

308918



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

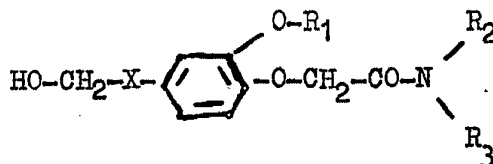
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DEL ACIDO  
ARILLOXIACETICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domi-  
ciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-  
miento para la preparación de nuevas amidas del ácido  
ariloxiacético, que muestran materias medicamentosas  
valiosas y productos intermedios para la preparación de  
5. tales materias.

Los compuestos de la fórmula general I,





en la que

308918

X significa el enlace directo, el grupo metilénico ( $-\text{CH}_2-$ ), etilénico ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) o vinilénico ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ),

5.  $R_1$  y  $R_2$  significan un grupo alquílico inferior,

$R_3$  significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, o

10.  $R_2$  y  $R_3$  significan junto con el nitrógeno, eventualmente con un átomo de oxígeno como eslabón del anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo,

no eran conocidos hasta ahora. Como ahora se ha hallado, tales compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial actividad narcótica de corta duración.

15. Se pueden utilizar como narcóticos, especialmente para la realización ambulatoria de intervenciones quirúrgicas sencillas y cortas pero dolorosas. Se aplican de preferencia en forma parentérica, especialmente intravenosa, como dispersión o como solución en una mezcla de agua y un intermediario de solución utilizable clínicamente.

20.

25. En los compuestos de la fórmula general I, pueden ser  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  como radicales alquílicos inferiores, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, n-amílico e isoamílico, y  $R_3$  como radical alcoxi, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi y butoxi secundario, n-amiloxi o isoamiloxi.





disolvente, como un alcanol inferior o dioxano. Como agente reductor también es apropiado de isopropilato de aluminio, que está disuelto en isopropanol, en especial para la preparación de compuestos que caen bajo la fórmula general I, en la que X significa el grupo vinilénico.

Los materiales de partida de la fórmula general II se preparan por ejemplo al condensar 3-alcoxi-4-hidroxi-benzaldehído, -fenilacetaldehído, -cinámicoaldehído e hidrocínámicoaldehído, en presencia de legía de sosa alcohólica con dietilamida, pirrolidida, piperidida, hexametilimidida o bien morfólida del ácido cloroacético. Tales materiales de partida son por ejemplo los derivados 2-metoxi, 2-etoxi, 2-propoxi, 2-isopropoxi, 2-n-butoxi, 2-butoxi secundario, 2-n-amiloxi y 2-isoamiloxi de la dietilamida de los ácidos 4-formil-, 4-formilmetil-, 4-(2'-formil-etil)-, 4-(2'-formil-vinil)-fenoxiacético o los derivados correspondientes dimetilamida, morfólida, pirrolidida, piperidida, hexametilimidida.

Los nuevos compuestos, como se cita más adelante, se aplican de preferencia en forma intravenosa. Los flúidos inyectables contienen de 1 - 5% de sustancia activa, agua, un intermediario de solución o emulsor. Como intermediario de solución o emulsor, se pueden utilizar los compuestos siguientes: propilenglicol, benzoato sódico o la sal sódica de un ácido hidroxibenzoico, sales solubles en agua de ácidos biliares, como dehidrocolato sódico, desoxicolato sódico, colato de etanolamina, sales del ácido alfa-neftilacético con sodio o bases orgánicas, como morfolina y dietánolamina, así como preparados de lecitina exenta de pirógeno, pobre de fosfátido de inosita y de



308918

aceite, eventualmente con glicéridos parciales de ácidos grasos superiores, como monooleína o dioleína, y/o sus derivados polioxietilénicos.

- Es especialmente adecuada una dispersión de
5. 1-5% de materia activa, 10-25%, en general 15-20% de derivado de polioxietileno del ácido ricinoleico o de sus glicéridos, por ejemplo el producto del mercado Cremophor EL<sup>(R)</sup>, 5-15%, en general aproximadamente 10% de propilenglicol, 1-5%, en general aproximadamente
10. 2,5% de poli-(N-vinil-2-pirrolidona), por ejemplo el producto del mercado Kollidon 25<sup>(R)</sup> con un peso molecular medio de 20.000 a 25.000, y eventualmente hasta un 1,5% de glucosa.

10. Tal dispersión se puede preparar por ejemplo, como sigue:

20. a) 2,5 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxi-1'-propenil)-fenoxiacético se disuelven bajo ligero calentamiento en una mezcla de 15,0 g de Cremophor EL<sup>(R)</sup> (densidad 1,050 - 1,070 a 25°C, viscosidad 550-580 cP a 25°C, índice de saponificación 56-66, índice hidroxílico 57-80, fabricante BASF, Ludwigshafen) y 10,0 g de propilenglicol. 2,5 g de Kollidon 25<sup>(R)</sup> (poli(N-vinil-2-pirrolidona) ensayada biológicamente)
25. y 1,5 g de glucosa se disuelven en 60 g de agua destilada. Ambas soluciones se mezclan y se completan a 100 cc con agua destilada. Tras filtración mediante filtro de vidrio G 4, la solución se embotella en ampollas incolores de 5 o 10 cc y se esteriliza en autoclaves a 120°C y 1 atmósfera durante 20 minutos. Las soluciones así
- 30.



preparadas contienen 25 mg de materia activa por cc.

5. b) Se obtiene una solución de igual contenido de materia activa bajo utilización de 15,0 g de propilenglicol, 5,0 g de Kollidon 25<sup>(R)</sup>; eliminación de la glucosa y dosis que permanecen iguales de los componentes usuales.

10. El ejemplo siguiente aclara más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no representa su única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

#### EJEMPLO

15. a) 304 g de vainillina se hierven a reflujo durante 15 minutos en una solución de 80 g de hidróxido sódico en 80 cc de agua y un litro de etanol. Luego se adicionan en forma de gotas 320 g de dietilamida del ácido cloroacético y la mezcla reaccional se hierve durante otras 6 horas. Luego se enfría, se succiona el cloruro sódico que precipita, y se lava con etanol. Lo filtrado se evapora en vacío, el residuo se fija en cloroformo, la solución de cloroformo se lava con lejía de sosa 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación del residuo a 0,002 torr., da la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-formil-fenoxiacético, que hierve a esta presión a 164°. Esta se deja cristalizar en cloruro de metileno-éter dietílico-hexano, punto de fusión 75-77°.
- 20.
- 25.

- b) Se disuelven 10 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-formil-fenoxiacético en 100 cc de metanol y



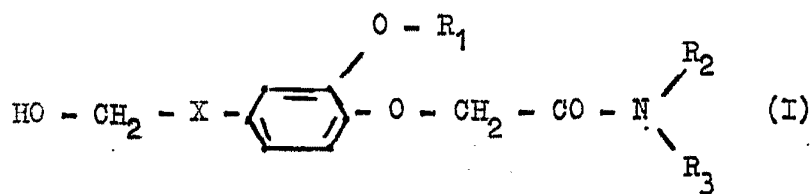
- se reduce con hidrógeno a presión normal y 20° en presencia de níquel Raney. La solución hidrogenada se succiona del catalizador, ésta se lava con metanol y lo filtrado se evapora en vacío. Se fracciona el residuo a 0,005 torr.;
5. la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxi-acético hierve bajo esta presión a 180° y se solidifica para formar cristales, que funden a 42-43°. Al recristalizar en cloruro metilénico-éter dietílico-pentano se eleva el punto de fusión a 43-44°.
10. c) Análogamente a a) se obtiene a partir de 166 g de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído con 160 g de dietilamida del ácido cloroacético, la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-formil-fenoxiacético, punto de ebullición 176-180°/0,05 torr, punto de fusión 41-44°,
15. en forma análoga a b) con hidrógeno y níquel Raney, la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético, punto de ebullición 202°/0,05 torr.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 1260/64 del 4 de febrero de 1964.

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



en la que

- 10. X significa el enlace directo, el grupo metilénico (-CH<sub>2</sub>-), etilénico (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) o vinilénico (-CH=CH-),

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan un grupo alquílico inferior,

R<sub>3</sub> significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, o

- 15. R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan junto con el nitrógeno, eventual-



= 10 =  
308918



una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 3 de febrero de 1965

J.R. GEIGY A.G.

5.

p.a.

JAIME ISERN

P. P.