

CASE 1932 A



3 0 9 1 7 6

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

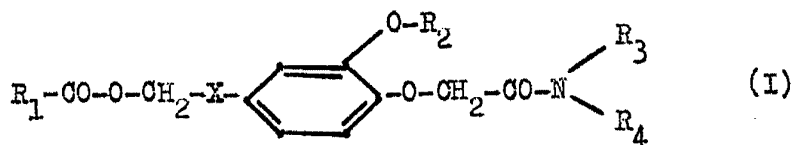
La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de nuevas amidas del ácido ariloxi-
acético, que muestran materias medicamentosas valiosas
y productos intermedios para la preparación de tales ma-
terias.

3 0 9 1 7 6



Los compuestos de la fórmula general I,

5.



10.

en la que

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

15.

R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

R₂ y R₃ significan un grupo alquílico inferior,

R₄ significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, o

20.

R₃ y R₄ 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,

25.

no eran conocidos hasta el presente. Como ahora se 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 quirúrgi-



3 0 9 1 7 6

gas sencillas y cortas pero dolorosos. 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.

5.

En los compuestos de la fórmula general I, pueden ser R₁, R₂, R₃ y R₄ como radicales alquílicos inferiores, el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, n-amílico e isoamílico, y R₄ como radical alcoxi, inferior el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi y butoxi secundario, n-amiloxi o isoamiloxi.

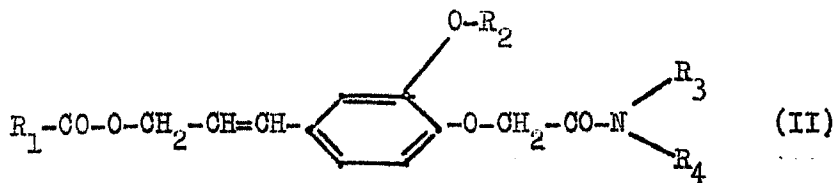
10.

Si R₃ y R₄ 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, piperidino, hexametenimino o morfolino.

15.

Se preparan compuestos de la fórmula general I, al reducir un compuesto propilénico de la fórmula general II,

20.



25.

en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

para llegar a un compuesto trimetilénico correspondien-



309176

te.

- La reducción se efectúa por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador, como níquel Raney por ejemplo en un alcohol inferior o dioxano, a
5. unos 20-100° de temperatura y una presión de unas 1-100 atmósferas.

- 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 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,
10. sales 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 monooleína o
15. 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% 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
20. 25.

3 0 9 1 7 6



de 20.000 a 25.000, y eventualmente hasta un 1,5% de glucosa.

Tal disposición se puede preparar por ejemplo, como sigue:

5. a) 2,5 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-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 hidroxílico 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.
10. Tras filtración mediante filtro de vidrio G 4, la solución 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.
20. b) Se obtiene una solución de igual contenido de materia activa bajo utilización de 15,0 g de propilenglicol, 5,0 g de Kolliden 25^(R), eliminación de la glucosa y dosis que permanecen iguales de los componentes usuales.
- 25.

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.



309176

EJEMPLO

5. 1,15 g de dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxi-1'-propenil)-fenoxiacético se hidrogenan catalíticamente, a temperatura ambiente y presión normal, en 50 cc de etanol absoluto bajo adición de 300 mg de platino-carbono activo (5%). La hidrogenación finaliza después de 12 minutos. Tras filtración del catalizador y evaporación de lo filtrado en vacío se obtiene un aceite que da, tras una única filtración fraccionada en alto vacío, la dietilamida pura del ácido 2-metoxi-4-(3'-acetoxipropil)-fenoxiacético; punto de ebullición 165°/0,001 torr., n_D^{20} 1,5155.

= . =



309176

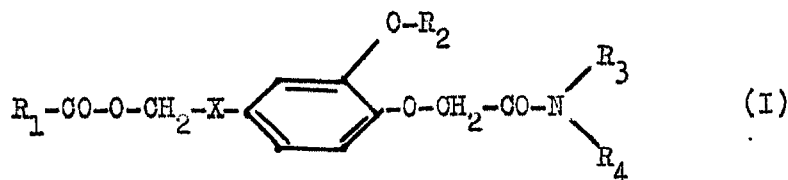
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente 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,

10.



15.

en la que

20.

X significa el enlace directo, el grupo metilénico ($-CH_2-$), etilénico ($-CH_2-CH_2-$) o vinilénico ($-CH=CH-$),

R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

R_2 y R_3 significan un grupo alquílico inferior,

R_4 significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, o

3 0 9 1 7 6

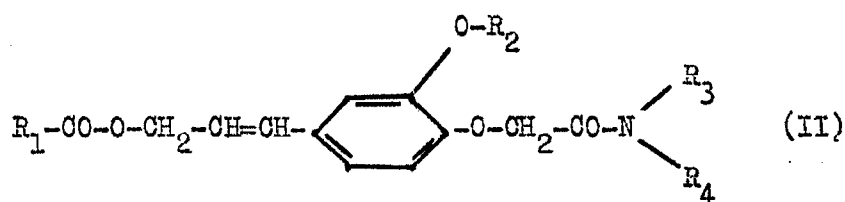


R_3 y R_4 significan junto con el nitrógeno, eventual-
mente con un átomo de oxígeno como eslabón
del anillo, un radical heterocíclico saturado
de 5 - 7 miembros de anillo,

5.

caracterizado porque un compuesto propenilénico de la
fórmula general II,

10.



15.

en la que

20.

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada
en la fórmula I,

se reduce para llegar al compuesto trimetilénico co-
rrespondiente.

25.

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

Según se describe y reivindica en la presente

309176



memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 10 de febrero de 1965.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

p. p. JAIME ISERN
