



329.909

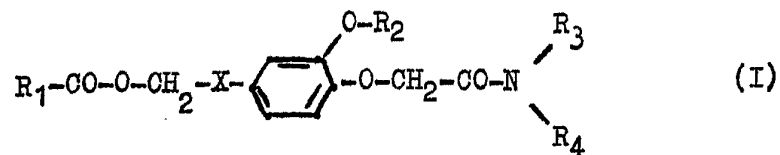
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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 representan medicamentos valiosos y productos intermedios para la preparación de tales materias.

5. Los compuestos de la fórmula general I





en la que

X significa en enlace directo, el grupo metilénico (-CH₂-), etilénico (-PH₂-CH₂-) o vinilénico (-CH=CH-),

R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

5. R₂ y R₃ significan un grupo alquílico inferior,

R₄ significa un grupo alquílico o alcoxi inferior o

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,

10.

no son conocidos hasta el presente. Como ahora se ha hallado, tales compuestos poseen propiedades farmacológicas valiosas, en especial actividad narcótica de breve duración. Puede 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 dispersiones o como soluciones en una mezcla de agua y un intermediario de solución utilizable clinicamente.

15.

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

20.

R₄ puede ser como grupo alcoxi inferior, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, butoxi secundario, n-amiloxi o isoamiloxi.

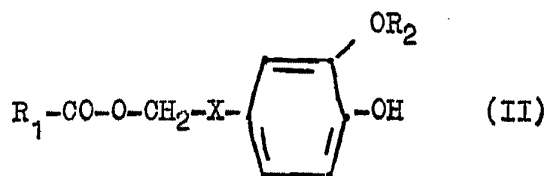
25.



Si R_3 y R_4 forman junto con el nitrógeno y eventualmente con un átomo de oxígeno como miembro de anillo, un anillo heterocíclico, se trata por ejemplo del radical 1-pirrolidinílico, piperidínico, hexametenimínico o morfolinico.

5. Para la preparación según la invención de un compuesto de la fórmula general I se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido, un compuesto de la fórmula general II

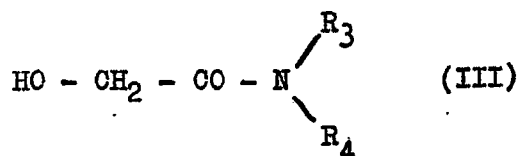
10.



en la que

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

15. o una sal de uno de tales fenoles con un éster apto para reacción de un compuesto hidroxílico de la fórmula general III



en la que

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

5. Como agentes ligadores de ácido son en especial apropiados los carbonatos alcalinos como carbonato sódico y como disolventes, alcoholes inferiores, como metanol o etanol.

10. También se puede partir de sales sódicas de los compuestos de la fórmula general II y en este caso se trabaja en disolventes exentos de grupos hidroxílicos. Tales disolventes son por ejemplo hidrocarburos, como benceno, tolueno o xileno o amidas de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, como dimetilformamida.

15. Compuestos de la fórmula general II utilizables como materias de partida son por ejemplo aquellos compuestos cuyos radicales X, R_1 y R_2 concuerdan con las definiciones dadas a continuación en la fórmula I. Tales materias de partida pueden prepararse por ejemplo al hacer reaccionar 4-hidro-3-alcoxi-bencil-alcoholes, 2-(4-hidroxi-3-alcoxi-fenil)-1-etanoles, 3-(4-hidroxi-3-alcoxi-fenil)-1-propanoles o 3-(4-hidroxi-3-alcoxi-fenil)-2-propen-1-oles en presencia
- 20.



de ácido p-toluensulfónico con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores.

- Ejemplo para el segundo componente reaccional, que abarcan los ésteres aptos para reacción de los compuestos hidroxílicos de la fórmula general III, son la dimetilamida, dietilamida, pirrolidida, piperidida, hexametenimida y morfolid del ácido cloroacético así como los ésteres del ácido metansulfónico y del ácido p-toluensulfónico de dimetilamida, dietilamida, pirrolidida, piperidida, hexametenimida o morfolid del ácido glicólico.

- 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:

- propilenglicol, benzoato sódico o la sal sódica de un ácido hidroxibenzoico, sales solubles en agua de ácido biliar; como dehidrocolato sódico, desoxicolato de morfolina, aminocolato de etanol, sales del ácido alfa-naftilacético con sodio o bases orgánicas, como morfolina y dietanolamina, así 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 ma-



- teria 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,
5. 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.
10. Una dispersión tal puede prepararse por ejemplo como sigue:
- 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 BASF, 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 incoloras de 5 o 10 cc y se esteriliza durante 20 minutos en autoclave a 120°C y una atmósfera. Las soluciones así preparadas contienen 25 mg de materia activa por cc.
15. 1,070 a 25°C, viscosidad 550-850 cP a 25°C., índice de saponificación 56-66, índice de hidroxilo 57-80, preparador BASF, 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 incoloras de 5 o 10 cc y se esteriliza durante 20 minutos en autoclave a 120°C y una atmósfera. Las soluciones así preparadas contienen 25 mg de materia activa por cc.
20. 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 incoloras de 5 o 10 cc y se esteriliza durante 20 minutos en autoclave a 120°C y una atmósfera. Las soluciones así preparadas contienen 25 mg de materia activa por cc.
25. 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.

5. El ejemplo siguiente aclara más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de un producto intermedio no descrito hasta ahora, sin embargo no representan en ninguna forma la única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO

10. a) Una solución de 6,7 g (0,93 moles) de 2-metoxi-4-(3-acetoxipropil)-fenol en 50 cc de benceno absoluto se tratan bajo agitación a 40-50° con 1,44 (0,03 moles) de hidruro sódico al 50% en parafina líquida, que está suspendida en 100 cc de benceno absoluto. Tras finalizar el desarrollo de hidrógeno se adiciona a la solución reaccional 2,0 g de yoduro sódico y a continuación se adiciona a gotas en el término de 5 minutos una solución de 4,5 g de (0,03 mols) de dietilamida del ácido cloroacético en 30 cc de benceno absoluto.
15. A continuación, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 12 horas, se filtra y lo filtrado se concentra en vacío. Al destilar tres veces el residuo al alto vacío se produce la dietilamida del ácido 2-metoxi-4-(3-acetoxi-
20. -propil)-fenoxiacético, punto de ebullición 180-187²/_{0,002} torr.; n_D^{20} : 1,5155.
25. b) Una solución de 25 g de 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-propanol en 250 cc de ácido acético glacial se tratan con 2,5 g de ácido p-toluensulfónico y se hierve a reflujo durante una hora.

= 8 =



La mezcla reaccional se enfría a 20°, se diluye con agua y se extrae con éter. La fase de éter se lava con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío.

5. La destilación del residuo al alto vacío da el 2-metoxi-4-(3-acetoxi-propil)-fenol puro de punto de ebullición 128-130°/0,01 torr.; n_D^{20} : 1,5190.

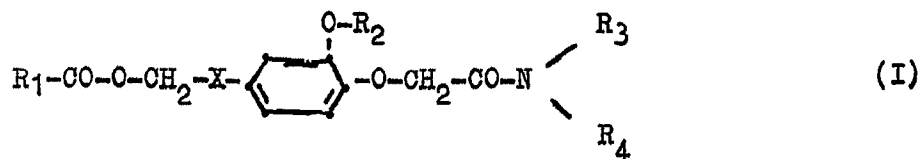
= . =



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 del ácido ariloxiacético, de la fórmula general



10. en la que

X significa el enlace directo, el grupo metilénico, etilénico o vinilénico,

R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

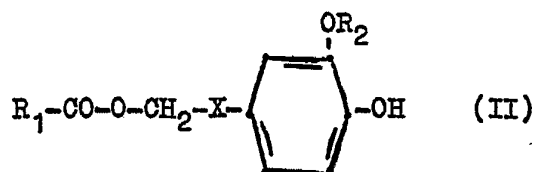
R₂ y R₃ significan un grupo alquílico inferior,

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



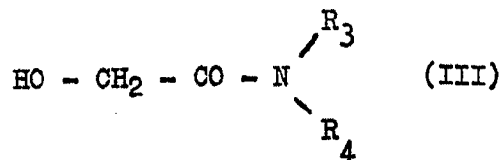
R_3 y R_4 significan, junto con el nitrógeno, eventualmente con un átomo de oxígeno como miembro de anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo,

5. caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



10. en la que X, R_1 y R_2 tienen la significación indicada en la fórmula I,

se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido, o una sal de tales fenoles, con un éster apto para reacción de un compuesto hidroxílico de la fórmula general III



15. en la que R_3 y R_4 tienen la significación indicada en la fórmula I.



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 11 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 5 de agosto de 1966

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Jose Rodriguez
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ