



307984

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 DE
ACIDO ARILOXIACETICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY
A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

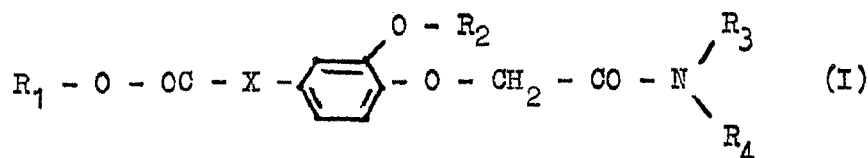
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparacion de nuevas amidas de ácido ariloxiacético que
constituyen valiosos medicamentos y productos intermediarios
para la preparación de éstos.

5, Los compuestos de la fórmula I



307984



5.

en la que

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

10.

R₃ y R₄ 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, R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden, en calidad de radicales de alquilo inferior, ser el grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, n-amilo e isoamilo.

25.

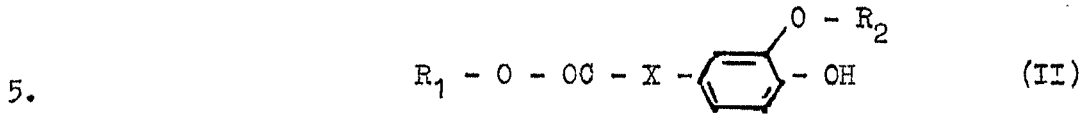
Si R₃ y R₄ forman junto con el nitrógeno un anillo heterocíclico, se trata por ejemplo del radical 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametilimino o morfolino.

Para la preparación de uno de los nuevos compues-

307984

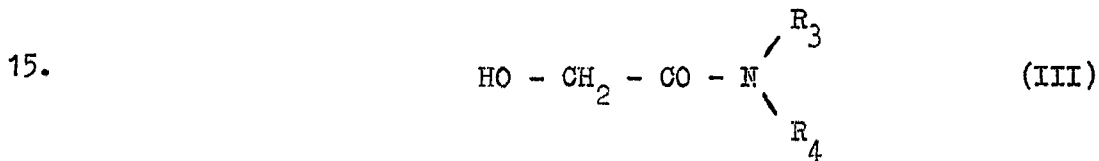


tos de la fórmula general I se hace reaccionar un fenol de la fórmula general II



en que X, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I,

10. en presencia de un agente combinador de ácido, o una sal de un fenol de tal índole, en particular una sal alcalina, con un éster reactivo de un compuesto hidroxílico de la fórmula general III



en que R₃ y R₄ tiene el significado expuesto en la fórmula I.

20. Como agente combinador de ácido sirve preferentemente el hidróxido sódico o un alcoholato sódico; y como disolvente, un alcohol inferior que corresponda al éster empleado como material de partida y englobado en la fórmula general II a fin de evitar un transesterificación. Son además aptos como agentes combinadores de ácido el carbonato sódico y el

25. potásico en acetona u otro disolvente orgánico. También se puede partir de los compuestos sódicos de los fenoles de la fórmula general II, y en ese caso se actúa en un disolvente desprovisto de grupos hidroxílicos, como benceno, tolueno, xileno o en particular dimetilformamida. Ejemplos de fenoles de

307984



esta clase son los ésteres metílico, etílico, isopropílico, propílico, butílico, y butílico terciario del ácido 3-metoxi-4-hidroxí- y 3-etoxi-4-hidroxí-cinámico e -hidrocínámico.

Ejemplos del segundo componente de la reacción, que abarca

5. los ésteres reactivos de los compuestos hidroxílicos de la fórmula III, son la dimetilamida, la dietilamida, la pirrolidida, la piperidida y la morfolida del ácido clorcacético, así como el éster metansulfónico y el éster p-toluensulfónico de la dimetilamida, la dietilamida, la pirrolidida, la piperidida y la morfolida del ácido glicólico.
- 10.

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermediarios que no se habían descrito hasta ahora; pero no representan en absoluto las únicas formas de realización de los mismos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

15.

E J E M P L O 1.

20. a) En una solución de 10 g de ácido 3-metoxi-4-hidroxí-hidrocínámico en 50 cc de propanol absoluto se introduce hasta la saturación gas clorhídrico seco y seguidamente se hierve la solución 5 horas en reflujo. Luego se la concentra en vacío y se recoge el residuo en éter dietílico. Se lava
25. la solución etérea con agua, con solución saturada de hidrocianato sódico y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato sódico, se la concentra en vacío y se destila el residuo a 0,001 Torr; a esta presión, el éster propílico de ácido 3-

307984



metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico hierve a 118-124°.

b) De manera análoga a la de a) se obtienen:

5. - a partir del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-cinámico, con n-butanol, el éster n-butilico de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-cinámico de punto de ebullición 190-194°/0,01 Torr, y
- a partir del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico, con etanol, el éster etílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico, de punto de ebullición 180-185°/0,01 Torr y punto de fusión 54-56°.

10.

E J E M P L O 2.

15. a) Se disuelven en 250 cc de etanol 25 g de éster n-butilico de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-cinámico y en presencia de níquel Raney se hidrogenan con hidrógeno a 20° y presión atmosférica. Luego se separa el catalizador por succión, se le lava con etanol y se evaporan los filtrados en vacío. La destilación del residuo a 151-152° y 0,006 Torr da el éster butílico de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico.

20.

b) De manera análoga a la de a) se obtienen:

25. - a partir del éster metílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico, con hidrógeno, el éster metílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hidrocinámico, de punto de ebullición 135-140°/0,02 Torr, y
- a partir del éster etílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico, el éster etílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hidrocinámico, de punto de fusión 38-39,5°, en éter dietílico/pentano.



307984

EJEMPLO 3.

- Se hierve en reflujo durante 6 horas una solución de 104 g de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico en un litro de metanol absoluto con 20 cc de ácido sulfúrico concentrado.
5. Cuando se han destilado de la mezcla reaccional alrededor de 500 cc de metanol, se vierte el residuo en 4 litros de agua, se añade hasta reacción neutra solución saturada de hidrocabonato sódico y a continuación se enfría hasta 0°. De este modo cristaliza de la solución el éster bruto; se le separa por succión, se le lava con agua, se le recrystaliza en etanol/agua y se le seca durante 5 horas a 60° y 0,01 Torr. El éster metílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico que se obtiene funde a 69-70°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4.

- a) Con buena agitación, que se mantiene durante todo el curso de la reacción, se instilan 8,1 g de éster metílico de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico, a 20-40°, en una suspensión de 0,94 g de hidruro sódico en 50 cc de dimetil formamida/benceno 1:1 y a continuación se calienta la mezcla reaccional a 90° durante 2 horas, hasta que ya no se desprenden más burbujas de hidrógeno. Luego se instilan en la mezcla, a la misma temperatura, 5,72 g de dietilamida de ácido clorofórmico en el curso de 5 minutos y a continuación se la calienta a 90° durante 17 horas más. Después de enfriarla hasta 15°, se separa por succión el cloruro sódico precipita-
- 20.
- 25.



307984

- do y se le lava con cloroformo. Se separa del filtrado, en vacío, el disolvente, se recoge el residuo en éter dietílico, se lava la solución etérea primeramente con lejía de sosa cáustica 2-n y luego con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora en vacío. La destilación del residuo en el tubo de bolas a temperatura de 180-200° del baño de aire y con presión de 0,004 Torr da el éster metílico de ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico, que funde a 38-39°.
- 5.
10. b) De manera análoga a la de a) se obtiene, a partir de la dietilamida de ácido cloroacético, con el éster propílico de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico, el éster propílico del ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico, de punto de ebullición 220/0,009 Torr.
- 15.
- E J E M P L O 5.
- a) A una solución de 1,15 g de sodio en 80 cc de etanol absoluto se añade otra de 11,4 g de éster etílico de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico en 40 cc de etanol absoluto y se calientan ambas a 60° durante 15 minutos. Luego se agregan a la mezcla reaccional 0,5 g de yoduro sódico y 8,3 g de dietilamida de ácido cloroacético y se hierve durante 4 horas en reflujo. Se enfría la mezcla reaccional, se separa por succión el cloruro sódico precipitado y se lava con etanol. Después de evaporar el filtrado en vacío, se recoge el residuo en cloroformo, se enfría hasta 0° la solución clorofórmica, se la lava con lejía de sosa cálcica 2-n y con agua helada, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora en vacío. La destilación
- 20.
- 25.

307984



del residuo da el éster etílico del ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico, que hierve a 190-200°/0,006 Torr.

- b) De manera análoga a la de a) se obtienen:
5. - a partir de la dietilamida del ácido cloroacético, con el éster n-butílico del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico (empleando n-butilato sódico y n-butanol en lugar de etilato sódico y etanol), el éster n-butílico del ácido 3-metoxi-
10. -4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico, de punto de ebullición 205°/0,007 Torr;
- con el éster n-butílico del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-cinámico (empleando n-butilato sódico y n-butanol en lugar de etilato sódico y etanol), el éster n-butílico del ácido 3-
15. metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-cinámico, de punto de fusión 69-70°, en éster dietílico/pentano;
- con el éster metílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hidrocinámico (empleando metilato sódico y metanol en lugar de etilato sódico y etanol), el éster metílico del ácido 3-etoxi-4-
20. -(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico, de punto de ebullición 166-170°/0,009 Torr;
- con el éster etílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hidrocinámico, el éster etílico del ácido 3-etoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico, de punto de ebullición 196-202°/0,006 Torr;
25. - con el éster metílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico (empleando metilato sódico y metanol en lugar de etilato sódico y etanol), el éster metílico del ácido 3-etoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-cinámico, de punto de fusión 94-96° en

307984



cloruro de metileno/pentano;

5. - y con el éster etílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico, el éster etílico del ácido 3-etoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-cinámico, de punto de fusión 93-94° en cloruro de metileno/pentano.

E J E M P L O 6.

10. a) A una solución de 2,4 g de sodio en 150 cc de metanol absoluto se añaden 20,8 g de éster metílico del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-cinámico, Se evapora la solución en vacío y se seca el residuo a 60° y 2 Torr. Luego se le disuelve en 150 cc de dimetilformamida, se le trata con 0,5 g de yoduro sódico y 15 g de dietilamida del ácido cloroacético y se calienta la
15. mezcla a 130° durante 5 y 1/2 horas. Luego se enfría hasta 20°, se separa por succión el cloruro sódico precipitado, se le lava con éter dietílico y se concentra el filtrado en vacío: Se recoge el residuo en cloroformo, se lava la solución clorofórmica con lejía 2-n de sosa cálcica y con agua, se la seca
20. sobre sulfato sódico y se la evapora en vacío. La recristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dietílico/pentano da el éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-cinámico, de punto de fusión 67-69°.
25. b) De manera análoga a la de a), se obtiene, a partir de la dietilamida de ácido cloroacético, con éster etílico de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-cinámico (empleando etilato sódico y etanol en lugar de metilato sódico y metanol), el éster etílico del ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-cinámico, de punto de fusión 63-65° en cloruro de metileno/pentano.



307984

EJEMPLO 7.

5. En una solución de 2,4 g de sodio en 150 cc de etanol absoluto se recogen 22,4 g (0,1 mol) de éster etílico del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico. El residuo que se obtiene después de evaporar la solución en vacío se seca durante 12 horas a 60° en alto vacío y a continuación se disuelve en 150 cc de dimetilformamida absoluta, se trata con 18 g (0,11 moles) de morfólida del ácido cloroacético y 0,5 g de yoduro sódico y, con agitación constante se calienta en reflujo durante 14 horas.

10. Luego se evapora en vacío y a 60° la solución reaccional (pH = 6) y se recoge el residuo con cloroformo/éter 1:1. Se lava esta solución con agua helada, con lejía 2-n de sosa cálcica, enfriada con hielo, y otra vez agua helada, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. La destilación del residuo a 0,005 Torr da el éster etílico puro del ácido 3-metoxi-4-(morfolino carbamoilmetoxi)-hidrocinámico. Punto de ebullición, 196-198°/0,005 Torr, n_D^{20} 1,5340.

15. 20.

EJEMPLO 8.

25. A una mezcla de 21,1 g (0,11 moles) de cloruro de ácido p-toluensulfónico y 13,1 g (0,1 mol) de dietilamida de ácido glicólico se añaden a gotas, agitando y en el curso de 4 horas, 4,53 g (0,113 moles) de hidróxido sódico, disueltos en 14,3 cc de agua. Mediante refrigeración con agua, se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional a 20-25°. Terminada



307984

- la adición de la lejía de sosa cálcica, se prosigue la agitación durante 4 horas todavía. Luego se agregan 22,4 g (0,1 mol) de éster etílico del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-hidrocinámico y 8,33 cc de lejía 12-n de sosa cálcica y se calienta la mezcla reaccional a 80°. Después del enfriamiento, se diluye con 100 cc de agua y se extrae con unos 150 cc de cloroformo el éster etílico de ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico que se precipita. Se lava la solución clorofórmica, consecutivamente, con 25 cc de lejía potásica al 10% 25 cc de ácido clorhídrico al 10% y 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se destila el cloroformo. La destilación del residuo por dos veces da el éster etílico puro del ácido 3-metoxi-4-(N,N-dietilcarbamoilmetoxi)-hidrocinámico. Punto de ebullición, 190-200°/0,006 Torr, n_D^{20} 1,5170.
- 5.
- 10.

= . =

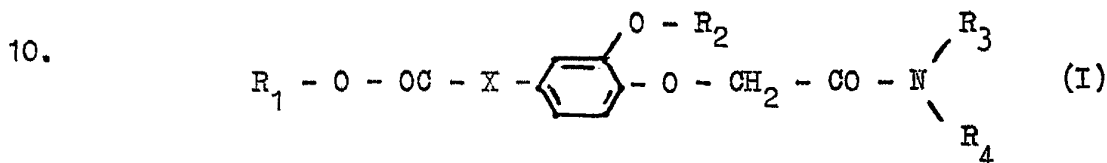
307984



N O T A

Hecha la descripción del invento, lo que se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 278/64, depositada el 10 de Enero de 1.964.

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



en que

- 15. 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

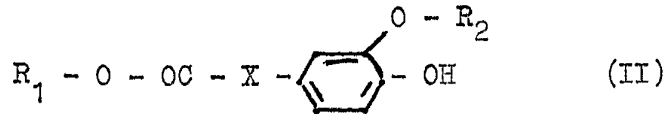
R₃ y R₄ significan junto con el nitrógeno, y en ocasiones con un átomo de oxígeno como miembro cíclico,

- 20. un radical heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros cíclicos,

caracterizado por hacerse reaccionar un fenol de la fórmula general II

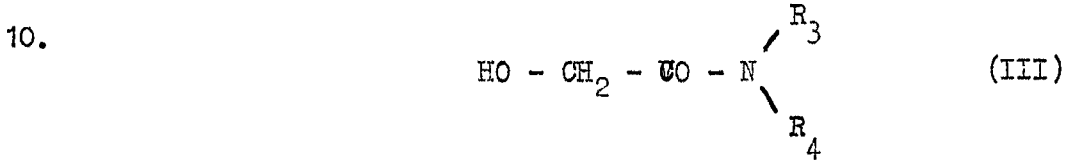


307984



en que X, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I,

- 5. en presencia de un agente combinador de ácido, o bien una sal de un fenol de dicha clase, con un éster reactivo de un compuesto hidroxílico de la fórmula general III



en que R₃ y R₄ tienen el significado expuesto en la fórmula I.

- 15. 2. Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido ariloxiacético.

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

20. Madrid, a 9 de Enero de 1.965

J.R. GEIGY A.G.

p. a. JAIME ISERN

P. P.