



308920

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., residente en BASEL (Suiza).

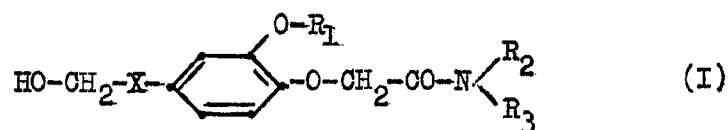
= . . =

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
tales materias.

5.

Los compuestos de la fórmula general I,





308920

en la que

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,

15.

no eran conocidos hasta ahora. Como ahora se ha hallado, tales compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial actividad narcótica de corta duración, 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 II pueden ser R_1 , R_2 y R_3 , como radicales alquílicos inferiores, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butilico, butílico secundario, n-amílico e isoamílico, y R_3 como radicales alcóxi, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, y butoxi secundario, n-amiloxi o isoamiloxi.

30.

Si R_2 y R_3 forman junto con el nitrógeno un anillo heterocíclico, se trata por ejemplo del radical de

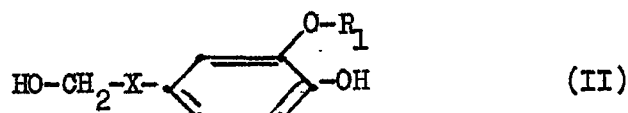


308920

1-pirrodinilo, piperidino, hexametilenoimino o morfolino,

Para la preparación de un nuevo compuesto de la fórmula general I se hace reaccionar un fenol sustituido de la fórmula general II,

5.



10.

en la que

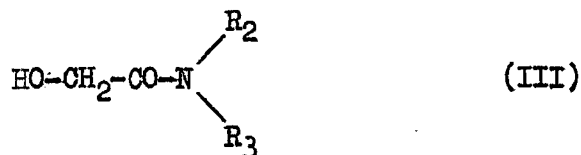
X y R₁ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

en presencia de un agente ligador de ácido o una sal de uno de tales fenoles, en especial una sal alcalina,

15.

con un éster capaz de reacción de un compuesto hidroxílico de la fórmula general III,

20.



en la que

25.

R₂ y R₃ tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

Como agente ligador de ácido, es adecuado de preferencia hidróxido sódico o un alcoholato sódico y como disolvente, un alcohol inferior o una mezcla de alcohol-agua.

30.

Además es adecuado como agente ligador de ácido, carbo-

308920



- nato sódico y potásico en acetona o en otro disolvente orgánico. También se puede partir de las sales sódicas de los fenoles de la fórmula general II y en este caso se trabaja en un disolvente exento de grupos hidroxílicos, como benceno, toluol, xilol o en especial dimetilformamida.
5. Ejemplos de tales fenoles sustituidos de la fórmula general II son los derivados de 3-metoxi, 3-etoxi, 3-propoxi, 3-isopropoxi, 3-n-butoxi, 3-butoxi secundario, 3-n-amiloxi y 3-isoamiloxi de 4-hidroxi-bencilalcohol, así
10. como de 4-hidroxi-feniletilalcohol, el 3-(3'-metoxi-4'-hidroxi-fenil)-propan-1-ol y -2-propen-1-ol, así como los compuestos correspondientes 3'-etoxi, 3'-propoxi, 3'-isopropoxi, 3'-n-butoxi, 3'-butoxi secundario, 3'-n-amiloxi y 3'-isoamiloxi. Ejemplos para los segundos componentes de reacción, que abarcan los ésteres capaces de
15. reacción de los compuestos hidroxílicos de la fórmula general III, son la dimetilamida, dietilamida, pirrolidida, piperidida, hexametenimida, morfolida y (N-etoxietilamida) del ácido cloroacético, así como el éster
20. del ácido metansulfónico y del ácido p-toluolsulfónico de dimetilamida, dietilamida, pirrolidida, piperidida, hexametenimida, morfolida y (N-etoxietilamida) del ácido glicólico.

- Los nuevos compuestos, como se cita más adelante,
25. se aplican de preferencia en forma intravenosa. Los fluidos 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,
30. sales solubles en agua de ácidos biliares, como dehidro-



308920

- colato sódico, desoxicolato sódico, colato de etanolamina, sales del ácido alfa-neftilacético con sodio o bases orgánicas, como morfolina y dietanolamina, así como preparados de lecitina exenta de pirógeno, pobre de fosfátido de inosita y de aceite, eventualmente con glicéridos parciales de ácidos grasos superiores, como monoolefina o dioleína, y/o sus derivados polioxietilénicos.

- Es especialmente adecuada una dispersión de 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^(R), 5 - 15%, en general aproximadamente 10% del propilenglicol, 1 - 5%, en general aproximadamente 2,5% de poli-(N-vinil-2-pirrolidona), por ejemplo el producto del mercado Kollidon 25^(R) con un peso molecular medio de 20.000 a 25.000, y eventualmente hasta un 1,5% de glucosa.

Tal dispersión se puede preparar por ejemplo, como sigue:

20. a) 2,5 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropenil)-fenoxiacético se disuelven bajo ligero calentamiento en una mezcla de 15,0 g de Cremophor EL^(R) (densidad 1,050 - 1,070 a 25°C, viscosidad 550-580 cP a 25°C, índice de saponificación 56-66, índice hidrofílico 57-80, fabricante BASF, Ludwigshafen) y 10,0 g de propilenglicol. 2,5 g de Kollidon 25^(R) (poli-(N-vinil-2-pirrolidona) ensayada biológicamente) 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.
- 25.
30. Tras filtración mediante filtro de vidrio G 4, la solución



300020

se embotella en ampollas incoloras de 5 o 10 cc y se esteriliza en autoclaves a 120° y 1 atmósfera durante 20 minutos. Las soluciones así 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^(R); eliminación de la glucosa y dosis que permanecen iguales de los componentes usuales.

10. Los ejemplos que siguen aclaran la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos; sin embargo no representan sus únicas formas de realización, Las temperaturas se indican en grados Celsius.

15. EJEMPLO 1.

20. Se disuelven 15,4 g de alcohol vínico y 4 g de hidróxido sódico en una mezcla hirviente de 4 cc de agua y 50 cc de etanol, luego se añaden 0,5 g de yoduro sódico y 16 g de dietilamida del ácido cloroacético y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante otras 14 horas. Luego se enfría a 20°, se succiona del cloruro sódico precipitado, este se lava con etanol y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo se fija en cloroformo,
25. se lava con solución de hidróxido sódico 2-n y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra en vacío. Se fracciona el residuo a 0,005 torr; la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético hierve bajo esta presión a 180°
30. y se solidifica para formar cristales que funden a 42-43°.



303920

La recristalización en cloruro metilático-éter dietílico-pentano eleva la temperatura de fusión a 43-44°.

E J E M P L O 2.

5.

a) Se adiciona una solución de 21 g de alcohol 3-metoxi-4-hidroxi-fenetílico en 100 cc de etanol absoluto a una solución de 2,9 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto y la mezcla se hierve a reflujo, durante 10. 15 minutos, se adicionan 0,5 g de yoduro sódico, así como en forma de gotas 20,6 g de dietilamida del ácido cloroacético y se hierve bajo reflujo hasta reacción neutra de la mezcla reaccional. Tras enfriado a 20°, se succiona del cloruro sódico precipitado, se lava con etanol este, 15. y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo se fija en 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 0,01 torr, da la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(2'-hidroxi-etil)-fenoxiacético, que hierve bajo esta presión a 222-225°.

20.

b) Análogamente a a) se obtiene de la dietilamida del ácido cloroacético con el 3-(3'-metoxi-4'-hidroxi-fenil)-propan-1-ol, la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxi-propil)-fenoxiacético. Punto de ebullición 25. 218-223°/0,009 torr;

con el 3-(4'-hidroxi-3'-metoxi-fenil)-2-propen-1-ol, la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxi-1'-propenil)-fenoxiacético, punto de ebullición 213°/0,005 torr;

con el 3-etoxi-4-hidroxi-bencilalcohol, la dietilemida del ácido 2-etoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético, punto 30.

308920



de ebullición 202°/0,05 torr;
y de la (N-etoxi-etilamida) del ácido cloroacético con
el 3-(3'-metoxi-4'-hidroxi-fenil)-propan-1-ol, la
N-etoxi-etilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxi-pro-
5. pil)-fenoxiacético, punto de ebullición 201-207/0,01
torr.

E J E M P L O 3.

10. a) 104 g de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico se
disuelven bajo débil calentamiento en 520 cc de etanol
absoluto, la solución se satura con gas clorhídrico seco,
se hierve a reflujo durante 5 horas y se evapora en vacío.
El residuo se fija en éter dietílico, la solución etérica
15. se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y
con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en
vacío. La destilación del residuo a 0,01 torr., da el
éster etílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico, que
bajo esta presión hierve a 180-185° y se solidifica
20. para formar cristales que funden a 54-56°.

b) 44,8 g de éster etílico del ácido 3-etoxi-4-
hidroxi-cinámico se disuelven en 500 cc de etanol abso-
luto y se hidrogena en presencia de paladio-carbono con
hidrógeno a 20° y presión atmosférica, hasta que no se
25. absorbe más hidrógeno. Se succiona el catalizador, se
lava con etanol y lo filtrado se evapora en vacío. El
residuo recristaliza en éter dietílico-pentano y se ob-
tiene el éster etílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hi-
drocinámico, que funde a 38 - 39,5°.

30. c) Se gotea una solución de 29,2 g de éster etí-

308920



- lico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hidrocinámico en 50 cc de éter dietílico absoluto bajo buena vibración con una velocidad tal a una suspensión de 9,3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de éter dietílico absoluto,
5. que la mezcla reaccional hierve ligeramente. Tras finalizar la adición gota a gota, se hierve esa a reflujo durante 3 horas, luego se enfría y se trata bajo buena vibración en forma de gotas y en el término de 2,5 horas con 240 cc de agua. A continuación se adicionan
10. 100 cc de éter dietílico, y se hace pasar anhídrido carbónico hasta la saturación. La fase etérica se separa, la fase acuosa se extrae con éster etílico del ácido acético, las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo recristaliza en éter dietílico-pentano; el 3-(3'-etoxi-4'-hidroxipenil)-propano-1-ol obtenido funde a 63-64°.

- d) Del derivado fenilpropanol obtenido según c) se prepara con dietilamida del ácido cloroacético en forma análoga a 2 a), la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 215°/0,06 torr.

E J E M P L O 4.

25. a) A una solución de 1,15 g de sodio en 50 cc de etanol absoluto se ceden 7,7 g de alcohol vainílico y se calienta a reflujo durante 15 minutos. A la solución de color amarillo, así obtenida, se adicionan 0,3 g de yoduro sódico y 7,7 g de morfólida del ácido cloroacético y se hierve a reflujo, bajo agitación durante 4 1/2 horas.
30. Después de este tiempo la mezcla reaccional reacciona

308920 300020



- neutra y se evapora en vacío a 40°. El residuo se trata con 90 cc de bencina/éter/agua 1:1:1 y se muchan los cristales así obtenidos. Tras lavado a fondo con bencina/éter/agua 1:1:1 se obtiene mediante recristalización
5. en acetona, la morfólida pura del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético. Punto de fusión 129-130°.
- b) Análogamente a a), se obtiene mediante reacción del alcohol vanílico o bien 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenol con morfólida del ácido cloroacético, piperidida del ácido cloroacético y pirrolidida del ácido cloroacético, la piperidida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético, punto de fusión 107-108° (en acetato de etilo/pentano); la pirrolidida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético, punto de fusión 114-115° (en cloroformo/acetato de etilo); la morfólida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 200-203°/0,07 torr., n_D^{20} 1,5530; la piperidida del ácido 2-metoxi-4(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 202-206°/0,0001 torr., n_D^{23} 1,5506, así como la pirrolidida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 217-218°/0,001 torr., n_D^{23} 1,5557.
- 10.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 5.

20. a) A una mezcla de 8,85 g de cloruro del ácido p-toluolsulfónico y 5,50 g de dietilamida del ácido glicólico se adicionan en forma de gotas, bajo agitación y en el término de 2 1/2 horas, 1,905 g de hidróxido
30. sódico, disuelto en 6 cc de agua. Mediante enfriamiento

308920



- con agua, se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional a 20-25°. Tras Finalizar la adición de la lejía de sosa se agita todavía durante 4 horas a 20-25°. Luego se adicionan 7,64 g de 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-
5. fenol y 3,5 cc de lejía de sosa 2-n. Se forma una pasta espesa, que va en solución al calentar a 80°. Tras 10 minutos de permanencia a 80° se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con 40 cc de agua y la mezcla reaccional se extrae tres veces con 40 cc de cloroformo
10. cada vez. La solución de cloroformo se extrae con, uno tras otro, 10 cc de lejía potásica al 10% y ácido clorhídrico al 10% y a continuación se lava hasta neutralizar con agua, se seca sobre sulfato sódico y el cloroformo destila en vacío.
15. Una sola destilación del residuo a 0,009 torr. de la dietilamida pura del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético. Punto de ebullición 218-223°/0,009 torr., n_D^{20} 1,5353.
20. b) Análogamente a a) se obtiene a partir de la dietilamida del ácido glicólico y el 2-metoxi-4-hidroximetil-fenol, la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(hidroximetil)-fenoxiacético. Punto de fusión 43 - 44° (en cloruro de metileno-éter dietílico-pentano).

25.

= . =



NO TA

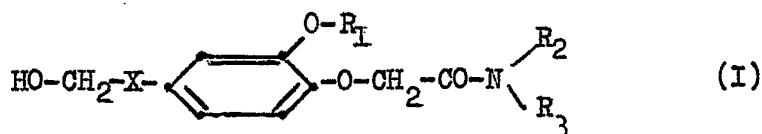
308 123

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 1260/64 del 4 de Febrero de 1.964.

5-

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

10.



en la que

15-

X significa el enlace directo, el grupo metilénico (-CH₂-), etilénico (-CH₂-CH₂-) o vinilénico (-CH=CH-),

R₁ y R₂ significan un grupo alquílico inferior,

20.

R₃ significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, o

R₂ y R₃ significan junto con el nitrógeno, eventualmente con un átomo de oxígeno como eslabón de anillo, un radical heterocíclico saturado de 5 - 7 miembros de anillo,

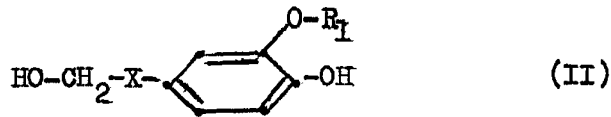
25.

308920



caracterizado porque un fenol sustituido de la fórmula general II,

5.



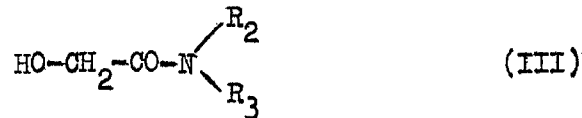
en la que

10.

X y R₁ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

e-n presencia de un agente ligador de ácido o una sal de uno de tales fenoles se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un compuesto hidroxílico de la fórmula general III,

15.



en la que

20.

R₂ y R₃ tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

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

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

Madrid, a 3 FEB 1955

J.R. GEIGY., A.G.

p.a. JAIME ISERN

p.p.