



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

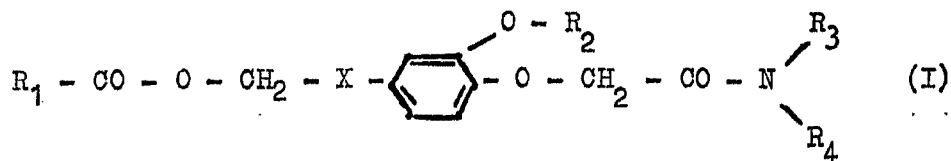
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DEL ACIDO ARILOXIACETICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento 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,





309175

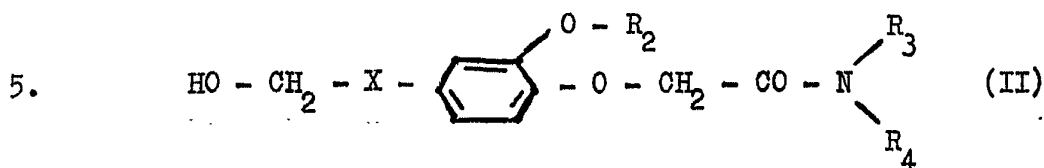
en la que

- X significa el enlace directo, el grupo metilénico ($-\text{CH}_2-$), etilénico ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) o vinilénico ($-\text{CH}=\text{CH}-$),
- R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
5. R_2 y R_3 significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, o
- R_3 y R_4 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,
10. no eran conocidos hasta el presente. 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,
15. 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. En los compuestos de la fórmula general I, pueden ser R_1 , R_2 , R_3 y R_4 como radicales alquílicos inferiores, el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, n-amílico e isoamílico, y R_4 como radical alcoxi inferior, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi y butoxi secundario, n-amiloxi o isoamiloxi.
25. Si R_3 y R_4 forman junto con el nitrógeno y eventualmente con un átomo de oxígeno como eslabón del anillo, un anillo heterocíclico, se trata por ejemplo del radical de 1-pirrodinilo, piperi-



dino, hexametenimino o morfolino.

Para la preparación de un nuevo compuesto de la fórmula general I, se transforma un compuesto hidroxílico de la fórmula general II,



en la que

X, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10. o un derivado capaz de reacción de uno de tales compuestos, en una forma de por sí conocida en un compuesto alkaniloxi correspondiente. Un camino para llegar a uno de tales compuestos consiste en la esterificación de un compuesto hidroxílico libre de la fórmula general II con un ácido alcánico inferior de la fórmula general IIa,
- 15.



en la que



R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

o con un derivado funcional de uno de tales ácidos alcánicos.

- La reacción de los ácidos alcánicos inferiores, libres como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido isobutírico, con compuestos hidroxílicos de la fórmula general II, se efectúa, por ejemplo, en presencia de un catalizador, como por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, gas clorhídrico seco, ácido fosfórico o ácido p-toluolsulfónico en ácido alcánico en exceso, o en presencia de una carbodiimida, como por ejemplo dicitclohexil- o di-p-tolilcarbodiimida, así como en presencia de N,N'-carbonil-diimidazol, en un disolvente, como dioxano seco, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Si se hace reaccionar con compuestos hidroxílicos, en lugar de los ácidos alcánicos citados libres, sus derivados funcionales, capaces de reacción, como haluros o anhídridos, se efectúa la reacción de preferencia en presencia de un agente ligador de ácido. Como agente ligador de ácido es adecuado, por ejemplo, piridina y trietilamina -éstas se pueden utilizar en exceso como disolventes- o carbonato potásico en un disolvente o diluyente, como benceno, tolueno o acetona.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Otra variante de procedimiento para la esterificación de los compuestos hidroxílicos de la fórmula general II consiste en su reacción con una cetena, como por ejemplo la cetena, o con un compuesto, que pone en libertad a ésta, como el éster isopropenílico del ácido acético, de preferencia en presencia de un catalizador, como ácido sulfúrico concentrado, ácido p-toluensulfónico o acetato sódico en un disolvente o diluyente, como acetona o dioxano.
- 25.



- Como ejemplos de los compuestos hidroxílicos utilizados como materiales de partida, de la fórmula general II, son de citar los derivados 2-metoxi, 2-etoxi, 2-propoxi, 2-isopropoxi, 2-n-butoxi, 2-butoxi secundario, 2-n-amiloxi, 2-isoamiloxi de las dimetilamida, dietilamida, N-etoxietilamida, pirrolidida, piperidida, hexametil-
5. nimida y morfolidada de los ácidos 4-hidroximetil-, 4-(2'-hidroxietil)-, 4-(3'-hidroxipropil)-, 4-(3'-hidroxi-1'-propenil)-fenoxiacético. Se alcanza a estos compuestos al hacer reaccionar, por ejemplo los derivados 3-alcoxi-4-hidroxi de alcohol bencílico, alcohol fenético,
10. 3-fenilpropanol o 3-fenil-2-propenol con dimetilamida, dietilamida, N-etoxi-etilamida, pirrolidida, piperidida, hexametilnimida o morfolidada del ácido cloroacético en presencia de yoduro sódico y etilato sódico o hidróxido sódico en etanol o bien en etanol acuoso.
15. Una tercera variante del procedimiento para la esterificación consiste en la reacción de una sal de un ácido alcánico inferior de la fórmula general IIIa -son de citar las sales de sodio, potasio y plomo del ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico, valerianico e isovalerianico- con un éster capaz de reacción
20. de un compuesto hidroxílico de la fórmula general II, en un disolvente o diluyente, como por ejemplo, benceno, tolueno, ligroína, cloroformo, éter, o acetona. Ejemplos de los ésteres aptos para reacción, utilizados como materiales de partida, de la fórmula general II son los ésteres de los ácidos metansulfónico y p-toluensulfónico de la dimetilamida y dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-
25. -hidroxipropil)-fenoxiacético, así como los derivados 2-metoxi, 2-etoxi, 2-propoxi, 2-isopropoxi, 2-n-butoxi, 2-butoxi secundario, 2-n-amiloxi y 2-isoamiloxi de la dimetilamida, dietilamida, N-etoxi-etilamida, pirrolidida, piperidida, hexametilnimida y morfolidada
30. de los ácidos 4-clorometil-, 4-(2'-cloroetil)-, 4-(3'-cloropropil)-, 4-(3'-cloro-1'-propenil)-fenoxiacético, así como los compuestos

309173



análogos de bromo y yodo.

5. Tales materiales de partida se obtienen por ejemplo al hacer reaccionar los compuestos correspondientes 4-hidroximetilo, 4-(2'-hidroxietilo), 4-(3'-hidroxipropilo) o 4-(3'-hidroxi-1'-propenilo) en piridina con cloruro del ácido metansulfónico o p-toluen-sulfónico, o bien en un disolvente inerte, como benceno o éter dietílico, con gas clorhídrico seco o ácido bromhídrico.

10. Los nuevos compuestos, como se cita más adelante, se aplican de preferencia en forma intravenosa. Los fluidos inyectables contienen de 1-5% de sustancia activa, agua, así como un intermediario de solución o emulsor. Como intermediario de solución o emulsor se pueden utilizar los compuestos siguiente: 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
15. del ácido alfa-naftilacético 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
20. monooleína o dioleína, y/o sus derivados polioxietilénicos.

25. 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% de 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.

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



- a) 2,5 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxi-propil)-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
5. 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) 1,5 g de glucosa se disuelven en 60 g de ácido destilada. Ambas soluciones se mezclan y se completan a 100 cc con agua destilada. Tras filtración mediante filtro de vidrio G 4, la solución de embotella en ampollas incoloras de 5 o 10 cc y se esteriliza en autoclaves a 120°C y 1 atmósfera durante 20 minutos. Las soluciones así preparadas contienen 25 mg de materia activa por cc.

- 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.
- 15.

- Los ejemplos siguientes aclaran 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 representan sus únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 20.



3 0 9 1 7 5

EJEMPLO 1.

- a) Se disuelven 15,4 g de alcohol vainílico y 4 g de hidróxido sódico en una mezcla hirviente de 4 cc de agua y 50 cc de etanol, luego se adicionan 0,5 g de yoduro sódico y 16 g de dietilamida del ácido cloroacético y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 14 horas. Luego se enfría a 20 g, se succiona el cloruro sódico precipitado, se lava éste con etanol y lo filtrado se evapora en vacío. El residuo se fija en cloroformo, se lava con solución de hidróxido sódico 2-n- y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora 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° y se solidifica para formar cristales, que funden a 42-43°. La recristalización en cloruro metilénico-éter dietílico-pentano eleva el punto de fusión a 43-44°.
- b) Se añaden gota a gota 5 g de cloruro de propionilo en el término de 5 minutos bajo agitación magnética en una solución de 8 g de la dietilamida del ácido fenoxiacético preparada según a) en 30 cc de piridina y la mezcla se agita a 20° durante 8 horas. Luego se trata con 80 cc de éter, se succiona el precipitado originado y se le lava con éter. Lo filtrado se evapora en vacío, el residuo se fija en agua, se trata con ácido clorhídrico 2-n hasta reacción ácido congo y se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación del residuo en el tubo de bolas a 0,007 torr. da la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-propioniloximetil-fenoxiacético, que bajo esta presión hierve a 170°.



309175

5. c) Se deja reposar a 20°, durante 3 días, una solución de 2,1 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético en 6 cc de piridina y 6 cc de anhídrido del ácido acético y luego se evapora a 40° y 12 torr. El residuo se trata con 30 cc de solución acuosa saturada de carbonato sódico, la mezcla se extrae con éter dietílico, la solución etérica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación del residuo en el tubo de bolas a 0,0002 torr., da la dietilamida del ácido 2-metoxi-
10. -4-acetoximetil-fenoxiacético, que bajo esta presión a una temperatura de 210° de bajo de aire pasa en la destilación y solidifica en forma de cristales de punto de fusión 40,5-43°.

15. d) Se obtiene análogamente a partir de la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético y del anhídrido del ácido butírico, la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-butiroximetil-fenoxiacético, punto de ebullición 181-183° / 0,001 torr., n_D^{20} 1,5180.

EJEMPLO 2.

20. a) Se adiciona una solución de 21 g de 3-metoxi-
25. -4-hidroxifenétanol 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 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 a reflujo hasta reacción neutra de la mezcla reaccional. Tras refrigeración a 20° se succiona del cloruro sódico precipitado, se lava éste con etanol y lo filtrado se evapora 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. La destilación del residuo a 0,01 torr., da la



dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(2'-hidroxietil)-fenoxiacético, que hierve bajo esta presión a 222-225°.

- b) En forma análoga a a) se obtiene a partir de la dietilamida del ácido cloroacético con el 3-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-propan-1-ol, la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 218-223°/0,009 torr - con el 3-etoxi-4-hidroxibencilalcohol, la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético, punto de ebullición 202°/0,05 torr., y a partir de la N-etoxi-etilamida del ácido cloroacético con el 3-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-propan-1-ol, la N-etoxi-etilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 201-207°/0,01 torr.

- c) Se deja reposar a 20° durante 48 horas, una solución de 15 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético en 15 cc de piridina y 15 cc de anhídrido del ácido acético y luego se evapora a 60° y 12 torr. El residuo se trata con 24 cc de solución acuosa, saturada de carbonato sódico, la mezcla se extrae con éter dietílico, la solución etérica se lava con solución saturada de cloruro sódico, 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-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético, que bajo esta presión hierve a 180-187°, n_D^{20} 1,5155.

- d) En forma análoga a c) se obtiene a partir de la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(2'-hidroxietil)-fenoxiacético preparado según a), la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(2'-acetoxietil)-fenoxiacético, punto de ebullición 260°/12 torr., n_D^{20} 1,5188, y a partir de la

309175



N-etoxi-etilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-
-fenoxiacético preparado según b), la N-etoxi-etilamida
del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético,
punto de ebullición 174-175^o/0,005 torr., n_D^{20} 1,5090.

5. e) Se adicionan gota a gota a 20^o y bajo agita-
ción, 6 g de cloruro de propionilo a una solución de
7,2 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(2'-hidroxietil)-
-fenoxiacético en 40 cc de piridina, con lo que la tempera-
tura de la solución se eleva a 40^o. La mezcla reaccional
10. se agita durante 24 horas, luego se vierte sobre 95 cc de
agua, se trata con ácido clorhídrico 5-n hasta reacción
ácido congo y se extrae con cloroformo. Se lava el extrac-
to de cloroformo con ácido clorhídrico 2-n, agua, solución
acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre
15. sulfato sódico y se evapora a presión reducida. La desti-
lación del residuo en alto vacío conduce a la dietilamida
del ácido 2-metoxi-4-(2'-propioniloxietil)-fenoxiacético,
punto de ebullición 195-200^o/0,001 torr., n_D^{20} = 1,5149.
- f) En forma análoga a e) se obtiene a partir de la
20. dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxi-
acético preparada según b), la dietilamida del ácido
2-metoxi-4-(3'-propioniloxipropil)-fenoxiacético, punto
de ebullición 200^o/0,006 torr, n_D^{20} 1,5100, y a partir de
la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-hidroximetil-fenoxiacé-
25. tico preparada asimismo según b), la dietilamida del ácido
2-etoxi-4-propioniloximetil-fenoxiacético, punto de ebu-
llición 191-200^o/0,005 torr., n_D^{20} 1,5152.

3 0 9 1 7 5



EJEMPLO 3.

5. a) Se disuelven 104 g de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico 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 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 hierve bajo esta presión a 180-185° y solidifica para formar cristales que funden a 54-56°.

15. b) 44,8 g de éster etílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-cinámico se disuelven en 500 cc de etanol absoluto y se hidrogena con hidrógeno a 20° y presión atmosférica en presencia de paladio-carbono hasta que no se 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 obtiene el éster etílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hidrocínámico, que funde a 38-39,5°.

25. c) Se añade gota a gota una solución de 29,2 g de éster etílico del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-hidrocínámico 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, que la mezcla reaccional hierve ligeramente. Tras finalizar la adición gota a gota, se hierve ésa de nuevo bajo reflujo durante 3 horas, luego bajo refrigeración y buena vibración, se trata en forma de gotas y en el término de 30. 2,5 horas con 240 cc de agua.



- A continuación se adicionan 100 cc de éter dietílico y luego se hace pasar anhídrido carbónico hasta la saturación. Se separa la fase etérica, 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 recrystaliza en éter dietílico-pentano; el 3-(3'-etoxi-4'-hidroxifenil)-propan-1-ol obtenido funde a 63-64°.
- 5.
10. d) A partir del derivado fenilpropanol obtenido según c) se prepara con dietilamida del ácido cloroacético, análogamente a 2 a), la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 215°/0,06 torr.
15. e) Análogamente a 2 c) se obtiene a partir de la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 200-205°/0,02 torr., n_D^{20} 1,5114.
20. f) Se deja añadir gota a gota 6 g de cloruro de propionilo a 20° bajo agitación a una solución de 7 g de dietilamida del ácido 2-etoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético en 40 cc de piridina, con lo que la temperatura de la solución se aumentó a 63°. La mezcla reaccional se agita durante 24 horas, luego se vierte sobre 75 cc de agua, se trata con ácido clorhídrico 5-n hasta reacción ácido congo y se extrae con cloroformo. Se lava el extracto de cloroformo con ácido clorhídrico 2-n, agua solución acuosa, saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sul-
- 25.



fato sódico y se evapora a presión reducida. La destilación del residuo en alto vacío conduce a la dietilamida del ácido 2-etoxi-4-(3'-propioniloxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 220/0,06 torr., n_D^{20} 1,5080.

3. EJEMPLO 4.

- a) A una suspensión de 4 g de piperidida del ácido 2-metoxi-4-hidroxifenilfenoxiacético en 40 cc de piridina absoluta se ceden 4 cc de anhídrido del ácido acético recién destilado. Tras un corto tiempo se obtiene una solución clara, que se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se evapora a 50-60° en vacío. El residuo oleoso se fija en 200 cc de éter y se lava con 10 cc de agua, dos veces con 10 cc cada vez de solución saturada de sosa y de nuevo con 10 cc de agua. Tras secado sobre sulfato magnésico, la solución etérica se evapora en vacío y el residuo se fracciona dos veces en alto vacío. La piperidida pura del ácido 2-metoxi-4-acetoximetil-fenoxiacético así obtenida se hierve a 190°/0,002 torr., n_D^{24} 1,5414.
- b) Análogamente a) se obtiene mediante reacción de morfolida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético, pirrolidida del ácido 2-metoxi-4-hidroximetil-fenoxiacético, morfolida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, piperidida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, pirrolidida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético, o bien dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético con anhídrido del ácido acético en piridina, los compuestos alcaniloxi siguientes:

309175



- morfolida del ácido 2-metoxi-4-acetoximetil-fenoxiacético, punto de ebullición 191^o/0,005 torr., punto de fusión 90-91^o;
5. pirrolidida del ácido 2-metoxi-4-acetoximetil-fenoxiacético; punto de fusión 110-111^o (en acetato de etilo);
- morfolida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 194-195^o/0,005 torr., n_D^{24} 1,5338, punto de fusión 64-65^o;
10. piperidida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 183^o/0,001 torr., n_D^{25} 1,5316;
- pirrolidida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético, punto de ebullición 182-183^o/0,002 torr., n_D^{25} 1,5345;
- así como
15. dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxi-1'-propenil)-fenoxiacético, punto de ebullición 176-177^o/0,002 torr., n_D^{25} 1,5448.

EJEMPLO 5.

20. En una solución de 10 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético en 50 cc de dioxano absoluto se hace pasar bajo adición de 0,5 g de ácido p-toluensulfónico, durante 8 minutos, una corriente de cetena fuerte, refrigerada con una mezcla refrigerante de hielo y sal de cocina. Además se aumenta la temperatura de la mezcla reaccional, en el término de 3 minutos,
25. de 32^o a 50^o y luego en los 5 minutos siguientes se desciende a la temperatura de partida de 32^o. A continuación se evapora la solución en vacío y el residuo oleoso se



fracciona en alto vacío. La dietilamida así obtenida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético hierva a 180-187 $\frac{2}{0}$,002 torr., n $^{20\text{g}}$ _D 1,5153.

EJEMPLO 6.

5. a) Una solución de 8,9 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético en 20 cc de tolueno absoluto se trata con 3,2 cc de cloruro de tionilo recién destilado y se agita a reflujo durante 14 horas. A continuación, la solución reaccional de color pardo oscuro se evapora en vacío, y el residuo oleoso así obtenido se fracciona dos veces en alto vacío. La dietilamida pura del ácido 2-metoxi-(3'-cloropropil)-fenoxiacético hierva bajo presión de 0,005 torr., a 164-168 $\frac{2}{0}$, n $^{20\text{g}}$ _D 1,5330.
- 10.
15. b) Una solución de 4,3 g de la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-cloropropil)-fenoxiacético obtenida según a) en 40 cc de dimetilformamida se agita a reflujo durante 14 horas con 1,12 g de acetato sódico exento de agua bajo adición de 0,1 g de yoduro sódico. A continuación se evapora en vacío, el residuo se fija en 200 cc de éter y se sacude con 20 cc de agua. Luego se lava la solución de éter, dos veces con 20 cc cada vez de lejía de sosa 2-n y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. La destilación fraccionada del residuo en alto vacío a 0,001 torr., da la dietilamida pura del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético; punto de ebullición 165 $\frac{2}{0}$,001 torr., n $^{20\text{g}}$ _D 1,5156.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 7.

A una solución enfriada en hielo de 2,4 g de áci-



- do acético glacial en 50 cc de cloroformo absoluto se cede una solución enfriada en hielo de 4,2 g de dicitclohexil-carbodiimida en 50 cc de cloroformo absoluto. Después de 15 minutos, se adiciona gota a gota, a esta mezcla y bajo
5. agitación, una solución enfriada en hielo de 5,90 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-hidroxi-propil)-fenoxiacético en 50 cc de piridina absoluta, con lo que la temperatura se mantiene permanentemente a 0°. Después de esto (aproximadamente una hora) se agira todavía duran-
10. te 2 horas a 0°, a continuación durante 14 horas a temperatura ambiente. Para destruir la dicitclohexil-carbodiimida excedente se ceden algunas gotas de ácido acético glacial a la solución, se filtra de la dicitclohexil-urea y lo filtrado se lava con 50 cc cada vez de ácido clorhídrico 2-n, de solución satura de bicarbonato sódico y de agua.
15. Tras secado sobre sulfato sódico, el disolvente se evapora en vacío. El residuo se fija en un poco de acetona, se filtra de la dicitclohexil-urea restante y lo filtrado se evapora de nuevo en vacío. La destilación fraccionada, dos veces, en alto vacío da un aceite, que está disuelto en 150 cc
20. de éter, y se lava de nuevo, dos veces con 5 cc cada vez de lejía de sosa 1-n y 20 cc de agua. Tras secado sobre sulfato sódico se evapora una vez más en vacío. La destilación del residuo en alto vacío da la dietilamida pura del
25. ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético; punto de ebullición 165°/0,001 torr., n_D^{20} 1,5154.

EJEMPLO 8.

- a) A una solución de 8,7 g de dietilamida del ácido
30. 2-metoxi-4-(3'-hidroxipropil)-fenoxiacético en 30 cc de piridina absoluta se adiciona gota a gota bajo agitación,



a -10° , y en el término de 20 minutos, una solución de 6,02 g de cloruro del ácido p-toluensulfónico en 25 cc de piridina absoluta. A continuación se agita todavía durante 4 horas a 0° , luego durante 14 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla reaccional se vierte sobre agua helada y el aceite que con ello precipita se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se lava cuatro veces con 50 cc cada vez de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en alto vacío. El residuo, un aceite de color amarillo, es la dietilamida bruta del ácido 2-metoxi-4-(3'-tosiloxi-propil)-fenoxiacético, que se elabora sin otra purificación.

b) Una solución de 8 g del tosilato obtenido según a) en 50 cc de benceno absoluto se trata con 1,5 g de acetato sódico exento de agua y se agita a reflujo durante 14 horas. Tras el enfriado se fija en 200 cc de éter y la solución etérica se lava dos veces con 30 cc cada vez de agua, 10 cc de lejía de sosa 1-n enfriada en hielo y 20 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en vacío. La destilación dos veces fraccionada del residuo en alto vacío de la dietilamida pura del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético; punto de ebullición $165^{\circ}/0,001$ torr., n_D^{20} 1,5155.

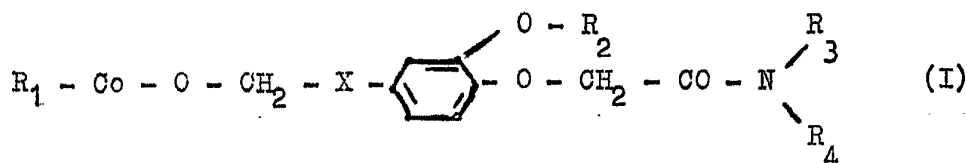


309175

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 1633/64 del 11 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 (-CH₂-), etilénico (-CH₂-CH₂-) o vinilénico (-CH=CH-),

R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

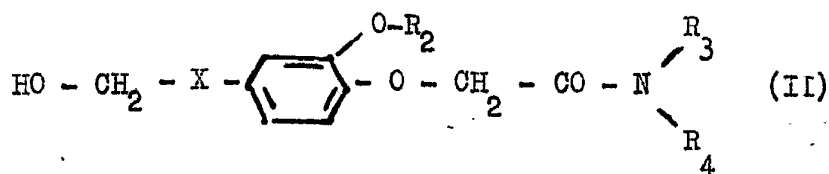
R₂ y R₃ significan un grupo alquílico inferior,

- 15. R₄ significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, o

R₃ y R₄ significa junto con el nitrógeno, eventualmente con un átomo de oxígeno como eslabón del anillo, un radical heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros de anillo,



caracterizado, porque un compuesto hidroxílico de la fórmula general II,



en la que

X, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,

5.

o un derivado capaz de reacción de uno de tales compuestos, se transforma en forma de por sí conocida en un compuesto alcanciloxi correspondiente.

10.

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

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

Madrid, a 10 de Febrero de 1965

15.

p.a. JAIME ISERN

D. P.