

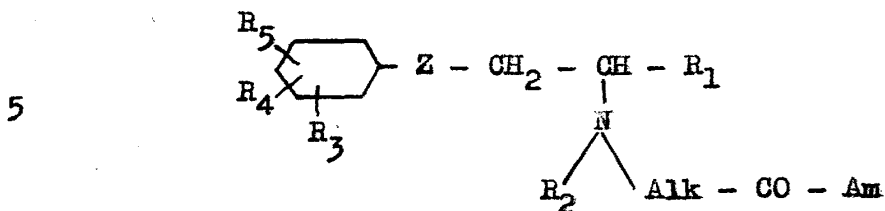


209640

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención, a nombre de  
C I L A & Sociéte Anonyme, domiciliada  
en SCHAFFHAUSEN (Suiza), por "PROCEDIMI-  
ENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMIDAS  
ALIFÁTICAS DE ÁCIDOS ALIFÁTICOS CARBOXI-  
LICOS BÁSICAMENTE SUSTITUIDAS".

=====

El objeto del presente invento es un procedimiento para la obtención de una serie de nuevas amidas de ácidos carboxílicos alifáticos básicamente sustituidas de la fórmula general



en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical



209640<sup>3</sup>

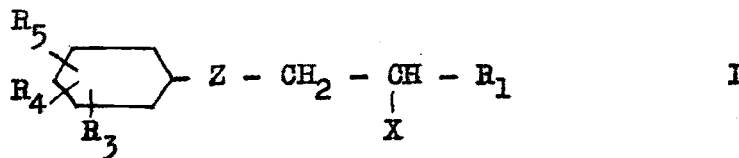
alquílico inferior, R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o un radical  
 alquílico o aralquílico inferior, "Am" un grupo básico,  
 como por ejemplo un grupo amino, alquilemino, dialquilemino,  
 10 cicloalquilenamino, oxialquilo, benziloxialquilo, o benzhi-  
 driloxialquilamino, y en que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son átomos de hidró-  
 geno, átomos de halógeno, grupos oxi, alcoxi, alquilo, amino  
 o acilamino y Z un átomo de oxígeno o de azufre, y "Alk" es  
 un radical alquílico de cadena recta o ramificada.

15 Se ha descubierto que las sustancias que pertenecen  
 a la fórmula anterior poseen muy buenas propiedades farmace-  
 lógicas. Algunas de ellas actúan por ejemplo como fuértemen-  
 te espasmolíticas, otras actúan sobre el útero de forma aná-  
 loga a la ergometrina. Combinaciones en las que "Am" repre-  
 20 senta un radical benziloxialquilamino y benzhidriloxialqui-  
 lamino, se han comprobado ser fuertemente espasmolíticas.

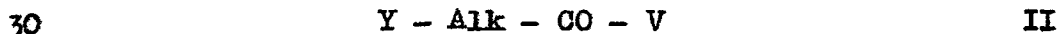
Estas superan a las oxialquilamidas libres considera-  
 blemente en su acción y además presentan menor toxicidad.

Las nuevas sustancias pueden prepararse por los sigui-  
 25 entes métodos :

Primeramente es posible hacer reaccionar una combina-  
 ción de la fórmula



con otra combinación de la fórmula



en las cuales dos fórmulas X e Y son radicales fácilmente  
 disociables a excepción de un grupo -N-R<sub>2</sub> contenido en una



de ellas y V puede corresponder al grupo básico "Am" o es un radical que puede transformarse fácilmente en este grupo básico y luego dado el caso puede el radical V en el producto de la transformación convertirse en uno de los grupos básicos "Am".

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste por ejemplo en que una amina ( $X = -\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{R}_2$ ) correspondiente a la fórmula general I, se hace reaccionar con un éster reaccionable de un derivado de ácido  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -oxicarboxílico. Como tales derivados pueden preferentemente emplearse por ejemplo los ésteres de ácido halogenhídrico (Y = Hal), y juntamente también los ésteres de los ácidos alquil- o arilsulfónicos (Y = OSO<sub>2</sub>-alquilo o O-SO<sub>2</sub>-arilo).

Como radicales que permiten convertirse fácilmente en el grupo básico "Am" pueden citarse principalmente los radicales alcoxi o aril- o aralcoxi (V = O-alquilo etc.) y el radical azido. Si se quiere obtener una combinación de la fórmula general al principio citada, en la que "Am" represente un radical oxialquilamino, entonces se hace reaccionar preferentemente una combinación de la fórmula II, en que V es un radical oxialquilamino, cuyo grupo oxi está protegido por otro radical dissociable mediante hidrogenolisis por ejemplo mediante un radical benzilo, benzhidrilo o tritilo. Después de terminar la condensación pueden dissociarse fácilmente estos radicales con auxilio de hidrógeno y catalizadores de paladio.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en que un éster reaccionable de un 1-ariloxi-2-propanol correspondiente a la fórmula I se hace reaccionar con un ácido  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -amino- o alquil- o aralquilamino-carboxílico (Y =  $-\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{R}_2$ ) que

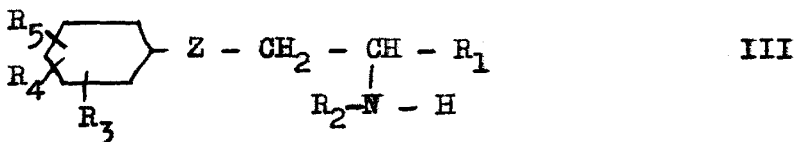


- a) contiene ya en el carboxilo un grupo básico,
  - 65 b) contiene un radical V que permite transformarse fácilmente en uno de los grupos básicos
- y en el caso b) se convierte en el producto de transformación el radical V en el grupo básico Am.

Como ésteres reaccionables de 1-ariloxi-2-propanol pue-  
 70 den emplearse los ésteres de ácidos halogenhídricos (X = Hal) los ésteres del ácido alquil- o arilsulfónico (X = -O-SO<sub>2</sub>-Alk o -OSO<sub>2</sub>Ar). Al hacer reaccionar una combinación de la fórmula I con otra combinación de la fórmula II se puede trabajar en presencia o ausencia de disolventes. Como tales se prestan  
 75 los alcoholes, hidrocarburos, éteres etc.

Preferentemente se trabaja en presencia de un medio básico de condensación, por ejemplo bases terciarias, piridina, quinolina, trialquilaminas, álcalis, como por ejemplo óxidos alcalinos, hidróxidos, alcoholatos alcalinos, carbona-  
 80 tos, bicarbonatos etc.

Otro procedimiento para la obtención de las sustancias en cuestión se limita a combinaciones de la fórmula anterior, en las que el radical alquilo contiene por lo menos 2 átomos de carbono y se caracteriza porque sobre una combinación de  
 85 la fórmula



en que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos oxi, alcoxi, alquilo, amino o acilamino o radicales que por los métodos que después se discutirán pueden transfor-  
 90 marse en tales grupos o átomos, se hace actuar otra combinación de la fórmula







209640

que pueden transformarse por ejemplo mediante hidrólisis, en

a) grupos amino

b) grupos oxi

125 Estos radicales son por ejemplo para el caso a) los radicales acilamino, azometino, carbalcoxi-amino, y para el caso b), los radicales aciloxi, carbalcoxi-oxi etc.

Pueden introducirse también combinaciones de la fórmula V, en las que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  sean radicales que por ejemplo mediante hidrogenólisis, pueden convertirse en

130 a) grupos amino

b) grupos oxi.

Tales radicales son por ejemplo para el caso a) los radicales nitro, azo, nitroso, benzilamino, carboxibenzilamino, y para el caso b), los radicales benziloxi, carbobenzilo.

135 Pueden además introducirse combinaciones de la fórmula V, en las que uno o varios radicales  $R_3$  hasta  $R_5$  permitan por alquilación transformarse en grupos alcoxi, o por acilación, en grupos acilamino.

140 La hidrólisis de radicales  $R_3$  hasta  $R_5$  en grupos amino puede efectuarse en sentido ácido o alcalino, lo mismo que la de los radicales  $R_3 - R_5$  en grupos oxi.

145 La conversión hidrogenolítica en grupos amino u oxi de los radicales  $R_3$  hasta  $R_5$  se efectúa con auxilio de medios reductores usuales, pero preferentemente mediante hidrógeno excitado catalíticamente con auxilio de catalizadores Raney, de paladio o de platino.

150 Una alquilación de grupos oxi en grupos alcoxi se efectúa preferentemente mediante ésteres reaccionables, por ejemplo ésteres del ácido sulfúrico, del fosfórico, del halogenhídrico del alquil- o arilsulfónico, de alcoholes, preferentemente



209640

en presencia de condensadores básicos.

La conversión de grupos amino en grupos acilamino se efectúa preferentemente con auxilio de combinaciones que pueden suministrar el radical acilo, por ejemplo con auxilio de  
155 acil-haluros, anhídridos, ésteres, azidas preferentemente en presencia de condensadores básicos, por ejemplo de aminas terciarias o álcalis.

Ejemplo 1

a) 16,5 g de 2-fenoxi-2-N-metilaminopropano se tratan en 120  
160 com de metanol y 17 com de trietilamina, con una disolución de 18,4 g de éster metílico de ácido  $\beta$ -bromopropiónico en 60 com de metanol y el conjunto se mantiene durante 5 horas a 60°.

La mezcla de reacción se condensa por evaporación al  
165 baño maria se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido y se precipita con éter. Se alcaliniza, se recoge en éter el aceite separado, se seca, se evapora y se destila a vacío elevado. Se obtienen 19 g, esto es, el 75 % de la  
170 cantidad teórica de 1-fenoxi-2-(N-metil-N-2'-carbometoxietil)-amino-propano como aceite incoloro que a 0,02 mm hierve a 114°, y a 12 mm, a 180°.

b) Del mismo modo se obtiene la combinación carbetoxi que a 0,009-0,01 mm hierve a 112°.

Ejemplo 2

175 11,5 g del éster obtenido según a), o 12 g del obtenido según b) se calientan agitando con turbulencia, con 5 g de 2-aminopropanol durante 2 horas a 165-190°. Se separa por destilación y se mide el etanol o metanol entonces separado. El  
180 residuo se disuelve en alcohol o acetona y de él se precipita con ácido p-aminosalicílico el p-aminosalicilato de la



209640<sup>3</sup>

isopropanolamida del ácido  $\beta$ -(N-1-feniloxipropil-2-N-metil)-amino-propiónico. En lugar del p-aminosalicilato puede también precipitarse el p-aminobenzoato, el salicilato o el metileno bisalicilato.

185 Ejemplo 3

A la combinación descrita en el ejemplo 2 puede también llegarse del modo siguiente :

12,6 g de 1-fenoxi-2-N-metilaminopropano se calientan durante 6 a 7 horas a 70° con 16 g de isopropanolamida del  
190 ácido  $\beta$ -bromopropiónico y 8,5 g de trietilamino en dioxano. Se separa el bromuro de trietilamonio, se evapora el filtrado al baño maria y se concentra al vacío. Recogiendo en ácido clorhídrico diluido, extrayendo la disolución ácida con éster acético, alcalinizando y precipitando con éter se obtiene la  
195 disolución etérea de la isopropanolamida, de la cual pueden precipitarse las sales.

Ejemplo 4

13 g del éster etílico del ácido  $\beta$ -N(1-fenoxi-propil-2)-N-metil-amino-propiónico se calientan en el tubo durante 10  
200 horas a 125° con 12 ccm de hidrazina anhidra y 20 ccm de etanol.

Evaporando el etanol, se obtiene la hidrazina que no cristaliza, con un rendimiento de 70 %.

Esta se disuelve en 180 ccm de ácido clorhídrico 0,2N  
205 y con 2,5 g de nitrito sódico en 10 ccm de agua, se convierte en la azida. Se neutraliza con bicarbonato sódico, se recoge la azida en éter y se trata con una disolución etérea de 2,7 g de 2-amino-propanol y 3,6 g de trietilamina. Se agita durante 12 horas a 20°, se lava por tres veces la disolución  
210 etérea con agua y se evapora el éter. El residuo se compone



209640

de la isopropanolamida del ácido  $\beta$ -(N-1-fenoxipropil-2-N-metil)amino-propiónico que a 0,02 mm hierve a 194<sup>o</sup>.

Punto de fusión hidrocioruro: 132-134<sup>o</sup>.

Ejemplo 5

215            33 g de éter 2-aminopropilbenzílico y 20,2 g de trietil-  
amina se ponen de antemano en 300 ccm de éter y enfriando con  
hielo y agitando se agregan a gotas en una hora 22,6 g de  
cloruro de cloracetilo disueltos en 100 ccm de éter. Después  
de breve tiempo se separa cristalino el cloruro de trietilamo-  
220 nio. Después de agitar durante 10 horas a la temperatura del  
local, se agita por dos veces con un poco de agua, se seca  
con CaCl<sub>2</sub> la disolución etérea y se elimina el éter por des-  
tilación. El residuo (38,5 g) se destila a vacío elevado. Se  
obtienen 33,4 g, esto es, 69,3 % del teórico, de 1-benziloxi-  
225 2-cloracetaminopropano débilmente amarillento, puro y que a  
0,04 mm hierve a 135<sup>o</sup>. Este constituye un aceite muy poco  
soluble en agua y éter de petróleo y fácilmente soluble en  
los demás disolventes orgánicos.

Ejemplo 6

230            33,3 g de éter 2-cloracetaminopropil-benzílico (0,138  
mol), 14 g de trietilamina (0,138 mol) y 22,8 g de 1-fenoxi-  
2-metilaminopropano (0,138 mol) se hierven durante 16 horas  
con reflujo y agitando al baño maria, en 250 ccm de benzol.  
Después de 1 a 2 horas comienza a precipitar el cloruro de  
235 trietilamonio. La mezcla de reacción se agita dos veces con  
un poco de agua. La disolución benzólica se extrae por tres  
veces, cada vez con 80 ccm de ácido clorhídrico 2n. Los ex-  
tractos reunidos se lavan con éter y después se alcalinizan  
fuertemente. El aceite separado se recoge en éter y se seca  
240 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El aceite oscuro que queda después de evaporar el



209640

3 JUN

245 éter (41 g), a 0,02 mm hierve a 203°. Así se obtienen 33 g (64,8 % del teórico) de 1-fenoxi-2-[N-metil-N-1'-benziloxi-propil(2')-carboxamido-metil]-aminopropano. Este forma un aceite espeso ligeramente amarillo que se disuelve mal en agua y éter de petróleo frío y bien en los demás disolventes. El ácido clorhídrico 2a solo se disuelve en una proporción determinada.

Ejemplo 7

250 33 g del éter benzílico obtenido según el ejemplo 6 se disuelven en 45 com de ácido clorhídrico 2a y se diluyen hasta unos 3-400 com con agua. Ahora se agregan 2 g de paladio sobre 20 g de carbón (recién preparado) y en el recipiente con agitador se tratan con hidrógeno. La fijación del hidrógeno es al principio rápida y la reacción débilmente exotérmica. Después de 10 horas se ha fijado algo más de la cantidad calculada de hidrógeno se separa el catalizador por aspiración y se lava con etanol. El filtrado se priva de metanol y para eliminar el toluol se lava con éter. Ahora se alcaliniza fuertemente y se agita y extrae con éter hasta 260 agotamiento. Se seca la disolución etérea, se concentra y el residuo (18 g) se destila a vacío elevado. El 1-fenoxi-2-[N-metil-N-1'-oxipropil(2')-carboxamido-metil]-aminopropano a 0,02 mm hierve a 183 grados.

265 Rendimiento, 16,9 g correspondientes al 68 % de la cantidad teórica.

Análisis:	C	Cal	64,26 %	Hall.	64,46 %
	H	"	8,63 %	"	8,69 %
	N	"	10,00 %	"	9,74 %

270 La combinación es un aceite fuertemente viscoso que se disuelve mal en agua y éter de petróleo y fácilmente en disolven-



2 9640

tes orgánicos y ácido clorhídrico 2n. El perclorhidrato de la base funde a 174-75°.

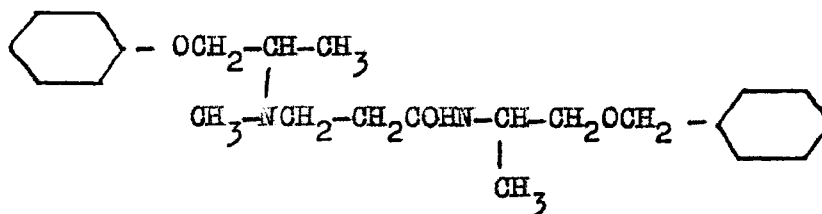
Ejemplo 8

14,4 g de éter 2-(acrilamino)propil-1-benzílico, 21,5 g  
 275 de 1-fenoxi-2-metilaminopropano y 3 gotas de "tritón B"  
 (hidróxido de trimetilbenzilamonio) se calientan durante 16  
 horas y agitando al baño maria hirviendo. La masa oscura y  
 fuertemente viscosa se agita bien con 150 ccm de 2 n HCl y  
 250 ccm de éter, se separa la disolución clorhídrica, se  
 280 agita con carbón y se filtra. Alcalinizando con NaOH concent.  
 (30 ccm) se separa un aceite que se recoge en éter. La diso-  
 lución etérea se seca con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el éter se separa por des-  
 tilación. Del aceite pardo remanente se destila al vacío en  
 baño de aceite el fenoximetilaminopropano en exceso (Kp: 14  
 285 mm, 113-117° hasta 200° de temperatura en el baño de aceite).  
 El producto impuro remanente después de una corta porción de  
 cabeza, destila a vacío elevado de modo constante.

Kp: 0,02 mm: 213-214°.

Rendimiento: 19,1 g correspondiente a 76,5 % del teórico.

290 Destilando nuevamente se obtienen 17,4 g = 69,7 % de un acei-  
 te amarillento fuertemente viscoso con la constitución



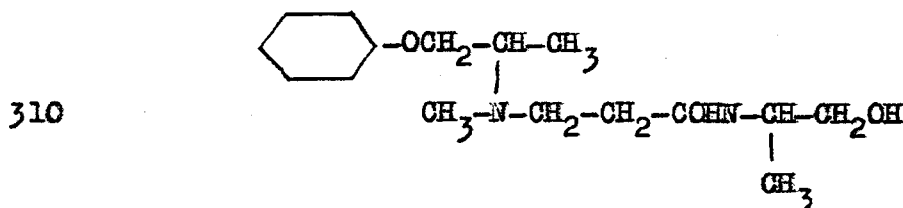
que se disuelve difícilmente en agua y éter de petróleo frío,  
 fácilmente en éter de petróleo caliente, en etanol, acetona,  
 295 éter, benzol, cloroformo y ácidos minerales.



209640

Ejemplo 9

300 9,1 g de 1-fenoxi-2 [N-metil-N-2'(1"-benziloxipropil-2")-  
 carboxil-amido]-etil-aminopropano, 11,8 com de HCl 2n y 1 g  
 de paladio sobre 10 g de carbón, recién reducido, se diluyen  
 a 100 com con agua y a la presión normal se hidrogenan en el  
 depósito de agitador. La fijación de hidrógeno corresponde  
 a algo más de la cantidad calculada. Se elimina el cataliza-  
 dor por aspiración y se vuelve a lavar con éter. Para eliminar  
 el toluol se agita el filtrado con éter, la disolución acuosa  
 305 ácida se alcaliniza con NaOH conc. y se agita repetidas veces  
 con éter. La disolución etérea se seca con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se destila  
 el éter y se seca a vacío elevado sobre parafina.  
 Rendimiento: 4,7 g correspondientes a 67,7 % del teórico,  
 de una masa incolora fuertemente viscosa, de la constitución

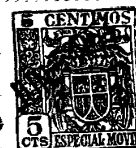


masa mal soluble en agua y éter de petróleo y fácilmente en  
 acetona, etanol, éter, benzol, cloroformo y ácidos minerales  
 diluidos. La combinación es idéntica a la sustancia descrita  
 en el ejemplo 4.

315 Clorhidrato, recristalizado en dioxano abs., Fp: 132-  
 34° (Koflerbl.), muy fácilmente soluble en agua (higroscópico).

Ejemplo 10

320 9 g de 1(2'-acetaminofenoxi)-2-metilaminopropano  
 (0,04 mol), 8,8 g de éter 2(N-acroilaminopropil)-benzílico  
 (0,04 mol) y dos gotas de "tritón B" se mantienen durante 15



209640

325 horas al baño maría agitando. Después de enfriar, la masa viscosa y oscura se agita con 100 ccm de ácido clorhídrico 2n y 200 ccm de éter hasta que se disuelva. Ahora se separa la disolución ácida acuosa y se lava con éter. Después de

330 alcalinizar, se separa un aceite oscuro que se recoge en benzol. Se seca la disolución benzólica y se evapora. El residuo permite purificarse del mejor modo por cromatografía. Para esto se emplea un ácido de óxido aluminico y se efectúa la separación mediante elución fraccionada con mezclas de benzol y éter de petróleo. Así se obtienen 6,2 g, esto es el 35 % del teórico de 1-(2'-acetamino-fenoxi)-2-(N-metil-N-2"-[1"-benziloxipropil(2"-)-carboxamido]-etil)-aminopropano.

335 Este forma un aceite ligeramente coloreado de amarillo, que se disuelve fácilmente en disolventes orgánicos a excepción del éter de petróleo. La sustancia se recoge fácilmente en ácidos diluidos.

#### Ejemplo 11

340 4,9 g del éter benzílico obtenido según el ejemplo 10 se disuelven en 5,6 ccm de ácido clorhídrico 2n, se completa con agua hasta 50 ccm y después de agregar el catalizador (0,5 g de paladio sobre 5 g de carbón recién reducido) se hidrogena en el recipiente de agitador. Después de 3 a 4 horas se ha consumido algo más de la cantidad calculada de hidrógeno y se termina la hidrogenación. Se separa el catalizador por aspiración y se lava con éter. Se alcaliniza la

345 capa acuosa y se extrae con éster acético. La disolución de éster acético se seca brevemente y después se concentra. El residuo se disuelve en acetona abs., se filtra y después con precaución se elimina el disolvente por destilación. Después

350 de secar a vacío elevado, se obtienen 3 g, esto es el 78 %

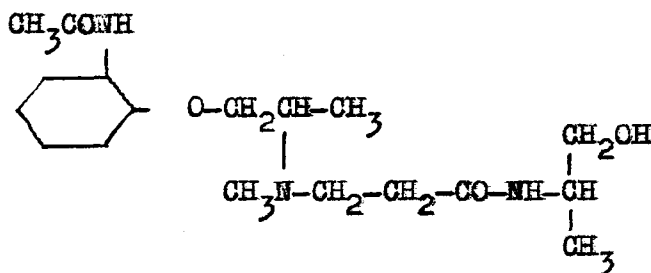
209640<sup>3</sup>



teórico, de 1-(2'-acetamino-fenoxi)-2-(N-metil-N-2"-1"-oxipropil-2"-)-carboxamido-etil)-aminopropano, puro según el análisis.

	Análisis:	C calc.	61,49 %	hallado:	61,62 %
355		H "	8,32 %	"	8,05 %
		N "	11,96 %	"	11,72 %

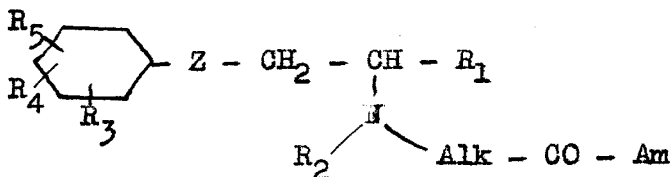
La combinación se disuelve fácilmente en agua y en los disolventes orgánicos ordinarios, a excepción del éter, benzol y éter de petróleo. El picrato de la base, después de recristalizar en agua funde a 149-150°. La base tiene la siguiente  
360 constitución:



===== N O T A =====

Se reivindica como nuevo y de propia invención :

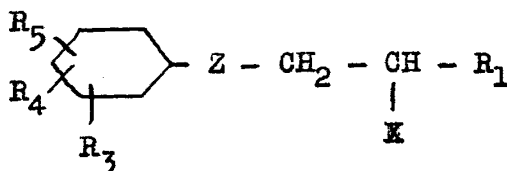
365 1.) - Procedimiento para la obtención de nuevas amidas alifáticas de ácidos alifáticos carboxílicos básicamente sustituidas, de la fórmula general



en la que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquílico  
370 inferior, R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o un radical inferior



375 alquílico o aralquílico, "Am" un grupo básico, por ejemplo un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilenamino, oxialquilo, benziloxialquilo o benzhidriloxialquilamino, y en que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos oxi, alcoxi, alquilo, amino o acilamino y Z representa un átomo de oxígeno o de azufre y "Alk" es un radical alquílico de cadena recta o ramificada, caracterizado porque una combinación de la fórmula

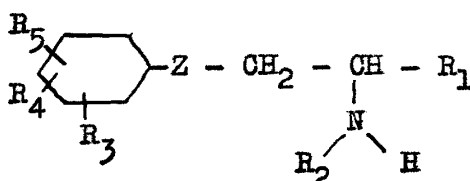


380 se hace reaccionar con otra combinación de la fórmula



385 en las cuales dos fórmulas X e Y son radicales fácilmente dissociables, a excepción de un grupo  $-\text{N}-R_2$  contenido en uno de ellos y V puede corresponder al grupo básico "Am", o es un radical que fácilmente permite convertirse en este grupo básico, y porque luego dado el caso en el producto de transformación el radical V se convierte en uno de los grupos básicos "Am".

390 2.) - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque sobre una combinación de la fórmula



en que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos oxi, alcoxi, alquilo, amino o acilamino, o

209640



395 radicales que por los métodos conocidos pueden transformarse  
en estos grupos o átomos,

Se hace actuar una combinación de la fórmula



400 en la que V tiene el significado ya dado y por tanto puede  
corresponder a "Am", o es un radical que por los métodos  
conocidos puede convertirse en el grupo básico "Am", y por-  
que dado el caso en el producto de la transformación uno o  
varios de los radicales  $R_3 - R_5$  se convierte en átomos o  
grupos del significado al principio indicado, y V se convier-  
te dado el caso en el grupo "Am".

405 3.) - Procedimiento según lo reivindicado en el punto  
2, caracterizado porque la transformación se realiza en  
presencia de un catalizador básico, preferentemente una  
base cuaternaria de amonio.

410 4.) - PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMIDAS  
ALIFÁTICAS DE ÁCIDOS ALIFÁTICOS CARBOXÍLICOS BÁSICAMENTE  
SUSTITUIDAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria  
Descriptiva que consta de diez y seis hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid, 3 de Junio de 1.953

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL

*Antonio Fernandez Pascual*