

Case E 2233 + A



1968

329.908

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 BASILEA (Suiza).

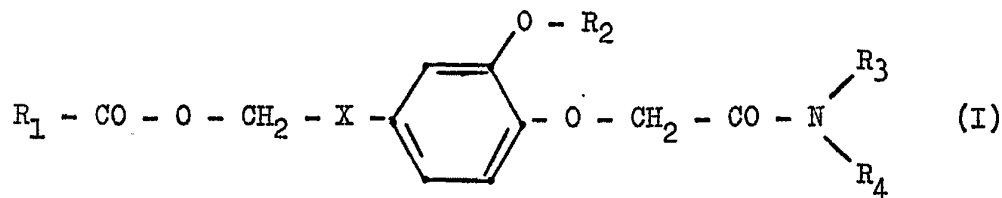
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de nuevas amidas del ácido ariloxiacéti-
co, que representan medicamentos valiosos y productos in-
termedios para la preparación de tales materias.

5.

Los compuestos de la fórmula general I



10.

en la que



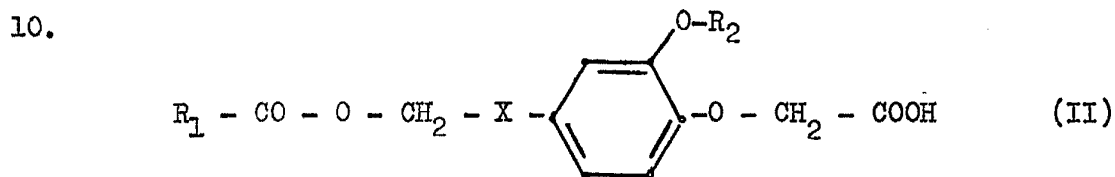
- X significa el enlace directo, el grupo metilénico (-CH₂-), etilénico (-PH₂-CH₂-) o vinilénico (-CH=CH-),
5. R₁ significa hidrógeno un grupo alquílico inferior,
R₂ y R₃ significan un grupo alquílico inferior,
R₄ significa un grupo alquílico o alcoxi inferior o
10. R₃ y R₄ significan junto con el nitrógeno, eventualmente con un átomo de oxígeno como miembro de anillo un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo,
15. no son conocidos hasta el presente. Como ahora se ha hallado, tales compuestos poseen propiedades farmacológicas valiosas, en especial actividad narcótica de breve duración. Pueden utilizarse como narcóticos breves, en especial para la realización ambulatoria de sencillas y breves intervenciones quirúrgicas pero dolorosas. Se administran preferentemente en forma parentérica, en especial intravenosa, como
20. dispersiones o como solución en una mezcla de agua y un intermediario de solución utilizable clínicamente.
25. En los compuestos de la fórmula general I, R₁, R₂, R₃ y R₄, pueden ser como grupos alquílicos inferiores, los grupos metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, n-amílico e isoamílico y R₄ puede ser como grupo alcoxi inferior, el grupo meto-



xi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, butoxi secundario, n-amiloxi o isoamiloxi.

5. Si R_3 y R_4 forman junto con el nitrógeno y eventualmente con un átomo de oxígeno como miembro de anillo, un anillo heterocíclico, se trata por ejemplo del radical l-pirrolidinílico, piperidínico, hexametenimínico o morfólinico.

Se prepara los compuestos de la fórmula I al actuar sobre un compuesto de la fórmula general II



15. en la que

X, R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20. o sobre un derivado de tales compuestos apto para reacción, una amina de la fórmula general III



25. en la que

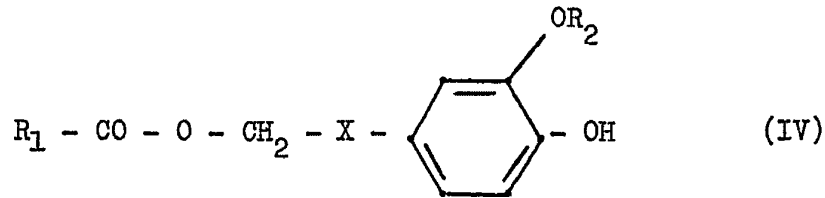
R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.



- Los ácidos carboxílicos libres de la fórmula general II se hacen reaccionar en disolventes inertes y de preferencia en presencia de agentes desdobladores de agua. Como agentes desdobladores de agua son apropiados, por ejemplo
5. carbodiimidas, como dicitclohexilcarbodiimida o di-p-tolilcarbodiimida, además también N,N'-carbonil-di-imidazol y como disolventes inertes, hidrocarburos como benceno o tolueno, hidrocarburos clorados, como cloroformo, cloruro metilénico o tetracloruro de carbono y líquidos etéreos, como dioxano o tetrahidrofurano.
- 10.

- Derivados funcionales, aptos para reacción, utilizables, de la fórmula general II, que pueden usarse en lugar de los ácidos carboxílicos libres, son por ejemplo haluros, en especial cloruros, ésteres, en especial ésteres alquílicos inferiores o el éster fenílico, así como también anhídridos. Estos compuestos se hacen reaccionar de preferencia en disolventes inertes. Son disolventes apropiados, por ejemplo hidrocarburos, como benceno o tolueno o líquidos etéreos, como éter, dioxano o tetrahidrofurano.
- 15.

20. Ejemplos de materiales de partida de la fórmula general II son aquellos compuestos, cuyos radicales X, R₁ y R₂ concuerdan con las definiciones dadas a continuación en la fórmula I. Tales compuestos pueden prepararse al transformar los compuestos de la fórmula general IV,



5. en presencia de etilato sódico, con ácido cloroacético en los ácidos 4-hidroximetil-2-alcoxi-fenoxiacético, 4-(2-hidroxietil)-2-alcoxi-fenoxiacético, 4-(3-hidroxi-propil)-2-alcoxi-fenoxiacético o 4-(3-hidroxi-2-propenil)-2-alcoxi-fenoxiacético, que se esterifica con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores en presencia de ácido p-toluensulfónico.

15. Los nuevos compuestos se administran como se citó de preferencia intravenosamente. Los líquidos inyectables contienen convenientemente de 1 al 5% de sustancia activa, agua, así como un intermediario de disolución o emulgente. Como intermediario de disolución o emulgente pueden utilizarse por ejemplo los compuestos siguientes:

20. propilenglicol, benzoato sódico, o la sal sódica de un ácido hidroxibenzoico, sales solubles en agua de ácido biliar, como dehidrocolato sódico, desoxicolato de morfolina, amino-colato de etanol, sales del ácido alfa-naftilacético con sodio o bases orgánicas, como morfolina y dietanolamina, así
25. como preparados de lecitina exentos de histamina y pirógeno y pobres de fosfátido de inosita, y aceite, eventualmente con glicéridos parciales de ácidos grasos superiores, como



mono-oleina o dioleina, y/o sus derivados de polioxietileno.

- En especial es apropiada una dispersión de 1-5% de materia activa, 10-25%, preferentemente 15-20% de derivado de polioxietileno del ácido ricinoleico o de sus glicéridos, por ejemplo el producto del mercado Cremophor EL^(R), 5-15%, de preferencia aproximadamente 10% de propilenglicol, 1-5% de preferencia 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 aproximadamente 1,5% de glucosa.

Una dispersión tal puede prepararse por ejemplo como sigue:

15. 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 550-850 cP a 25° C., índice de saponificación 56-66, índice de hidroxilo 57-80, preparador BASFm Ludwigshafen) y 10,0 g de propilenglicol. 2,5 g de Kollidon 25^(R) (poli-(N-vinil-2-pirrolidona) examinada biológicamente) y 1,5 g de glucosa se disuelven en 60 g de agua destilada. Las dos soluciones se mezclan y se completan con agua destilada a 100 cc. Tras filtración por el filtro de vidrio G 4 se embotella la solución en ampollas incolores de 5 o 10 cc y se esteriliza durante 20 minutos en autoclave a 120° y una atmósfera. Las soluciones así pre-



paradas contienen 25 mg de materia activa por cc.

5. b) Una solución de igual contenido de materia activa se obtiene bajo utilización de 15,0 g de propilenglicol, 5,0 g de Kollidon 25^(R), eliminación de la glucosa y dosis invariable de los componentes usuales.

10. Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermedios no descritos hasta ahora, sin embargo no representan en ninguna forma, las únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

E J E M P L O 1

15. a) A una solución de 4,4 g (0,0156 moles) de ácido 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenoxiacético en 25 cc de cloroformo absoluto se añade bajo agitación y a 0°, una solución de 1,14 g (0,0156 moles) de dietilamina exenta de agua en 50 cc de cloroformo absoluto.

20. Tras adición de una solución enfriada por hielo, de 3,28 g (0,0156 moles) de dicitclohexilcarbodiimida en 50 cc de cloroformo absoluto, se agita la mezcla reaccional todavía durante 1 hora a 0°, y luego durante 6 horas a temperatura ambiente.

25. Para eliminar de la solución reaccional, la dicitclohexilcarbodiimida no reaccionada, se transforma esta, mediante algunas gotas de ácido acético glacial en dicitclohexilurea.



- Se filtra de la dicitclohexilurea precipitada, lo filtrado se lava sucesivamente con agua, soluci3n saturada de bicarbonato s3dico y agua. Tras secado sobre sulfato magn3sico, se concentra la fase org3nica en vacio y el residuo oleoso
5. se fija en un poco de acetona enfriada con hielo. Se filtra de la nueva dicitclohexilurea y se lava con un poco de acetona fría. Tras concentrado de la soluci3n acet3nica en vacio, la destilaci3n repetida del residuo al alto vacio da la dietilamida del 3cido 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenoxiac3tico. Punto de ebullici3n 180-187^o/0,002 torr; n_D^{20} : 1,5155.
- 10.
- b) A una soluci3n de 1,4 g (0,06 moles) de sodio en 50 cc de etanol absoluto se adiciona una soluci3n de 5,47 g (0,03 moles) de 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-propanol en
15. 50 cc de etanol absoluto y la mezcla reaccional se calienta a 60^o bajo agitaci3n, durante 15 minutos. Luego se adicionan 0,2 g de yoduro s3dico y 2,84 g (0,03 moles) de 3cido clo-roac3tico y la mezcla se hierve a reflujo, bajo agitaci3n, durante 14 horas. A continuaci3n se filtra, el precipitado
20. se lava con etanol y lo filtrado se concentra en vacio. Se disuelve el residuo en un poco de agua y se regula el valor de pH de la soluci3n a 1, con 3cido sulf3rico al 50%. El 3cido bruto, que precipita, se disuelve en 3ster etílico del 3cido ac3tico, la fase de acetato etílico se lava con agua,
25. se seca sobre sulfato magn3sico y se concentra en vacio.
- Se lava al residuo con un poco de 3ter enfriado con hielo y el producto bruto obtenido cristaliza dos veces



en éster etílico del ácido acético/pentano (1:5).

El ácido 2-metoxi-4-(3-hidroxi-propil)-fenoxiacético obtenido, funde a 108-110°.

5. c) A una solución de 2,67 g (0,116 moles) de sodio en 250 cc de etanol absoluto se adiciona una solución de 25 g (0,116 moles) de 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenol en 250 cc de etanol absoluto y la mezcla se calienta a 60°, durante 15 minutos, bajo agitación. Luego se adicionan 0,4 g de yoduro sódico y 13,5 g (0,116 moles) de cloroacetato sódico
10. y la suspensión obtenida se hierve bajo reflujo durante 14 horas. Tras filtrar el cloruro sódico precipitado, que se lava con etanol, lo filtrado se concentra en vacío. El residuo se disuelve en agua, la solución obtenida se filtra sobre carbón activo, y se lava con agua. Lo filtrado se regula a un
15. valor de pH de 1, con ácido sulfúrico al 50%, con lo que precipita la dosis principal del ácido bruto. Se filtra a la trompa, se lava con un poco de éter enfriado con hielo, para la eliminación del fenol no reaccionado y luego se fija en éster etílico del ácido acético. La solución obtenida se seca
20. sobre sulfato sódico y el ácido precipita con pentano. El recristalizado del producto bruto en éster etílico del ácido acético/pentano (1:5) produce, tras secado en vacío a 108-110°, el ácido 2-metoxi-4-(3-hidroxipropil)-fenoxiacético, punto de fusión 108-110°. Es obtenible otra cantidad del com-
25. puesto puro, al extraer las aguas madres acuosas del producto bruto con éster etílico del ácido acético, secar el extracto obtenido sobre sulfato sódico y concentrar en vacío. El



residuo se lava con éter enfriado con hielo y recristaliza en éster etílico del ácido acético/pentano.

5. d) Se trata una solución de 7,2 g (0,03 moles) de ácido 2-metoxi-4-(3-hidroxi-propil)-fenoxiacético en 55 cc de ácido acético glacial con 0,55 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 1 hora, se enfría a 20°, se diluye con agua y se extrae con éter. A continuación se lava la fase etérica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El residuo se fija en éster etílico del ácido acético, la solución obtenida se decolora con carbón activo y se concentra en vacío. El residuo recristaliza en éter/pentano (1:5) y en éster etílico del ácido acético/pentano (1:5). El ácido 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenoxiacético puro obtenido se seca a 80° en vacío, después de lo cual funde a 83-84°.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 2

20. a) A una suspensión de 4,3 g (0,0153 moles) de ácido 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenoxiacético preparado según el ejemplo 2d) en 50 cc de benceno absoluto se adiciona a gotas, bajo agitación en el término de 5 minutos, una solución de 1,9 g (0,0159 moles) de cloruro de tionilo en 25 cc de benceno absoluto. Tras lento calentamiento de la mezcla, la reacción se coloca a 70°. Se completa mediante ebullición a reflujo durante 1 hora. A continuación se enfría la mezcla reaccional a 20°, el disolvente, así como el cloruro de tioni-
- 25.



lo no reaccionado se evapora en vacío y el residuo se seca en vacío a 20°, durante 16 horas, sobre hidróxido sódico.

5. b) 4,50 g (0,015 moles) del cloruro de ácido 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenoxiacético bruto obtenido se disuelven en 50 cc de benceno absoluto y se trata con una solución de 2,22 g (0,03 moles) de dietilamina exenta de agua en 40 cc de benceno absoluto. La mezcla reaccional se agita durante una hora a temperatura ambiente, se diluye con 50 cc de éter absoluto y se filtra del clorhidrato de dietilamina precipitado. Lo filtrado se lava con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua. El residuo (pH 6), que todavía reacciona ácido, se fija en éter y se lava dos veces con 5 cc de lejía de sosa ln enfriada con hielo y 50 cc de agua. La solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío y el residuo destila repetidas veces al alto vacío. La dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenoxiacético pura obtenida hierve a 180-187°/0,002 torr; n_D^{20} : 1,5155.
- 10.
- 15.

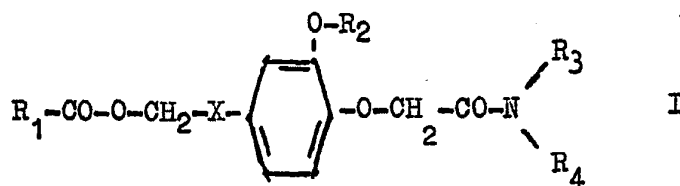
- - - - -



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 11 114/65 del 6 de agosto de 1965:

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



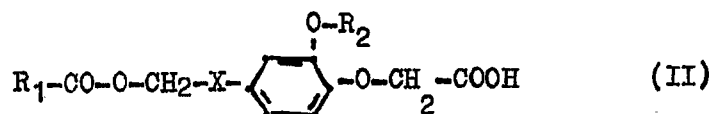
en la que

10. X significa en enlace directo, el grupo metilénico, etilénico o vinilénico,
- R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
- R₂ y R₃ significa un grupo alquílico inferior,
- R₄ 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 miembro de anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo,

5. caracterizado porque se hace actuar sobre un compuesto de la fórmula general II



en la que X, R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada,

10. o sobre un derivado funcional apto para reacción de uno de tales compuestos, una amina de la fórmula general III





en la que R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada.

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

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de agosto de 1966

p.a.

JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ