



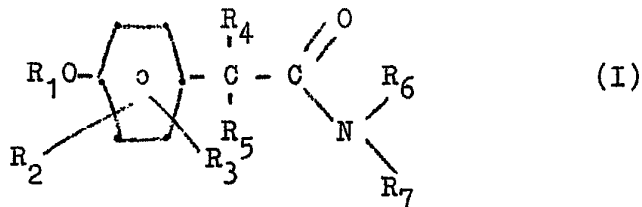
334305

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-HIDROXIAMIDAS  
DERIVADAS DE ACIDOS PARA-ALQUILOXIARILACETICOS", a favor de  
la firma suiza MADAN A.-G., domiciliada en CHUR (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la síntesis y a las aplicaciones en la industria farmacéutica de las amidas y N-hidroxi-  
xiamidas de ácidos p-alquiloxiarilacéticos sustituidos, re-  
presentados por la fórmula general siguiente:



5. en la que  $R_1$  representa un alquilo, -alquenilo, alquinilo,

POOR  
QUALITY



- cicloalkilo, cicloalkenilo o arilcicloalkilo;  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrogeno o una de las agrupaciones siguientes: alkilo, alkilcarbonilo, cicloalkilo, alcoxicarbonilo, cicloalkilo, arilo, dialkilaminoalkilo, heterocíclico, halógeno o hidroxilo, y son idénticos o diferentes;  $R_2$  y  $R_3$  representan ya sea 2 halógenos, ya sea un halógeno e hidrogeno, ya sea un halógeno y un alkilo, ya sea aún 2 átomos de hidrogeno; pero, en este último caso, únicamente cuando uno a lo menos de los símbolos  $R_4$  y  $R_5$  no es hidrógeno; y  $R_6$  y  $R_7$  representan hidrógeno o un radical de alkilo, hidroxilo, hidroxialkilo, alcoxilo, hidroxialkilarilo o alkilamino, y son idénticos o diferentes.
- 5.
- 10.

El invento se refiere también a las sales de dichas N-hidroxiamidas.

- La peticionaria ha descubierto que todos estos compuestos tienen numerosas aplicaciones en farmacia por su actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiespasmódica.
- 15.

La toxicidad de los compuestos estudiados ha resultado ser muy débil.

- Los compuestos que siguen constituyen algunos ejemplos de productos activos que responden a la fórmula general (I):
- 20.



- N-hidroxi-3-cloro-4-butoxifenilacetamida
- N-hidroxi-3-cloro-4-propiloxifenilacetamida
- N-hidroxi-3-cloro-4-isobutoxifenilacetamida
- N-hidroxi-3-cloro-4-isoamiloxifenilacetamida
- 5. N-hidroxi-3-cloro-4-ciclohexiloxifenilacetamida
- N-hidroxi-3-cloro-4-isobutiltiofenilacetamida
- N-hidroxi-2-cloro-4-butoxifenilacetamida
- N-hidroxi-3-bromo-4-butoxifenilacetamida
- N-hidroxi-3-bromo-4-isoamiloxifenilacetamida
- 10. N-hidroxi-3-fluoro-4-butoxifenilacetamida
- N-hidroxi-3,5-dibromo-4-butoxifenilacetamida
- N-hidroxi-3,5-dibromo-4-isobutoxifenilacetamida
- N-hidroxi-3,5-dibromo-4-isoamiloxifenilacetamida
- N-hidroxi-3,5-dicloro-4-butoxifenilacetamida
- 15. N-hidroxi-3,5-dicloro-4-propiloxifenilacetamida
- N-hidroxi-2,5-dicloro-4-butoxifenilacetamida
- 3-cloro-4-butoxifenilacetamida



- 3-cloro-4-isobutoxifenilacetamida
- 3-cloro-4-isoamiloxifenilacetamida
- 3-cloro-4-propiloxifenilacetamida
- 3-cloro-4-ciclohexiloxifenilacetamida
- 5. 3-cloro-4-butiltiofenilacetamida
- 2-cloro-4-butoxifenilacetamida
- 3-bromo-4-butoxifenilacetamida
- 3-bromo-4-propiloxifenilacetamida
- 3-fluoro-4-butoxifenilacetamida
- 10. 3,5-dibromo-4-butoxifenilacetamida
- 3,5-dibromo-4-amiloxifenilacetamida
- 3,5-dicloro-4-butoxifenilacetamida
- 3,5-dicloro-4-isoamiloxifenilacetamida
- 2,5-dicloro-4-butoxifenilacetamida
- 15. alfa-(p-butoxifenil)-propionamida
- N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-propionamida
- alfa-(4-butoxi-3-clorofenil)-propionamida
- N-hidroxi-alfa-(4-butoxi-3-clorofenil)-propionamida



- alfa-(p-butoxifenil)-butiramida
- N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-butiramida
- alfa-(4-butoxi-3-clorofenil)-butiramida
- N-hidroxi-alfa-(4-butoxi-3-clorofenil)-butiramida
5. alfa-(p-butoxifenil)-amilamida
- N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-amilamida
- alfa-(p-butoxifenil)-hexilamida
- N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-hexilamida
- alfa-(p-butoxifenil)-alfa'-metil-propionamida
10. N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-alfa'-metil-propionamida
- alfa-(p-butoxifenil)-alfa'-etil-butiramida
- N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-alfa'-etil-butiramida
- alfa-(p-butoxifenil)-alfa'-dietilaminoetil-propionamida y
- N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-alfa'-dietilaminoetil-propiona-
15. mida.



De manera general, para obtener las N-hidroxiamidas se hace reaccionar un éster de arilacetato de alquilo, substituído en posición 4 respecto a la agrupación carboxi por un radical de alquilo, alkenilo, alkinilo, cicloalquilo, cicloalqueno o arilcicloalquilo, con hidroxilamina, para obtener la N-hidroxiamida correspondiente:

A.- Procedimiento general de preparación de los compuestos de la fórmula I en la que  $R_6 = H$ ,  $R_7 = OH$ ,  $R_4 = R_5 = H$  y  $R_2$  y  $R_3$  son diferentes de H

10. Se hace reaccionar con hidroxilamina un éster de arilacetato de alquilo, monohalogenado o dihalogenado en el ciclo y substituído en posición 4, respecto a la agrupación carboxi, por un radical de alquilo, alkenilo, alkinilo, cicloalquilo, cicloalqueno o arilcicloalquilo, para obtener la N-hidroxi-halogenarilacetamida correspondiente.
15. Según un procedimiento particular de preparación, el éster de arilacetato de alquilo, monohalogenado o dihalogenado en el ciclo, que sirve de materia de partida, se obtiene tratando con azufre y una base secundaria, tal como la morfina, una acetofenona monohalogenada o dihalogenada en el ciclo y substituída en posición 4, respecto a la agrupación cetónica, por un radical de alquilo, alkenilo, alkinilo, cicloalquilo, cicloalqueno o arilcicloalquilo, hidrolizando el complejo resultante, de manera que se obtenga el ácido
- 20.



halogenarilacético correspondiente, y esterificando éste para obtener el éster de arilacetato, monohalogenado o dihalogenado en el ciclo, que se desea para material de partida.

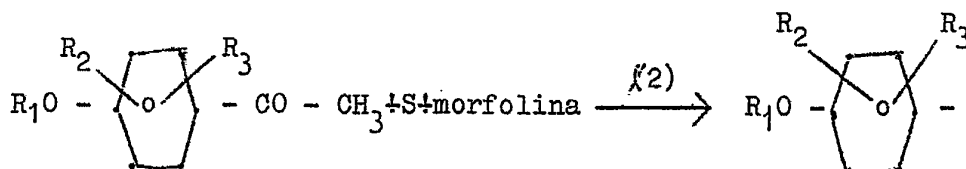
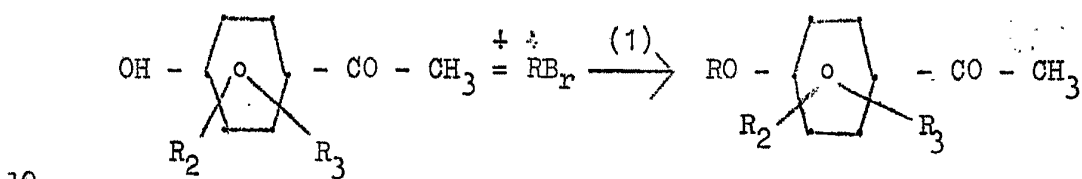
5. La acetofenona monohalogenada o dihalogenada en el ciclo y substituída que se utiliza puede obtenerse partiendo de un p-hidroxiacetofenona, monohalogenada o dihalogenada en el ciclo, la cual se condensa con un haluro de alquilo; o aún partiendo de un halogenfenol, que se condensa con un haluro de alquilo para obtener un alcoxihalogenbenceno, el cual se trata con anhídrido acético en presencia de un ácido Lewis para obtener la acetofenona halogenada que se desea.

10. Según una modalidad más particular de preparación de los ácidos de la fórmula I (procedimiento A), se parte de una acetofenona halogenada en el ciclo y substituída en posición 4 respecto a la agrupación cetónica por un radical de alquilo, alkenilo, alkinilo, cicloalquilo, cicloalqueno o arilcicloalquilo, la cual se trata con azufre y con una amina secundaria, tal como la morfolina. El complejo resultante se hidroliza por medio de sosa en etanol, y de este modo se obtiene el ácido arilacético halogenado substituído correspondiente. Se esterifica este ácido, por ejemplo mediante ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en etanol o metanol, y el éster resultante se trata con hidroxilamina en un disolvente apropiado, tal como metanol.

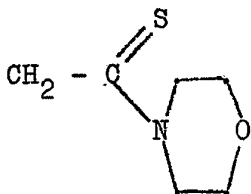


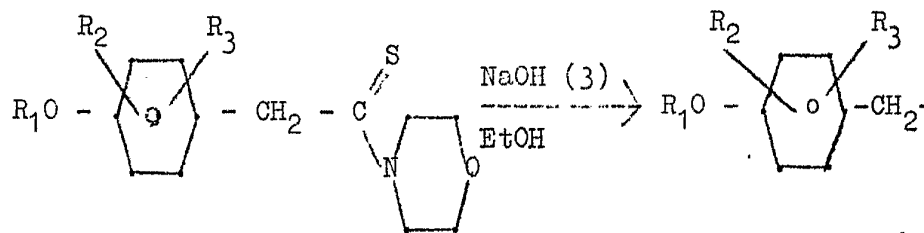
La acetofenona sustituida de partida puede obtenerse condensando p-hidroxiacetofenona monohalogenada o dihalogenada en el ciclo, o uno de sus homólogos o análogos, con un haluro de alkilo, tal como un bromuro de alkilo.

5. Las diversas reacciones implicadas en el caso de la obtención de una N-hidroxi-p-alkiloxifenilacetamida por utilización de una p-alkiloxiacetofenona, pueden representarse como sigue:

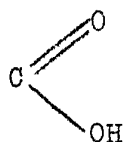


15.

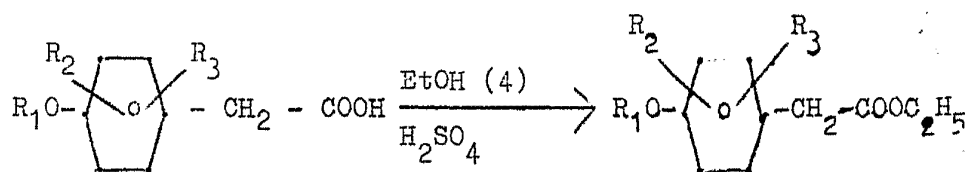




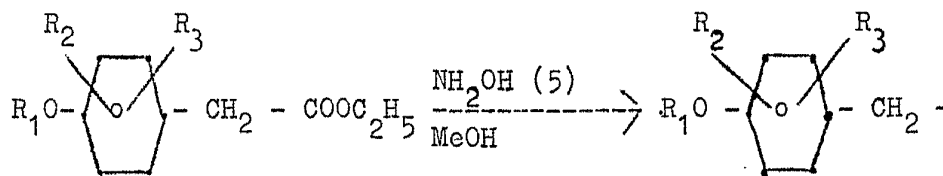
5.



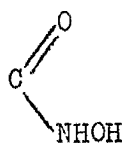
10.



15.



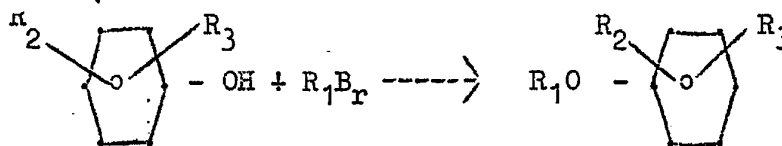
20.



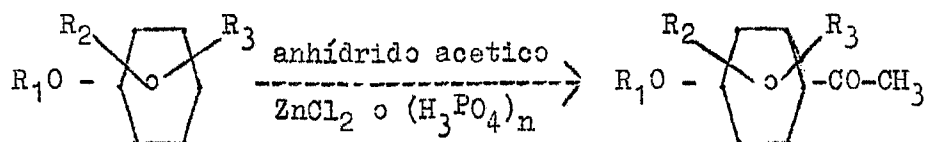


La acetofenona substituida de partida puede obtenerse tambien partiendo de un halogenfenol, que se condensa con un haluro de alkilo, tal como un bromuro de alkilo, para obtener el alkiloxibenceno, el cual se trata con anhídrido acético en presencia de un catalizador ácido de Lewis (por ejemplo, un cloruro metalico, el acido polifosforico o el fluoruro borico), para formar la acetofenona substituida que se desea. Estas reacciones pueden representarse del modo siguiente:

10.



15.



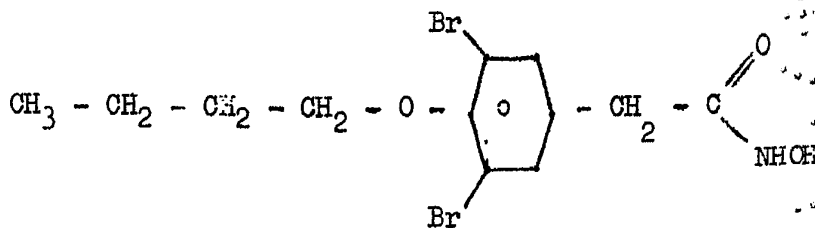
20.

Las reacciones siguientes se desarrollan entonces como a partir de la reaccion 2 del esquema de reacciones que se ha expuesto antes.



EJEMPLO 1.

N-hidroxi-3,5-dibromo-4-butoxifenilacetamida



5.

Las etapas de las reacciones que siguen se han numerado de modo que se permita una referencia al esquema de reacción desarrollado anteriormente.

- (1) Se mezclan 147 g de 3,5-dibromo-4-hidroxiacetofenona, 35 g de KOH en 35 cc de agua, 75 g de bromuro de butilo y 400 cc de etanol. Se calienta en reflujo durante 2 horas, se enfría la mezcla reaccional, se diluye esta con agua y se la extrae luego con eter. Se lava la fase eterea con una solución de sosa al 10% y luego con agua, se la seca, se evapora el éter y se destila el producto bajo presión reducida. Se obtienen 63 g de 3,5-dibromo-4-butoxiacetofenona (176-177°C a 2,2 mm de Hg).
- 10.
- 15.



(2) Se mezclan 63 g de 3,5-dibromo-4-butoxiacetofenona, 10 g de azufre y 26 g de morfolina. Se calienta en reflujo durante 14 horas, se vierte en agua la solución resultante y se agita hasta la cristalización del complejo sulfuroso.

5. Luego se filtra éste, se le lava con agua y se seca.

(3) Se disuelven 56 g de potasa en 400 cc de etanol. Se añade la solución al complejo sulfuroso anterior y se calienta la mezcla en reflujo durante una noche. Luego se destila todo el alcohol posible y se diluye con agua. La solución resultante se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua y luego se extrae con una solución de carbonato sódico al 10%. La solución carbonatada se acidifica con ácido clorhídrico al 50% y se filtra y se seca el precipitado resultante. Se obtienen 30 g de ácido 3,5-dibromo-4-butoxifenilacético.

10.

(4) Se calientan en reflujo durante 5 horas 15 g de ácido 3,5-dibromo-4-butoxifenilacético, 32 g de etanol y 8 cc de ácido sulfúrico. Se diluye la mezcla con agua y luego se extrae con éter. La fase etérea se lava sucesivamente con agua, con carbonato y otra vez con agua y a continuación se seca y se evapora. Destilando el éster bajo presión reducida, se obtienen 10 g de 3,5-dibromo-4-butoxifenilacetato de etilo (202°C a 3,5 mm de Hg).

15.

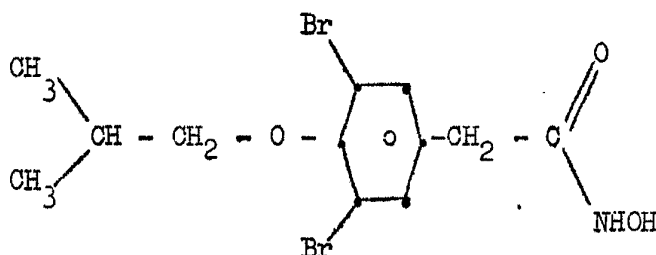
20.



5. (5) Se disuelven 7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100 cc de metanol. Se añade una solución de 5 g de sodio en 150 cc de metanol y se filtra la sal formada. Se agregan 37,8 g de 3,5-dibromo-4-butoxifenilacetato de etilo y se calienta en reflujo durante una hora. Se enfría la mezcla y se la acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Se obtienen así 24 g de N-hidroxi-3,5-dibromo-4-butoxifenilacetamida (punto de fusión, 127-131°).

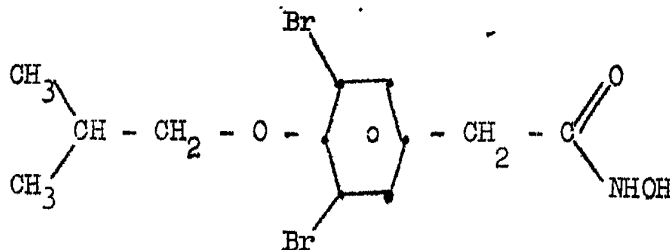
10. Utilizando la misma técnica de preparación, se han preparado los ácidos siguientes:

N-hidroxi-3,5-dibromo-4-isobutoxifenilacetamida



15. Coloración roja vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .

N-hidroxi-3,5-dibromo-4-isopentiloxifenilacetamida

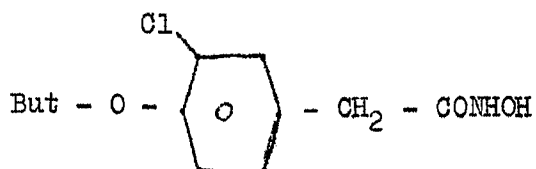


20. Coloración roja vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .



EJEMPLO 2.

N-hidroxi-3-cloro-4-butoxifenilacetamida



5. (1) Se mezclan 560 g de o-clorofenol en 1100 cc de etanol, 305 g de potasa en 220 cc de agua y 655 g de bromuro de butilo. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 2 horas y luego se destila el alcohol. El residuo se trata con agua y a continuación se extrae con éter, se lava con carbonato y
10. con agua y se seca. Destilando el producto, se obtienen 722 g de o-clorobutoxibenceno, con un rendimiento de 89,5% (92° a 2 mm de Hg).
- (2) Se tratan 200 g de o-clorobutoxibenceno con
15. 152 g de anhídrico acético y 6 g de cloruro de zinc. Se somete la mezcla a reflujo durante 2 horas, con agitación, se diluye con agua y luego se extrae con eter. La solución etérea se



lava con agua, con carbonato y otra vez con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Destilando el producto en vacío (156° a 2 mm de Hg), se aislan 65 g de 3-cloro-4-butoxiacetofenona.

5.

(3) Se mezclan 86 g de 3-cloro-4-butoxiacetofenona, 18 g de azufre y 50 g de morfolina y se somete la mezcla a reflujo durante una noche. Se añaden 97 g de potasa y 760 cc de etanol y se somete la mezcla nuevamente a reflujo durante la noche. Aislado el ácido por el método ordinario, se obtienen 75 g de ácido 3-cloro-4-butoxifenilacético.

10.

(4) A 75 g de ácido 3-cloro-4-butoxifenilacético se mezclan 110 g de etanol y 8 cc de ácido sulfurico concentrado. Se calienta en reflujo durante 2 horas y, mediante destilación en vacío, se aislan 49 g de éster de 3-cloro-4-butoxifenilacetato de etilo (160° a 2 mm de Hg).

15.

(5) Con una solución de 9 g de sodio en 270 cc de metanol, se mezclan 12,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 180 cc de metanol. A la solución filtrada se agregan gota a gota y agitando 49 g de éster de 3-cloro-4-butoxifenilacetato de etilo. Se prosigue la agitación durante una hora, se vierte la mezcla en hielo y se acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Por último, después de tratamiento con eter de petroleo, se aislan 29 g de N-hidroxi-3-cloro-4-butoxifenilacetamida (punto de fusión, 128-131°).

20.

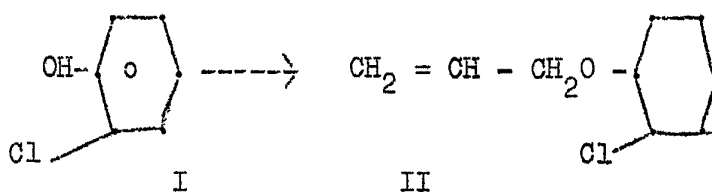
25.



EJEMPLO 3.

N-hidroxi-4-aliloxi-3-clorofenilacetamida

1.

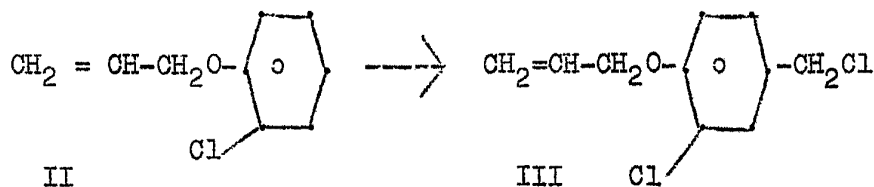


5. Se mezclan 128,5 g de o-clorofenol (1 mol), 138 g de carbonato potásico anhidro (1 mol), 121 g de bromuro de alilo (1 mol) y 200 cc de acetona. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 6 horas, con agitación enérgica, y después de enfriamiento se añaden 200 cc de agua y se extrae con éter. Se lava la fase etérea con agua, con carbonato y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la evapora.
- 10.

La destilación del residuo da 152,3 g de 4-aliloxi-3-clorobenceno. Punto de ebullición, 60-65°C/1 mm;  $n_D^{25} = 1,538$ . Rendimiento: 90,4%.

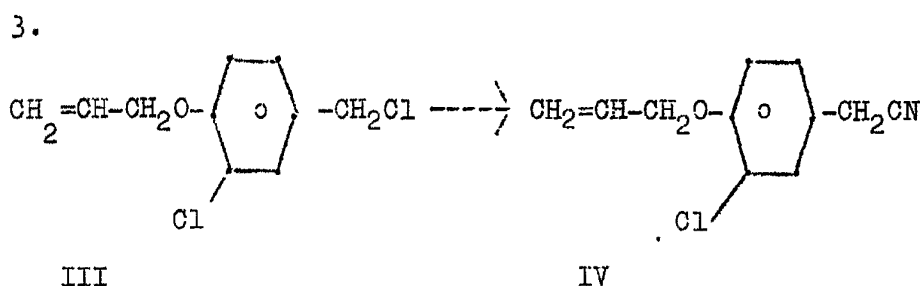
15.

2.





- Se saturan con ácido clorhídrico gaseoso seco 168,5 g de 4-aliloxi-2-clorobenceno (1 mol), 6,66 g de óxido de arsénico, 150 g de una solución de formaldehído al 40% y 400 cc de ácido acético. Se lleva la mezcla a 50°C durante 4 horas mientras se mantiene una ligera corriente de ácido clorhídrico en el medio reaccional. Luego se enfría, se extrae con benceno y la fase orgánica se lava repetidamente con agua helada saturada en sal, hasta neutralidad de las lavazas. Se seca sobre sulfato de magnesio la fase bencénica y se le evapora en vacío. La destilación del residuo da 143,2 g de 2-cloro-4-clorometilaliloxibenceno. Punto de ebullición: 122-130°C/1 mm;  $n_D^{25} = 1,5607$ . Rendimiento: 66%.

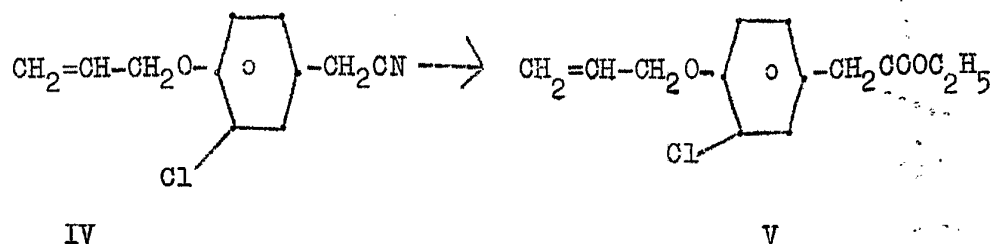


- Se mantienen a 35-40°C durante 2 horas y 30 minutos, con agitación, 217 g (1 mol) de 2-cloro-4-clorometilaliloxibenceno, 53 g de cianuro sodico y 250 cc de sulfóxido de dimetilo. Se enfría la mezcla, se la diluye con agua y se la extrae varias veces con éter. La fase eterea se lava con ácido clorhídrico 6-n y luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La destilación del residuo da 162,2g de cianuro



de 4-aliloxi-3-clorobencilo. Punto de ebullición: 142°-150°C/1 mm;  $n_D^{25} = 1,5493$ . Rendimiento: 78,2%.

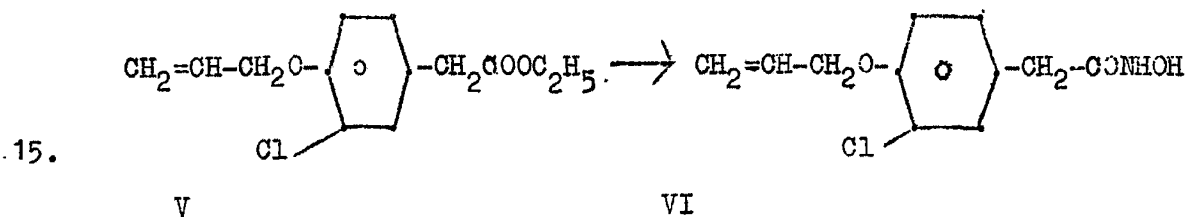
4.



Se mantiene en reflujo durante la noche una mezcla de 207,5 g de IV (1 mol), 290 cc de etanol y 106 cc de ácido sulfúrico. Después de enfriamiento, se diluye la mezcla con agua y se la extrae varias veces con éter. Se seca la fase etérea sobre sulfato sódico y se la evapora en vacío. La destilación del residuo proporciona 156,5 g de V. Punto de ebullición: 140-145°C/1,2 mm;  $n_D^{25} = 1,5269$ . Rendimiento: 61,5%.

10.

5.



Se disuelven en 1000 cc de metanol 70 g de clorhidrato de hidroxilamina, se añade una solución de 50 g de sodio



en 1500 cc de metanol y se filtra la sal formada. Se agregan 245,5 g de V y se agita la mezcla durante una noche a la temperatura ordinaria. Luego se la vierte en agua helada y se acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Se obtienen así 144,9 g de 5. N-hidroxi-4-aliloxi-3-clorofenilacetamida. Rendimiento: 60%.

Se recristaliza el producto en metanol (punto de fusión: 129-131°). Coloración roja vinosa con cloruro férrico.

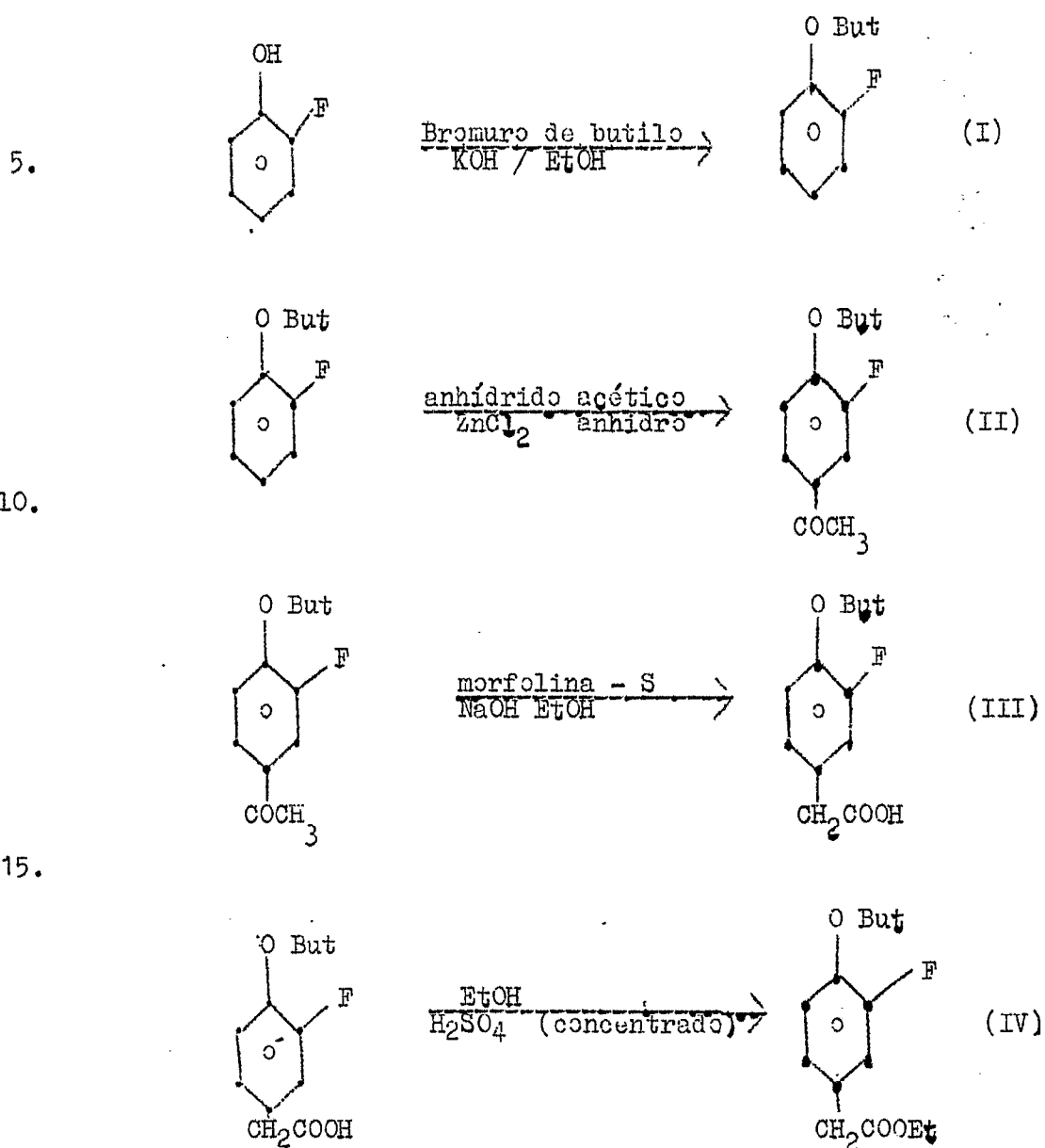
	<u>Análisis</u>	<u>% Calculado</u>	<u>% Hallado</u>
10.	C	54,67	54,50
	H	5,00	4,98
	N	5,80	5,87

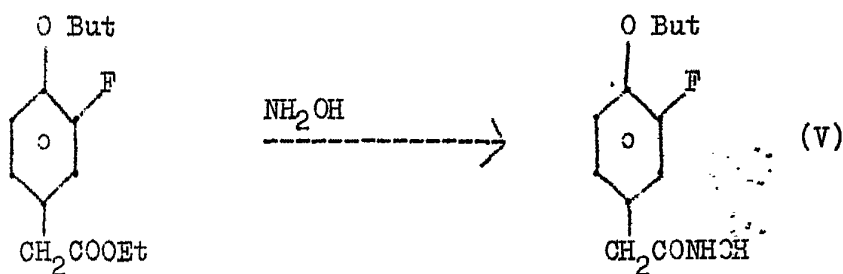


EJEMPLO 4.

N-hidroxi-3-fluoro-4-butoxifenilacetarida

Esquema de síntesis





5. 1) o-fluorobutoxibenceno (I)

A 150 g de o-fluorofenol y 240 cc de EtOH, se añaden sucesivamente 94 g de KOH en 80 cc de agua y 240 g de bromuro de butilo. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 2 horas, se evapora el alcohol y se agrega un volumen de agua. Después de extracciones con éter, se lava con agua la fase orgánica. se la seca sobre sulfato magnésico anhidro y se la destila, lo que da 207 g de o-fluorobutoxibenceno. Rendimiento: 92%. Punto de ebullición: 208°C.

15.

2) 3-fluoro-4-butoxiacetofenona (II)

Se mantienen en reflujo durante 5 horas 207 g de o-fluorobutoxibenceno, 170 g de anhídrido acético y 6,7 g de cloruro de zinc anhidro. Después de añadir un volumen de agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y otra vez con agua se la seca sobre sulfato

20.



magnésico anhidro y se la destila, para obtener 76 g de 3-fluoro-4-butoxiacetofenona. Rendimiento: 29%. Punto de ebullición: 122°C/1,3 mm de Hg.

3) 3-fluoro-4-butoxifenilacetato de etilo (IV)

5. Se mantienen en reflujo durante 18 horas 37,4 g de 3-fluoro-4-butoxiacetofenona, 23,5 g de morfolina y 8,7 g de azufre. Se añaden luego 360 g de NaOH y 360 cc de EtOH y se prolonga el reflujo durante 18 horas mas. A continuación se evapora el alcohol, se añade un volumen de agua y se precipita
10. el ácido bruto por acidificación con ácido clorhídrico concentrado. Después de filtrar y secar, se esterifica el ácido bruto (III) por un reflujo de 5 horas en 40 cc de EtOH y 2,5 cc de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Se añade un volumen de agua y, después de extracción con éter, se lava la fase organica con
15. agua y con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se la seca sobre sulfato magnésico anhidro y se la destila, para obtener 19 g de 3-fluoro-4-butoxifenilacetato de etilo. Punto de ebullición: 172°C/6 mm de Hg.

20. 4) N-hidroxi-3-fluoro-4-butoxifenilacetamida (V)

- Se mezclan 4,5 g de clorhidrato de hidroxilamina con una solución de 3,2 g de sodio en 96 cc de metanol. A la solución filtrada se añaden 16 g de 3-fluoro-4-butoxifenilacetato de etilo y se calienta la mezcla en reflujo durante 30 minutos.
25. Se agrega un volumen de agua y, después de acidificar con ácido

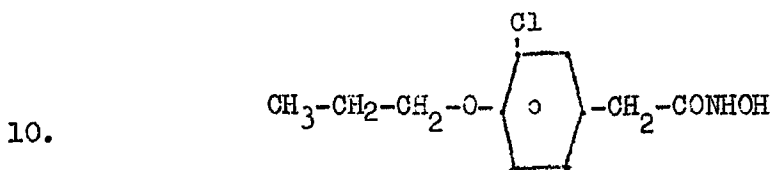


clorhídrico al 30%, se filtra la N-hidroxi-3-fluoro-4-butoxifenilacetamida y se la seca. Rendimiento: 78%. Punto de fusión: 150-152°C.

Utilizando la misma técnica de preparación, se han

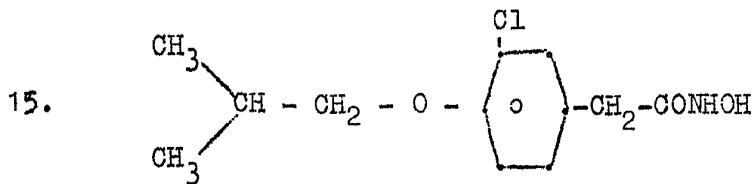
5. preparado los ácidos siguientes:

N-hidroxi-3-cloro-4-propiloxifenilacetamida



Coloración rojo vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .

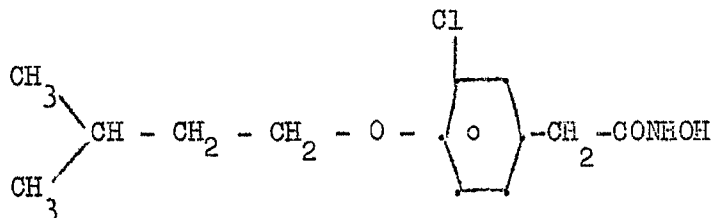
N-hidroxi-3-cloro-4-isobutoxifenilacetamida



Coloración roja vinosa con  $\text{FeCl}_3$  (punto de fusión: 138-140°C)



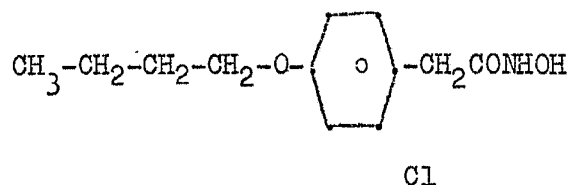
N-hidroxi-3-cloro-4-isoamiloifenilacetamida



5.

Coloración roja vinosa con  $\text{FeCl}_3$  (Punto de fusión  $149-151^\circ$ )

N-hidroxi-2-cloro-4-butoxifenilacetamida

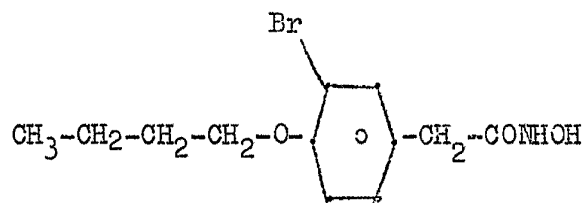


10.

Coloración roja vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .

15.

N-hidroxi-3-bromo-4-butoxifenilacetamida



20.

Coloración roja vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .

25.

B.- Procedimiento de preparación de las amidas de ácidos arilacéticos halogenados que responder a la fórmula I en la que  $R_6$  y  $R_7 = \text{H}$  o un sustituyente citado,  $R_1 = \text{H}$  y  $R_2$  y  $R_3$  son distintos de H.

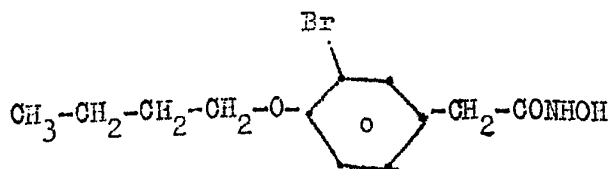


- Estas amidas se obtienen haciendo reaccionar un ácido arilacético halogenado, substituido en posición para respecto al grupo carbonílico por un radical de alquilo, alquenoilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo o arilcicloalquilo, con un cloruro de metaloide, para obtener el cloruro de ácido correspondiente, el cual, en presencia de una amina primaria, secundaria o terciaria, da la arilacetamida no substituida, N-substituida o N-disubstituida correspondiente. Las amidas no substituidas pueden obtenerse todavía por
5. tratamiento de la sal amónica del ácido apropiado con un agente deshidratante, o también por calentamiento de un éster del ácido apropiado con una solución alcohólica de amoníaco gaseoso, o aún por reacción de Willegerodt en tubo cerrado o en reactor a partir de la acetofenona substituida apropiada,
  10. en presencia de azufre, de amoníaco y de piridina.
  - 15.

EJEMPLO 5.

3-cloro-4-butoxifenilacetamida

20.

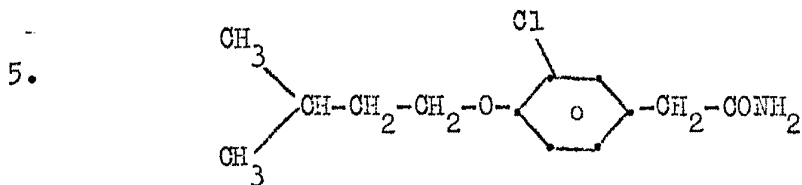


A una solución de 0,3 g de sodio en 300 cc de meta-





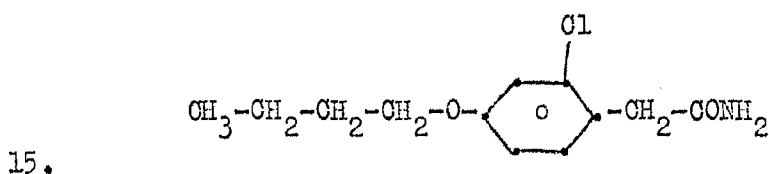
3-cloro-4-isoamiloifenilacetamida



Punto de fusión, 115-117°.

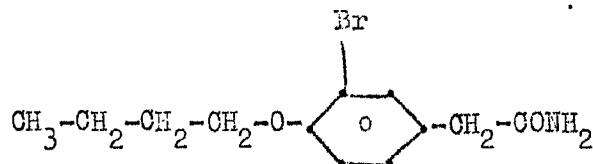
10.

2-cloro-4-butoxifenilacetamida

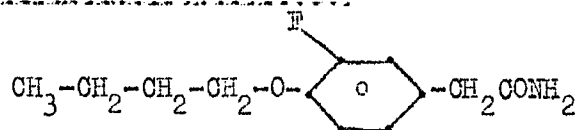


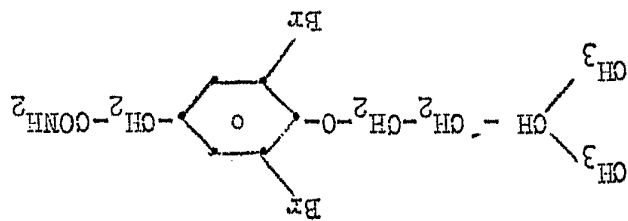
20.

3-bromo-4-butoxifenilacetamida



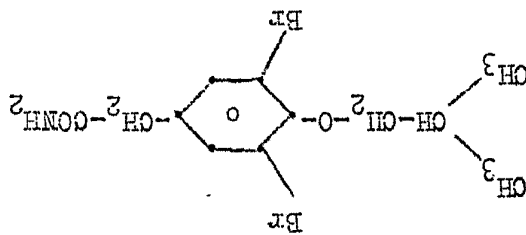
3-fluoro-4-butoxifenilacetamida





20.

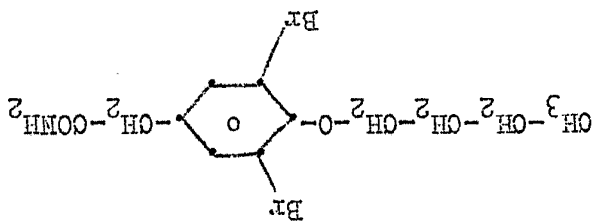
3,5-dibromo-4-isoamilo xileni laetami da



15.

3,5-di bromo-4-1 sobuto xileni laetami da

10.



5.

3,5-di bromo-4-butoxileni laetami da





C. - Procedimiento de preparación de N-hidroxiamidas de la fórmula general (I) en la que  $R_6 = H$ ,  $R_7 = OH$ ,  $R_4$  y  $R_5 \neq H$

---

5. Se hace reaccionar el éster apropiado con la hidroxilamina, para obtener el ácido hidroxámico correspondiente. El éster apropiado se prepara:
10. 1) condensando un haluro de p-alkiloxibencilo con un cianuro alcalino, lo que da un arilacetónitrilo, el cual, en presencia de una base fuerte y un agente alquilante, suministra el arilacetónitrilo alfa- o di-alfa-substituido. Este último, tratado con un ácido y un alcohol, proporciona el éster deseado;
15. 2) partiendo del ácido apropiado, el cual, en presencia de una base fuerte y de un agente alquilante, da un ácido arilacético alfa- o di-alfa-substituido; éste se esterifica por un procedimiento clásico;
20. 3) partiendo de la amida apropiada, la cual, en presencia de una base fuerte y de un agente alquilante, da la amida arilacética alfa- o di-alfa-substituida; esta última, en presencia de ácido en medio alcohólico, da el éster deseado;
- 25.



- 4) partiendo de un aldehído sustituido en posición para por un grupo de alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo o arilocicloalquilo, con un cianuro alcalino y en presencia de un ácido fuerte, para obtener la cianhidrina.
5. correspondiente, la cual se hidroliza en presencia de un alcohol y un ácido fuerte para obtener el éster de arilacetato.

D.- Procedimiento de preparación de aminas de la fórmula general (I) en la que  $R_6 = R_7 = H$ ,  $R_4$  y  $R_5 \neq H$

10.

Estas amidaz se obtienen haciendo reaccionar:

- 1) un arilacetnitrilo alfa- o di-alfa-sustituido con una base fuerte y agua oxigenada en medio alcohólico; con un ácido fuerte en medio alcohólico; con trifluoruro de boro en medio acético; con una resina básica en medio acuoso; o, todavía, con ácido polifosfórico;
- 15.

- 2) un éster arilacético alfa- o di-alfa-sustituido con una solución alcohólica de amoníaco gaseoso en presencia de sodio.
- 20.

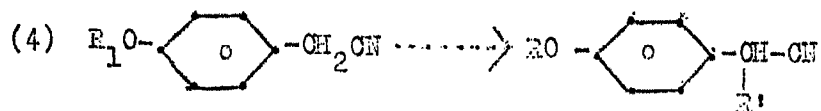
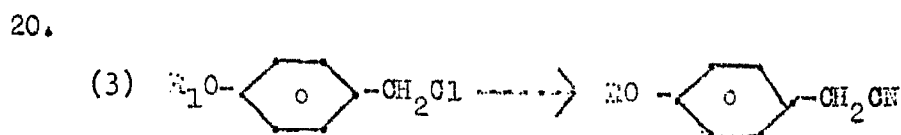
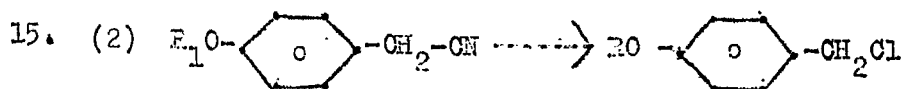
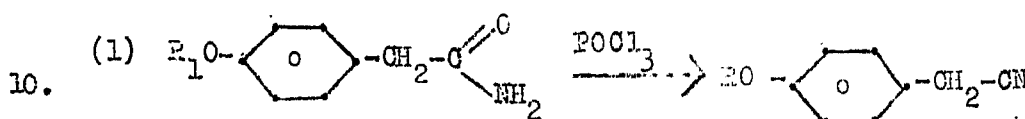
Como se ha indicado, el procedimiento general de producción de las N-hidroxiamidas y amidaz de la fórmula general (I) resumido en los párrafos C y D implica la preparación previa de un nitrilo de p-alquiloxibencilo. Este último puede sintetizarse, ya sea por halometilación del derivado para alqui-

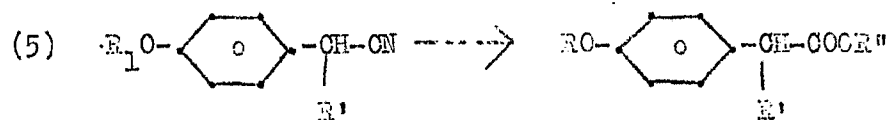


loxi-fenílico correspondiente, ya sea por deshidratación de la amida correspondiente mediante un cloruro de metaloide ( $\text{POCl}_3$ );

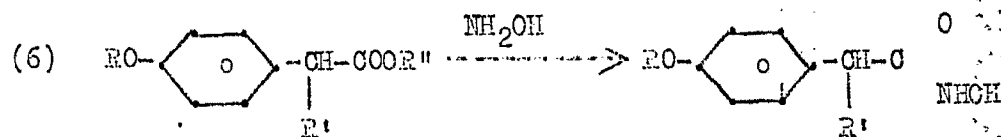
Las diversas reacciones implicadas en el caso de la obtención de las N-hidroxiamidas y amidas de la fórmula gene-

5. ral (I) en que  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son distintos de H, mediante utilización de un arilacetoni-trilo, pueden representarse así

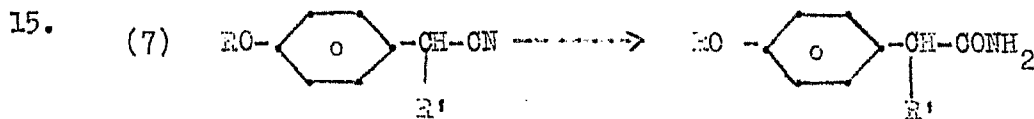




5.



10.



15.

20. Ejemplos de preparación de amidas y N-hidroxiamidas de la fórmula (I) en la que  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son distintos de H

Las etapas de reacción que siguen se han numerado para permitir la referencia al esquema de reacción que acaba de desarrollarse.

25.



EJEMPLO 6.

N-hidroxi (p-butoxi fenil) propionamida

- 4) Se prepara una solución que contiene 0,28 moles de  
5. amido sódico en 300 cc de amoníaco líquido. Se evapora este último despacio, en baño de maría, y se lo reemplaza por 200 cc de éter anhidro. Se mantiene la mezcla en reflujo durante unos 15 minutos y luego se añaden gota a gota 47,20 g de cianuro de p-butoxi bencilo (0,25 moles). Se mantiene en  
10. reflujo la mezcla reaccional durante 45 minutos más y se añaden luego 31 g de sulfato de dimetilo (0,25 moles), enfriando si es preciso. Terminada la adición, se mantiene la solución en reflujo durante 3 horas y se la deja reposar durante una  
15. operación en atmósfera inerte.

Se destila luego en baño de maría el máximo de éter y se disuelve el residuo en agua. Se extrae con éter, se seca y se evapora la fase etérea y se destila el residuo en vacío. Se obtienen 41 g de alfa-(p-butoxi fenil)-propionitrilo. Rendimiento: 82%. Punto de ebullición: 156-160°/2,3 mm,  $n_D^{20} = 1,5035$ .

- 5) Se mezclan 20,3 g de alfa-(p-butoxi fenil)-propionitrilo (0,10 moles), 29 cc de etanol y 11 cc de ácido sulfúrico concen-



trado. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 10 horas, se la diluye con agua y se la extrae con éter. La fase etérea se lava con carbonato al 10% y agua, se la seca y se la evapora. La destilación bajo presión reducida da 19,5 g de alfa-(p-butoxifenil)-propionato de etilo.

Rendimiento: 78%; punto de ebullición: 148-150°/3 mm;  $n_D^{25} = 1,4933$ .

6) Se disuelven 3,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 cc de metanol y se filtra la sal formada. Se añaden 12,5 g (0,05 moles) de alfa-p-butoxifenilpropionato de etilo y se calienta en reflujo durante una hora. Se enfría la mezcla y se la acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Agitando el sólido obtenido durante varias horas con éter de petróleo, se obtienen 7,6 g de N-hidroxi-(p-butoxifenil)-propionamida. Rendimiento: 61%; punto de fusión: 109-111°. Coloración rojo vinosa con  $FeCl_3$ .

7) Alfa-(p-butoxifenil)-propionamida

Se mezclan 0,1 mol (20,3 g) de alfa-(p-butoxifenil)-propionitrilo, 40 cc de agua oxigenada, 52 cc de etanol y 4 cc de NaOH 6-n. Se mantiene la temperatura a 40-45° durante 4 horas, se neutraliza por medio de  $H_2SO_4$  al 5% y se filtra el sólido obtenido. Recristalizando éste en una mezcla de metanol/agua y luego en benceno, se obtienen 18 g de alfa-(p-



-butoxifenil)-propionamida.

Rendimiento: 81%; punto de fusión: 105-106°.

Análisis:

	C	H	N
Calculado:	70,56	8,65	6,33
Hallado:	70,54	8,65	6,27

#### EJEMPLO 7.

N-hidroxi-alfa-(p-butoxifenil)-butiramida

4) Se utiliza el mismo modo operatorio de la operación 4 del Ejemplo 6. Se emplean 0,28 moles de amoníaco de sodio en 300 cc de amoníaco líquido, 47,20 g de cianuro de p-butoxibenilo y 38 g de sulfato de dietilo. Se obtienen 51 g de alfa-(p-butoxifenil)-butironitrilo.

Rendimiento: 93%; punto de ebullición: 140-141°/1,5 mm;

$n_D^{20} = 1,5006$ .

5) Se utiliza el mismo modo operatorio de la operación 5 del ejemplo 6. Se emplean 22 g de alfa-(p-butoxifenil)-butironitrilo (0,1 mol), 29 cc de etanol y 11 cc de ácido sulfúrico. La destilación bajo presión reducida da 19,3 g de alfa-(p-butoxifenil)-butirato de etilo. Rendimiento: 75%; punto de ebullición: 164-165°/4,5 mm;  $n_D^{25} = 1,4922$ .



- 6) Se utiliza el mismo modo operatorio de la operación 6 del ejemplo 6. Se emplean 13,5 g (0,05 moles) de alfa-(p-butoxi-fenil)-butirato de etilo. El sólido obtenido, después de acidificación, se filtra y agita varias horas con éter de petróleo.
5. Se obtienen 6,9 g de N-hidroxi-alfa-(p-butoxi-fenil)-butiramida. Rendimiento: 51%; punto de fusión: 101,5°.
- Coloración rojo vinosa con  $FeCl_3$ .

7) Alfa-(p-butoxi-fenil)-butiramida

10. Se utiliza el mismo modo operatorio de la operación 7 del ejemplo 6. A partir de 0,1 mol (22 g) de alfa-(p-butoxi-fenil)-butironitrilo, se obtienen 17,4 g de alfa-(p-butoxi-fenil)-butiramida. Rendimiento: 74%. Después de recristalización en benceno, el punto de fusión es de 107-108°.

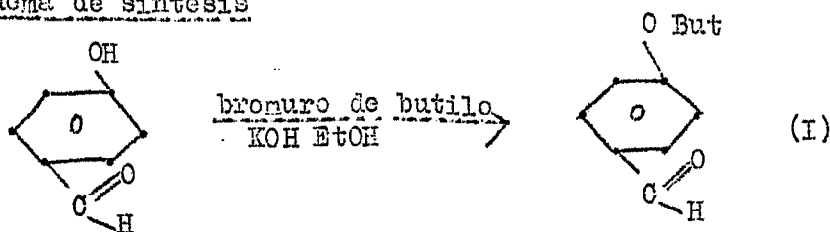
15.

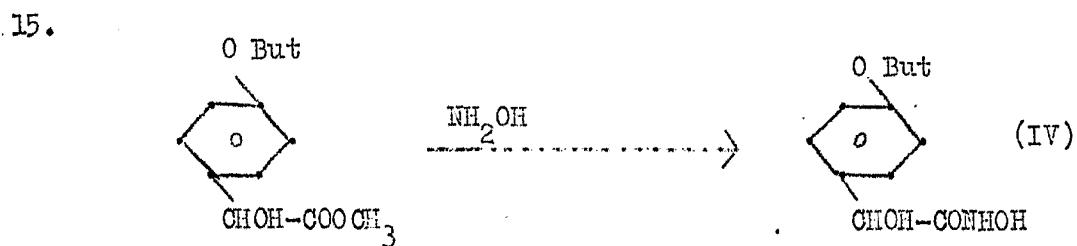
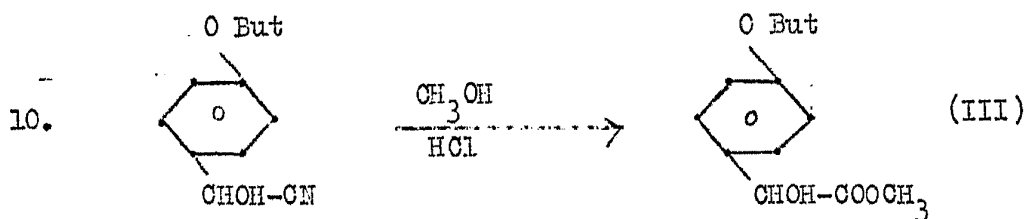
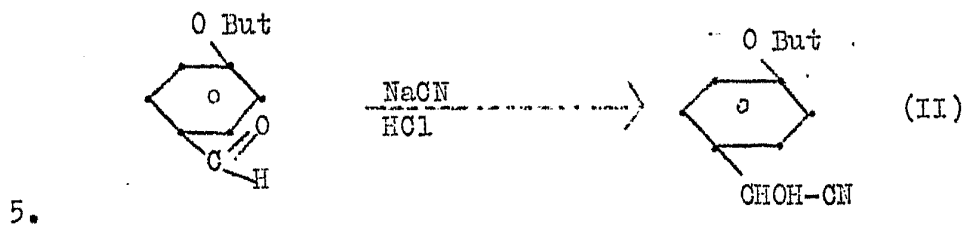
		C	H	N
<u>Análisis:</u>	Calculado:	71,46	8,99	5,95
	Hallado:	70,68	8,78	6,01

EJEMPLO 8.

20. N-hidroxi-4-butoxi-mandelanida

Esquema de síntesis





20.

1) Preparación de p-butoxibenzaldehído (I)

A 1 mol de p-hidroxibenzaldehído, disuelto en 420 cc de EtOH, se añaden sucesivamente 70 g de KOH en 50 cc de agua y 1,1 mol de bromuro de butilo. Se mantiene la mezcla



en reflujo durante 5 horas y se evapora el alcohol. Después de añadir un volumen de agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato magnésico anhidro y se la destila, lo que da p-butoxibenzaldehído con un rendimiento del 85%. Punto de ebullición: 120°C/2 mm de Hg;  $n_D^{25} = 1,5394$ .

2) p-butoximandelato de metilo (III)

A una mezcla de 1 mol de p-butoxibenzaldehído, 60 g de NaOH y 200 cc de éter, se añaden en 1,1/2 horas 150 cc de ácido clorhídrico (densidad, 1,19). Se mantiene la temperatura a 15°. Se añaden entonces 1 volumen de agua, para disolver el NaCl. Después de decantación, se seca la fase orgánica sobre  $MgSO_4$  anhidro y se evapora el éter. Al nitrilo (II) bruto así aislado se añaden 200 cc de éter anhidro y 32 g de metanol anhidro. Luego, manteniendo la temperatura a 15°, se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso, anhidro, y el clorhidrato del iminoéster así formado se filtra y se lava con éter. Se añaden 240 cc de agua y, después de calentamiento en baño de maría, se obtienen 2 fases. Se extrae con éter. La fase orgánica se lava con  $H_2O$ ,  $NaHCO_3$  al 5% y  $H_2O$ , se seca sobre  $MgSO_4$  anhidro y se la destila, para obtener el p-butoximandelato de metilo (III), con un rendimiento de 57%. Punto de ebullición: 172°C/2 mm de Hg; punto de fusión: 52°C.



3) N-hidroxi-4-butoxiandelamida (IV)

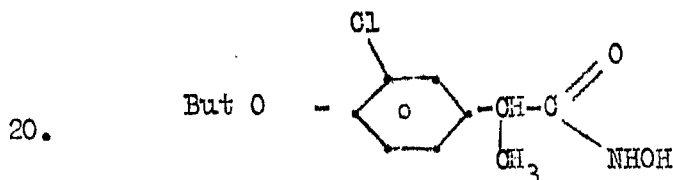
Solución A: disolver 5 g de sodio en 150 cc de metanol.

Solución B: disolver 7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100 cc de metanol.

5. Se mezclan A y B, se filtra y se añade 0,1 mol de p-butoxiandelato de metilo. Se somete la mezcla a reflujo durante 30 minutos, se añade 1 volumen de agua y se acidifica con ácido clorhídrico al 30%. El ácido hidroxámico así precipitado se filtra y se seca. Punto de fusión: 158-159°C; rendimiento: 69%.

Utilizando la misma técnica de preparación, se han preparado los ácidos y las amidas que a continuación se reseñan (esta lista no implica ninguna limitación).

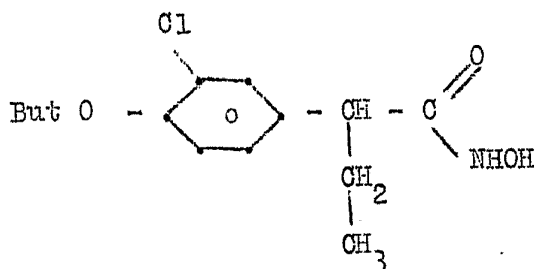
15. N-hidroxi-alfa(4-butoxi-3-clorofenil)-propionamida y amida correspondiente



- N-hidroxi-alfa(4-butoxi-3-clorofenil)-butiramida y amida correspondiente

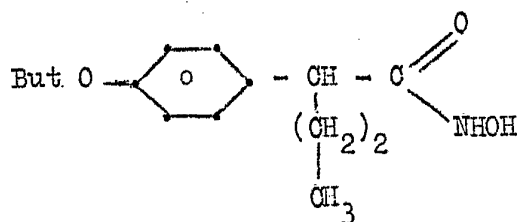


5.



N-hidroxi-alfa(p-butoxifenil)-amilamida y amida correspondiente

10.

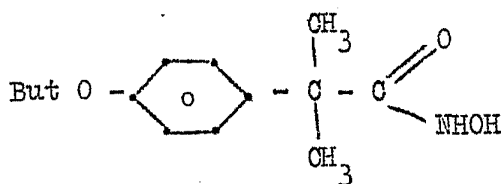


15.

20. Punto de fusión del ácido: 106-107°; punto de fusión de la amida: 85,5-86,5°. Coloración rojo vinosa con FeCl<sub>3</sub>.

N-hidroxi-alfa(butoxifenil)-alfa'-metilpropionamida y amida correspondiente

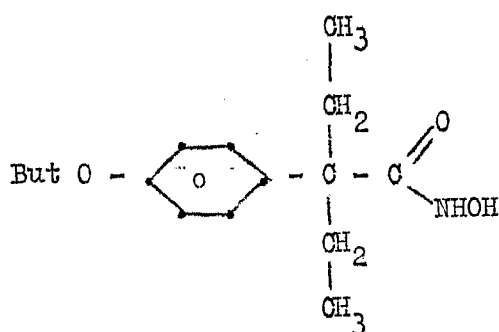
25.





N-hidroxi-alfa(p-butoxifenil)-alfa'-etilbutiramida y amida correspondiente

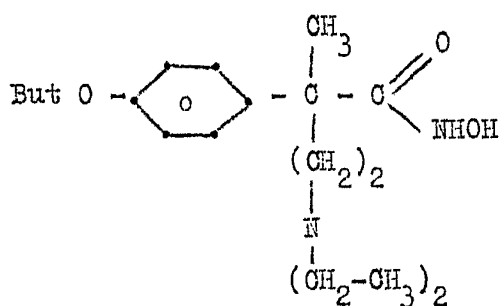
5.



10.

N-hidroxi-alfa(p-butoxifenil)-alfa'-diethylaminoetil-propionamida y amida correspondiente

15.

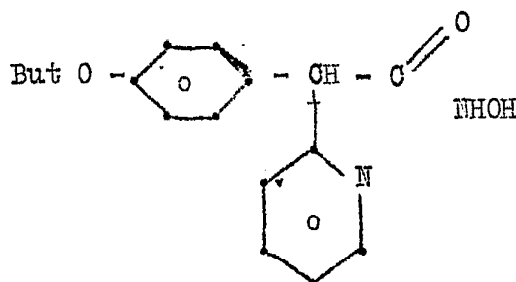


20.



N-hidroxi-alfa(2-piridil)-p-butoxifenilacetamida y amida correspondiente

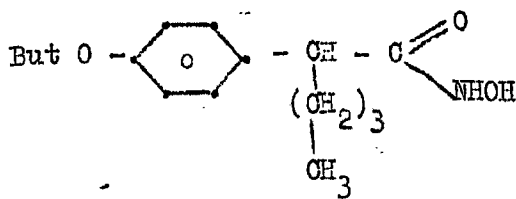
5.



10.

N-hidroxi-alfa(p-butoxifenil)-hexilamida y amida correspondiente

15.



20.

Punto de fusión del ácido: 152-154°; punto de fusión de la amida: 95-96°. Coloración rojo vinosa con FeCl<sub>3</sub>.



Este invento se refiere asimismo a las sales de las N-hidroxiamidas que se han expuesto antes, o sales de ácidos hidroxámicos. Se trata de sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos y de amonio.

5. Igual que las amidas y N-hidroxamidas precedentes, las sales tienen numerosas aplicaciones en farmacia, por su actividad anti-inflamatoria, analgésica, antipirética y antiespasmódica.

10. Pueden adoptarse tres procedimientos generales de preparación de estas sales.

A.- Síntesis directa a partir de los ésteres de amilacetales y de alquilo correspondientes

15. Se hace reaccionar un éster de esta índole con hidroxilamina, en presencia de una base fuerte de metal alcalino, tal como los hidróxidos o los alcoholatos alcalinos (por ejemplo, sosa cáustica, potasa cáustica, metilato sódico o metilato potásico), para obtener la sal sódica o potásica del ácido hidroxámico.

20.

B.- Neutralización de los ácidos hidroxámicos por medio de una base fuerte

Los ácidos hidroxámicos se neutralizan por medio de



hidróxidos o alcoholatos alcalinos en un disolvente apropiado, para obtener los hidroxamatos alcalinos.

- Para obtener la sal amónica de los ácidos hidroxámicos, se neutralizan los ácidos hidroxámicos por medio de amoníaco o de una corriente de amoníaco gaseoso en un disolvente apropiado.
- 5.

C.- Cambio y precipitación en un disolvente, para obtener las sales alcalinotérreas

10. Se tratan los hidroxamatos alcalinos o de amonio, solubles en el disolvente, por medio de una base fuerte del metal alcalinotérreo soluble en el disolvente (por ejemplo, cloruro de magnesio o cloruro de calcio) y se precipita la sal alcalinotérrea.

15.

EJEMPLO 9.

Preparación de sales por síntesis directa:

a) en presencia de un hidróxido de metal alcalino

- Se prepara una solución de 700 g de clorhidrato de hidroxilamina en 5 litros de metanol. Se le añade, agitando, una solución de 1000 g de potasa cáustica en 3 litros de metanol y, después de enfriamiento, se filtra el precipitado de cloruro potásico que se ha formado. Al filtrado se añaden, agitando, 1350 g de 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxamato de etilo,
- 20.
25. Después de un reposo de 4 horas, se concentra, bajo presión



reducida, hasta un volumen de dos litros. Se añaden a continuación 5 litros de éter, se deja reposar durante 2 horas y se centrifugan los cristales de sal potásica. De este modo se obtiene el 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxamato de potasio. Rendimiento: 750 g. La mayor parte de la sal disuelta en las aguas madres se recupera en forma de ácido.

b) en presencia de un alcoholato alcalino

Se disuelven por separado 300 g de sodio en 5 litros de metanol y 420 g de clorhidrato de hidroxilamina en 3 litros de metanol.

Después de mezclar ambas soluciones, se filtra el precipitado de cloruro sódico que se ha formado. Al filtrado se añaden 1500 g de 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxamato de etilo y se evapora bajo presión reducida hasta un volumen de 4 litros.

Se añade acetona hasta que se inicia precipitación. Después de una noche en el refrigerador, se centrifuga la sal sódica, se la lava con una mezcla de metanol/acetona (1/3) y se la seca. Se obtiene así el 4-butoxi-4-clorofenilacetohidroxamato de sodio. Rendimiento: 1100 g.

EJEMPLO 10.

Neutralización de los ácidos hidroxámicos por medio de una base fuerte



a) neutralización por medio de hidróxido alcalino

A una solución de 260 g de ácido 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxámico en 5 litros de metanol, agitada a 35°, se añaden 1050 cc de una solución metanólica normal de potasa cáustica. Después de enfriamiento, se completa la precipitación mediante la adición de acetona. Se centrifugan las pajuclas de sal potásica, se las lava con una mezcla de metanol/acetona (1/3) y se la seca. Se obtiene así de nuevo el 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxamato de potasio. Rendimiento: 175 g.

b) neutralización por medio de amoníaco

Se hace pasar una corriente de amoníaco gaseoso seco por una solución de 20 g de ácido 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxámico en 500 cc de metanol. Se obtienen cristales blancos de sal amónica de dicho ácido, los cuales se centrifugan, se lavan con metanol y se secan en vacío a la temperatura ordinaria.

EJEMPLO 11.

Cambio y precipitación

a) preparación de la sal magnésica

A una solución, agitada a 35°, de 260 g de ácido 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxámico en 5 litros de metanol, se añaden sucesivamente 900 cc de una solución normal de potasa



5. cáustica en metanol y luego 950 cc de una solución que contiene 101,7 g de cloruro magnésico (hexahidratado) por litro de metanol. Se produce inmediatamente un precipitado blanco pulverulento de 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxamato magnésico. Al cabo de una hora, se centrifuga el precipitado y se le lava con abundancia de metanol. Rendimiento: 230 g.

b) preparación de la sal cálcica

10. Con agitación enérgica, se introduce con 250 g de ácido 4-butoxi-3-clorofenilacetohidroxámico en 4 litros de metanol a 60°. Después de la disolución completa, se añaden 78 g de cloruro cálcico (dihidratado). Se deja enfriar hasta 45° y se hace pasar, con agitación y durante una hora, una fuerte corriente de amoníaco. Después de enfriamiento hasta la temperatura  
15. ordinaria, se centrifuga el precipitado y se le lava sucesivamente con metanol, con agua y con acetona. Después de secado al aire, se obtienen 210 g de sal cálcica en forma de polvo blanco.

20. Ninguna de las N-hidroxiámidas, sales o amidas de acuerdo con el invento ha sido descrita antes en la literatura. Están destinadas a servir, ya sea solas, ya mezcladas con otras substancias, para la preparación de productos farmacéuticos. La peticionaria ha descubierto que estos compuestos tienen poder antiinflamatorio (método de Benitz-Hall), analgésico (método de Blake), antiespasmódico (Ileon del cobaya  
25.



frente a la acetilcolina, el cloruro de bario u la histamina) y antipirético.

El ácido alfa-(p-butoxifenil)-propionhidroxámico da una LD<sub>50</sub> de 2200 mg/kg per os en el ratón (índice de confianza 95%: 1,690-2,860).

El ácido alfa-(p-butoxifenil)-butirohidroxámico da una LD<sub>50</sub> de ± 4000 mg/kg per os en el ratón.

El ácido 3-cloro-4-butoxifenilacetohidroxámico da una LD<sub>50</sub> de 2210 mg/kg per os en el ratón (índice de confianza 95%: 1,640-2,980).

La 3-cloro-4-butoxifenilacetamida da una LD<sub>50</sub> de 2220 mg/kg per os en la rata (índice de confianza 95%: 1,610-3,060).

Las amidas, las N-hidroxiamidas y las sales conformes a este invento pueden utilizarse como productos farmacéuticos, especialmente como agentes antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y antiespasmódicos, y ello empleándolas solas o en combinación con otros agentes terapéuticos que tengan efecto semejante o diferente.

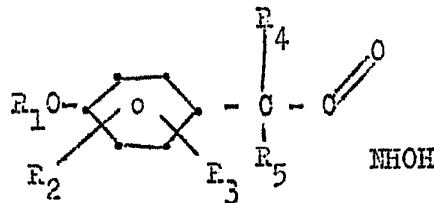


N O T A

5. Describo el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes belgas nº 673.495 del 9 de diciembre de 1965 y nº PV 35.540 del 7 de noviembre de 1966, existiendo en ambas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de N-hidroxi-  
das derivadas de ácidos para-alkiloxiarilacéticos, representa-  
das por la fórmula general:

10.



15.

20.

en la que  $R_1$  representa un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o arilcicloalquilo;  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrógeno o una de las agrupaciones siguientes: alquilo, alquilocarbonilo, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, dialquilaminoalquilo, heterocíclico, halógeno o



- hidroxilo, y son idénticos o diferentes;  $R_2$  y  $R_3$  representan, ya sea dos halógenos, ya sea un halógeno e hidrógeno, ya sea un halógeno y un alquilo, ya sea todavía dos átomos de hidrógeno; pero, en este último caso, únicamente cuando uno a lo menos de los símbolos  $R_4$  y  $R_5$  no es hidrógeno,
5. procedimiento caracterizado por hacerse reaccionar un éster de arilacetato de alquilo, substituido en posición 4 respecto a la agrupación carboxílica por un radical de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno o arilcicloalquilo, con hidroxilamina, para obtener la N-hidroxiamida correspondiente.
10. 2. Procedimiento para la preparación, según la reivindicación 1, de la\_s N-hidroxiamidas de la fórmula general (I) en la que  $R_4 = R_5 = H$  y  $R_2$  y  $R_3$  son distintos de H, caracterizado por hacerse reaccionar un éster de arilacetato de alquilo, monohalogenado o dihalogenado en el ciclo y substituido en posición 4 respecto a la agrupación carboxílica por un radical de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno o arilcicloalquilo, con hidroxilamina, para obtener la N-hidroxihalogencarilacetamida correspondiente.
15. 3. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, de la\_s N-hidroxiamidas de la fórmula general (I) en la que  $R_4 = R_5 = H$  y  $R_2$  y  $R_3$  son distintos de H, caracterizado por hacerse reaccionar un éster de arilacetato de alquilo, monohalogenado o dihalogenado en el ciclo y substituido en posición 4 respecto a la agrupación carboxílica por un radical de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno o arilcicloalquilo, con hidroxilamina, para obtener la N-hidroxihalogencarilacetamida correspondiente.
- 20.



cación 2, caracterizado en que el éster de arilacetato de alquilo, monohalogenado o dihalogenado en el ciclo, que sirve de materia de partida, se obtiene tratando con azufre y una base secundaria, tal como la morfina, una acetofenona monohalogenada o dihalogenada en el ciclo y substituida en posición 4 respecto a la agrupación cetónica por un radical de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquino, hidrolizando el complejo resultante, para obtener el ácido halogenoarilacético correspondiente, y esterificando éste para obtener el éster de arilacetato, monohalogenado o dihalogenado en el ciclo, que se desea para material de partida.

4. Procedimiento de preparación según la reivindicación 3, caracterizado en que la acetofenona monohalogenada o dihalogenada en el ciclo y substituida que se utiliza se obtiene partiendo de una p-hidroxiacetofenona, monohalogenada o dihalogenada en el ciclo, o de uno de sus análogos u homólogos, que se condensa con un haluro de alquilo; o también partiendo de un halogenofenol, que se condensa con un haluro de alquilo para obtener un alcoxihalogenobenceno, el cual se trata con anhídrido acético en presencia de un ácido de Lewis, para obtener la acetofenona halogenada deseada.



5. Procedimiento de preparación según la reivindicación 2, caracterizado en que, cuando en la fórmula (I)  $R_4$  y  $R_5$  son distintos de hidrógeno, el éster de arilacetato de alquilo sustituido, que se hace reaccionar con la hidroxilamina para obtener la N-hidroxiamida deseada, se obtiene condensando un haluro de p-alquilo**xi**bencilo con un cianuro alcalino, lo que da un arilacet**oni**trilo, el cual, en presencia de una base fuerte y de un agente alquilante, da el arilacet**oni**trilo alfa- o di-alfa-substituido, que tratado con un ácido y un alcohol da el éster deseado.

6. Procedimiento de preparación según la reivindicación 2, caracterizado en que, cuando en la fórmula (I)  $R_4$  y  $R_5$  son distintos de hidrógeno, el éster de arilacetato de alquilo sustituido, que se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener la N-hidroxiamida deseada, se obtiene partiendo del ácido apropiado, el cual, en presencia de una base fuerte y de un agente alquilante, da un ácido arilacético alfa- o di-alfa-substituido, que se esterifica por un procedimiento clásico.

7. Procedimiento de preparación según la reivindicación 2, caracterizado en que, cuando en la fórmula (I)  $R_4$  y  $R_5$  son distintos de hidrógeno, el éster de arilacetato de alquilo sustituido que se hace reaccionar con la hidroxilamina para obtener la N-hidroxiamida deseada se obtiene partiendo de la



amida apropiada, que, en presencia de una base fuerte y de un agente alquilante, da la amida arilacética alfa- o di-alfa-substituida, la cual, en presencia de ácido en medio alcohólico, da el éster deseado.

5.

8. Procedimiento de preparación según la reivindicación 2, caracterizado en que, cuando en la fórmula (I)  $R_4$  y  $R_5$  son distintos de hidrógeno, el éster de arilacetato de alquilo substituido que se hace reaccionar con hidroxilamina para

10. obtener la N-hidroxiamida deseada se obtiene partiendo de un aldehído substituido en posición para por un grupo de alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo o arilcicloalquilo, por medio de un cianuro alcalino en presencia de un ácido fuerte, para obtener la cianhidrina correspondiente, la  
15. cual se hidroliza en presencia de un alcohol y de un ácido fuerte para dar el éster de arilacetato.

9. Procedimiento de preparación, según las reivindicaciones precedentes, de las sales alcalinometálicas de las  
20. N-hidroxiamidas que responden a la fórmula (I), caracterizado por hacerse reaccionar un éster de arilacetato de alquilo apropiado con hidroxilamina, en presencia de una base fuerte de metal alcalino, tal como un hidróxido o un alcoholato alcalinos.

25.



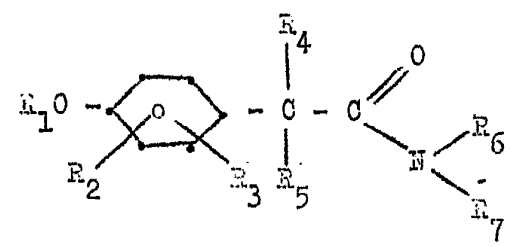
10. Procedimiento de preparación, según las reivindicaciones precedentes, de las sales alcalinometálicas y amónicas de las N-hidroxiamidas que responden a la fórmula (I), caracterizado por neutralizarse las N-hidroxiamidas apropiadas, en un disolvente apropiado, con una base fuerte, tal como un hidróxido o un alcoholato de metal alcalino, amoniaco líquido o amoniaco gaseoso.

10. 11. Procedimiento de preparación, según las reivindicaciones precedentes, de las sales alcalinotérreas de las N-hidroxiamidas que responden a la fórmula (I), caracterizado por tratarse los hidroxamatos alcalinos o amónicos apropiados, en un disolvente, con una base fuerte del metal alcalinotérreo, para producir un cambio y la precipitación de la sal alcalinotérrea, por ejemplo la sal magnésica o cálcica.

20. 12. Procedimiento de preparación, según las reivindicaciones precedentes, de las amidas derivadas de ácidos para-alquiloxiarilacéticos que responden a la fórmula general:



5.



(II)

10.

15.

20.

en la que  $R_1$  representa un alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo o arilcicloalquilo;  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrógeno o una de las agrupaciones siguientes: alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, dialquilaminoalquilo, heterocíclico, halógeno o hidroxilo, y son iguales o diferentes;  $R_2$  y  $R_3$  representan, ya sea dos halógenos, ya sea un halógeno e hidrógeno, ya sea un halógeno y un alquilo, ya sea aún dos átomos de hidrógeno; pero, en este último caso, únicamente cuando uno a lo menos de los símbolos  $R_4$  y  $R_5$  no es hidrógeno; y  $R_6$  y  $R_7$  representan hidrógeno o un radical de alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, hidroxialquilarilo o alquilamino y son iguales o diferentes,

Procedimiento caracterizado en que, cuando  $R_4$  y  $R_5 = H$

25.

o un sustituyente citado y  $R_2$  y  $R_3$  son distintos de H, se hace reaccionar un ácido arilacético halogenado, substituido en po-



- sición para respecto al grupo carboxílico por una sal de alqui-  
lo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno o arilci-  
cloalquilo, con un oxocloruro de metaloide, para obtener el  
cloruro de ácido correspondiente, que, en presencia de una
5. amina primaria, secundaria o terciaria, da la arilacetamida no  
substituida, N-substituida o N-disubstituida correspondiente;  
y en que las amidas no substituidas pueden obtenerse todavía  
por tratamiento de la sal amónica del ácido apropiado con un  
agente deshidratante, o también por calentamiento de un éster
10. del ácido apropiado con una solución alcohólica de amoníaco  
gaseoso; o aún por reacción de Willgerodt en un tubo cerrado  
o en reactor, a partir de la acetofenona substituida apropiada  
y en presencia de azufre, amoníaco o piridina.
15. 13. Procedimiento de preparación, según las reivindi-  
caciones precedentes, de las amidas que responden a la fórmula  
(II) en la que  $R_6 = R_7 = H$  y  $R_4$  y  $R_5$  son distintos de H,  
caracterizado por hacerse reaccionar un arilacetoniitrilo  
alfa- o di-alfa-substituido, con una base fuerte y agua
20. oxigenada, en medio alcohólico; con un ácido fuerte en  
medio alcohólico; con trifluoruro bórico en medio acético;  
con una resina básica en medio acuoso; o todavía con ácido  
polifosfórico.



14. Procedimiento de preparación, según las reivin-  
dicaciones precedentes, de las amidas de la fórmula (II) en la  
que  $R_6 = R_7 = H$  y  $R_4$  y  $R_5$  son distintos de H, caracterizado  
por hacerse reaccionar un éster arilacético, alfa- o di-alfa-  
5. -substituido, con una solución alcohólica de amoníaco gaseoso  
en presencia de sodio.

15. Procedimiento para la preparación de N-hidroxi-  
midas derivadas de ácidos para-alkiloxiarilacéticos,  
10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 57 páginas foliadas y escritas a  
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 DIC. 1966

p. a.

ESTADO  
SECRETARIA DE ECONOMIA  
JOSÉ RODRIGUEZ

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ