferior o bien

10.

R_3 y R_4 significan junto con el nitrógeno, en ocasiones, con un átomo de oxígeno como miembro cíclico, un radical heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros cíclicos,

15.

no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad narcótica de breve duración. Se los puede administrar como narcóticos breves, especialmente para la práctica ambulatoria de intervenciones quirúrgicas, simples y cortas, pero dolorosas, administrándolos por vía endovenosa.

20.

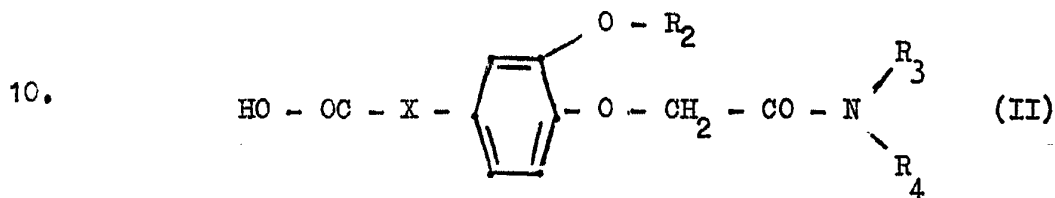
En los compuestos de la fórmula general I, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden, en calidad de radicales de alquilo inferior, ser el grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, n-amilo e isoamilo.

= 3 = 307982



Si R_3 y R_4 forman junto con el nitrógeno un anillo heterocíclico, se trata por ejemplo del radical 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametilimino o morfolino.

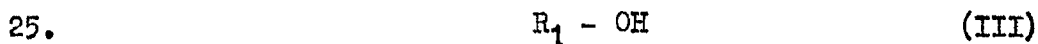
5. Los compuestos de la fórmula general I, se obtienen transformando en un éster alifático inferior, de manera ya de sí conocida, un ácido carboxílico de la fórmula general II



15. en que

X , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

20. o un derivado funcional reactivo de un compuesto de esta índole, por ejemplo, se hace reaccionar un ácido de la fórmula general II, o un derivado funcional reactivo de un ácido de esta índole, con un alcohol inferior de la fórmula general III



en que R_1 tiene el significado indicado en la fórmula I,



- o bien se parte de una sal de un ácido de esta índole, la cual se hace actuar sobre un éster reactivo de un compuesto hidroxílico de la fórmula general II. La reacción de un alcohol inferior (como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol secundario y butanol terciario) con un ácido carboxílico libre o un cloruro de ácido carboxílico por ejemplo, se lleva a cabo, verbigracia, en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado o respectivamente en presencia de un agente combinador de ácido, como la piridina; y la reacción de una sal, por ejemplo de una sal sódica o potásica, con el sulfato de dimetilo o dietilo, el éster metílico de ácido p-toluensulfónico, el yoduro o bromuro metílico o etílico y el bromuro propílico, isopropílico, n-butílico o butílico secundario, por ejemplo, se lleva a cabo en un disolvente o diluyente, como el benceno, el cloroformo, el éter o la acetona.

- Los materiales de partida de la fórmula general II se preparan haciendo reaccionar, por ejemplo, 3-alcóxi-4-hidroxi-benzaldehidos, en presencia de lejía etanólica de sosa cálcica, con dimetilamida, dietilamida, pirrolidida, piperidida, o morfolidida de ácido cloroacético, y condensando con ácido malónico, en piridina y piperidina los compuestos obtenidos. Los productos de la condensación pueden descarboxilarse parcialmente convirtiéndose en los derivados de ácido cinámico englobados en la fórmula general II y éstos, si se quiere, se hidrogenan catalíticamente a continuación para convertirlos en los correspondientes derivados de ácido hidrocínámico, englobados también en la fórmula general II.

- De las materias de partida utilizables según el invento cabe citar, a título de ejemplo, los ácidos 3-metoxi-



3-etoxi-, 3-propoxi- y 3-n-butoxi-4-(N,N-dietil-carbamoilmetoxi)-cinámicos e -hidrocinámicos.

- El ejemplo, que sigue explica con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, y
5. de productos intermediarios que no se habían descrito hasta ahora; pero no constituye en absoluto la única modalidad de realización de ellos. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO

10. Se calientan a 125°, durante 2 horas, 5 g (0,016 moles) de ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilacarbamoilmetoxi)-hidrocinámico en 25 g de n-butanol, con adición de 0,1 g de ácido p-toluensulfónico. Luego se evapora en vacío, se recoge el residuo en 250 cc de éter y se lava consecutivamente con
15. agua, con solución saturada de hidrocarbonato sódico y con agua, se seca sobre el sulfato sódico y se vuelve a evaporar. Una triple destilación fraccionada del residuo en alto vacío da el éster n-butilico puro del ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietil-carbamoil-metoxi)-hidrocinámico. Punto de ebullición 205°/0,007 Torr, n_D^{20} 1,5110.
- 20.

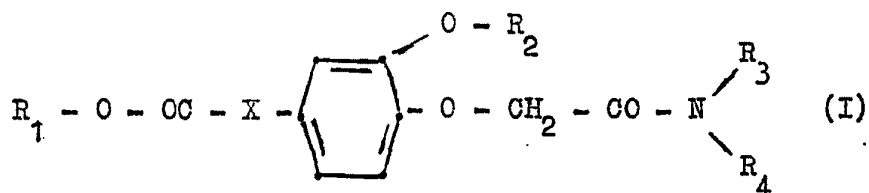
307282



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 278/64 del 10 de Enero de 1964.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido ariloxiacético, de la fórmula general I



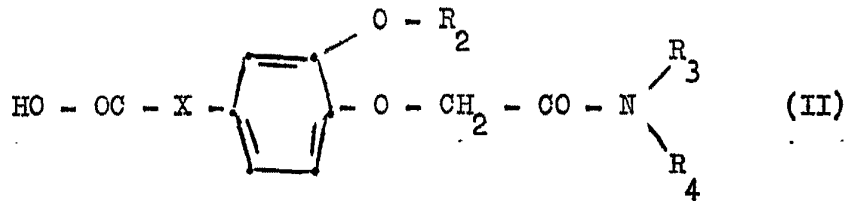
en que

10. X significa el grupo etilénico (-CH₂-CH₂-) o el grupo vinilénico (CH = CH-), y
- R₁, R₂, R₃ y R₄ significan un grupo alquílico inferior o bien R₃ y R₄ juntos con el nitrógeno y eventualmente con un átomo de oxígeno como miembro cíclico,
15. significa un radical heterocíclico saturado, de 5 a 7 miembros cíclicos,

307982



que se caracteriza por convertirse en un éster alifático inferior, de manera ya de sí conocida, un ácido carboxílico de la fórmula general



en que

5. X, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado que se ha expuesto antes,

o un derivado funcional reactivo de un ácido de esta índole.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido ariloxiacético.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 7 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 de Enero de 1965

p.a.

JAIMÉ IGERN
 B. P.