



227844

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE GLI-  
CINAMIDA", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE  
ANONYME, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Sui-  
za), Grenzacherstrasse 124.

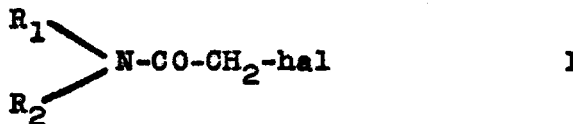
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento  
para la preparación de derivados de la glicinamida.

El procedimiento según la invención consiste en hacer  
reaccionar una haloacetamida que responde a la fórmula gene-  
ral

5.



en la cual representan

$R_1$  hidrógeno o un radical alcohilo,



227844

R<sub>2</sub> un radical alcoílo, o  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> con el átomo de nitrógeno en el cual están fijados,  
un radical heterocíclico saturado, que comprende 5 o  
6 eslabones, y

5. hal un átomo de halógeno,  
con una amina secundaria que responde a la fórmula general



II

en la cual representan

10. R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> radicales alcoílo o, con el átomo de nitrógeno en el  
cual están fijados, un radical heterocíclico satura-  
do que comprende 5 o 6 eslabones,  
y en cuaternizar la amina terciaria resultante con un haloge-  
nuro de p-nitre- o p-halo-bencilo.

15. Los compuestos de partida de fórmula I pueden ser  
preparados haciendo reaccionar las aminas correspondientes,  
por ejemplo la dietilamina o la metilamina, con un halogenuro  
de haloacetilo, por ejemplo el cloruro de cloroacetilo, en el  
seno de un disolvente como éter dietílico, utilizando prefe-  
rentemente un exceso de amina con respecto al cloruro de halo-  
acetilo.

20. En la primera fase del procedimiento según la inven-  
ción, conviene utilizar la amina secundaria de fórmula II en  
exceso con respecto a la haloacetamida de fórmula I. Además,  
es indicado llevar a cabo la reacción en presencia de un  
agente básico por ejemplo de un carbonato alcalino, como el  
25. carbonato potásico. La reacción es efectuada, preferentemen-  
te, en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo alcohol,  
a una temperatura media, por ejemplo a la temperatura de ebu-  
llición del disolvente aplicado.

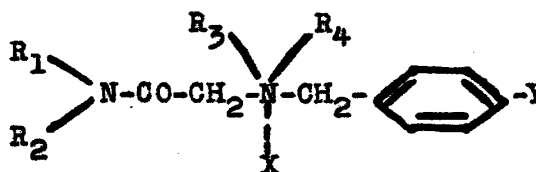


227844

En la segunda fase del procedimiento según la invención, se somete la amina terciaria, obtenida en la primera fase del procedimiento, a la cuaternización con un halogenuro de p-nitro- o p-halobencilo. Conviene efectuar esta reacción, calentando la amina terciaria en presencia del agente de cuaternización en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo acetona. La reacción es acelerada por calentamiento. Es ventajoso, hacer actuar el halogenuro de p-nitro- o p-halo-bencilo con la amina terciaria en el seno de acetona en ebullición.

5.  
10.

Los derivados de glicinamida, obtenidos por el procedimiento según la presente invención responden a la fórmula general siguiente



en la cual

15.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado antes definido,  
 X representa un átomo de halógeno, e  
 Y una agrupación nitro, o un átomo de halógeno.

20. Estos compuestos ejercen una acción marcadamente fuerte en las lombrices patógenas, como Syphacia obvelata y en las amebas, como Endamoeba histolytica. Gracias a su débil toxicidad en el hombre y los mamíferos, pueden ser utilizados como agentes terapéuticos en el tratamiento de las enfermedades provocadas por dichos organismos patógenos. Se los puede  
 25. administrar por vía bucal, por ejemplo en forma de comprimidos.



227844

Los siguientes ejemplos ilustrarán la presente invención, no obstante, sin limitarla.

EJEMPLO 1.

5. Se agita y calienta bajo reflujo durante 22 horas una mezcla de 55 g (0.34 mol) de cloroacetilpiperidina, 300 cc de etanol, 68.6 g (0.68 mol) de di-n-propilamina, y 47 g de carbonato potásico. Después de la eliminación del disolvente al vacío, se reparte el residuo entre 250 cc de agua, 25 cc de hidróxido sódico 4n y 200 cc de éter. Se seca la solución
10. etérea sobre sulfato sódico, concentrándola al vacío. Se obtiene como residuo la (1-piperidil-formilmetil)-dipropilamina.

15. Se disuelve 22 g de (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina (0.1 mol) y 23.8 g (0.11 mol) de bromuro de p-nitro-bencilo en 100 cc de acetona y se calienta al reflujo durante 24 horas la solución obtenida. Se elimina el disolvente al vacío. El aceite residual se solidifica al molerlo con éter. De este modo se obtiene el bromuro de p-nitrobencil-(1-piperidilformilmetil)-di-n-propilamonio que funde a 159-160°C, después de recristalización partiendo de una mezcla de acetona acuosa al 95% y éter.
- 20.

EJEMPLO 2.

25. A una solución agitada de 35.5 g (0.5 mol) de pirrolidina en 800 cc de éter, se añade gota a gota, una solución de 28.3 g (0.25 mol) de cloruro de cloroacetilo. Durante la adición se mantiene la temperatura a 0-5°C. Se elimina el hidrocloreuro de pirrolidina por filtración y el éter por evaporación al vacío. La cloroacetilpirrolidina obtenida como residuo funde a 40-43°C, después de recristalización en 50 cc de éter.

30. Se prepara la (1-pirrolidilformilmetil)-dipropilamina



11

227844

según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 22 g de di-n-propilamina con 16 g de cloroacetilpirrolidina en presencia de 15 g de carbonato potásico.

5. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 21.2 g (0.1 mol) de la (1-pirrolidilformilmetil)-dipropilamina así obtenida, y de 23.8 g (0.11 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 100 cc de acetona. El producto, a saber el bromuro de p-nitrobencil-(1-pirrolidilformilmetil)-di-n-propilamonio, cristaliza partiendo de la mezcla reaccional caliente.
10. Después de tres recristalizaciones, partiendo de una mezcla de acetonitrilo y de éter, el producto funde a 169-171°C.

E J E M P L O 3.

15. A una solución agitada de 87 g (0.1 mol) de morfolina en 800 cc de éter, se añade, gota a gota, una solución de 56.5 g (0.5 mol) de cloruro de cloroacetilo en 200 cc de éter. Durante la adición, la temperatura es mantenida entre 0 y 5°C. Se elimina el hidrocloreuro de morfolina por filtración y el éter por evaporación al vacío. Por destilación del residuo a través de una columna de Vigreux, se obtiene 4-(cloroacetil)-morfolina pura que destila a 105-107°C/0.05 mm.
- 20.

25. Se prepara la (4-morfolinilformilmetil)-dipropilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1, para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 50.5 g de di-n-propilamina con 41 g de 4-(cloroacetil)-morfolina en presencia de 35 g de carbonato potásico. Se calienta al reflujo durante 48 horas una solución de 22.8 g (0.1 mol) de la (4-morfolinilformilmetil)-dipropilamina así obtenida, y de 23.8 g (0.11 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 100 cc de acetona. El producto, e sea el
- 30.



227844

bromuro de p-nitrobencil-(4-morfolinilformilmetil)-di-n-propilamino cristaliza partiendo de la mezcla reaccional caliente. Después de tres recrystalizaciones partiendo de una mezcla de acetonitrilo y de éter, el producto funde a 175-177°C.

5. EJEMPLO 4.

Se agita y calienta bajo reflujo durante 22 horas una mezcla de 440 g (2.95 mol) de N,N-dietilcloroacetamida, 1500 cc de etanol, 595 g de di-n-propilamina y 407 g de carbonato potásico. Después de la eliminación de la materia inorgánica por filtración, se concentra el filtrado al vacío y se reparte el residuo entre 1 litro de agua y tres litros de éter. Se lava la solución etérea con 500 cc de agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra al vacío para obtener la (N,N-dietilcarbamilmetil)-dipropilamina.

10.

Se agita y calienta bajo reflujo durante 36 horas una solución de 579 g (2.7 mol) de (N,N-dietilcarbamilmetil)-dipropilamina y 590 g (2.73 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en dos litros de acetona. El bromuro de p-nitrobencil-(dietilcarbamilmetil)-di-n-propilamino cristaliza partiendo de la mezcla reaccional caliente. Se recrystaliza el producto, primero a partir de una mezcla de dos litros de metanol y de una cantidad suficiente de éter, para enturbiar la mezcla y, seguidamente, partiendo de una mezcla de acetonitrilo y éter. El producto recrystalizado funde a 161-162°C.

20.

Se calienta bajo reflujo durante 72 horas una solución de 53.5 g (0.25 mol) de (N,N-dietilcarbamilmetil)-dipropilamina y 43 g (0.25 mol) de cloruro de p-nitrobencilo en 250 cc de acetona. Después de la eliminación del disolvente por evaporación al vacío, se tritura varias veces el residuo con porciones frescas de éter hasta que aquél se solidifica.

25.

30.

227844



Después de recristalización de acetonitrilo y éter, el cloruro de p-nitrobencil-(dietilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio así obtenido, funde a 148-150°C.

E J E M P L O 5.

5. Se calienta bajo reflujo durante 64 horas una mezcla de 14.5 g (0.068 mol) de (N,N-dietilcarbamilmetil)-dipropilamina, 11.3 g (0.07 mol) de cloruro de p-clorobencilo, 0.1 g de yoduro sódico y 50 cc de acetona. Después de la evaporación del disolvente partiendo del filtrado, se tritura el residuo varias veces con porciones frescas de éter hasta que se solidifique. Después de recristalización en una mezcla de acetonitrilo y éter, el producto, o sea el cloruro de p-clorobencil-(dietilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio, funde a 128-130°C.

15. E J E M P L O 6.

20. Se agita y calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 22.5 g (0.15 mol) de N,N-dietilcloroacetamida, 100 cc de etanol, 26 g (0.30 mol) de morfolina y 20.7 g de carbonato potásico. Después de la eliminación del disolvente por destilación al vacío, se agota el residuo mediante 200 cc de cloruro de metileno. Secando la solución obtenida sobre sulfato sódico y evaporando el disolvente al vacío, se obtiene la 4-dietilcarbamilmetilmorfolina.

25. Se calienta bajo reflujo durante 2 horas una solución de 29.0 g de 4-dietilcarbamilmetilmorfolina (0.145 mol) y de 31.4 g (0.145 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 150 cc de acetona. El producto, o sea el bromuro de 4-(p-nitrobencil)-4-(dietilcarbamilmetil)-morfolinio, cristaliza de la mezcla reaccional caliente. Después de recristalización en una mezcla de acetona acuosa al 95% y de éter, el producto funde a
- 30.



227844

201-202°C.

EJEMPLO 7.

5. Se calienta una mezcla de 22.5 g (0.15 mol) de N,N-dietilcloroacetamida, 20.7 g (0.15 mol) de carbonato potásico y 125 cc de una solución al 20% de dimetilamina en etanol, en un autoclave sacudidor, a 80°C durante 16 horas. Después de filtración de la mezcla reaccional enfriada, se elimina el disolvente y el exceso de dimetilamina al vacío para obtener como residuo la (dietilcarbamilmetil)-dimetilamina.

10. Se calienta bajo reflujo durante 24 horas una solución de 20.0 g (0.126 mol) de (dietilcarbamilmetil)-dimetilamina y de 27.2 g (0.126 mol) de bromuro de p-nitrobencile en 150 cc de acetona. El producto, a saber el bromuro de p-nitrobencil-(dietilcarbamilmetil)-dimetilamonio, cristaliza

15. partiendo de la mezcla reaccional enfriada. Después de recristalización en una mezcla de 125 cc de acetonitrile y 75 cc de éter, el producto funde a 162-164°C.

20. Una muestra de este producto presenta, después de 3 recristalizaciones, partiendo de una mezcla de acetona acuosa al 98% y éter, un punto de fusión constante de 115-117°C. Secado al vacío, a 60°C, este producto funde a 163-164°C. El análisis muestra que el producto secado es no-selvatado.

EJEMPLO 8.

25. Se prepara la 1-(dietilcarbamilmetil)-pirrolidina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-diprepilamina, haciendo reaccionar 21.3 g de pirrolidina con 22.5 g de N,N-dietilcloroacetamida en presencia de 20.7 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 22.0 g

30. (0.12 mol) de 1-dietilcarbamilmetilpirrolidina así obtenida,



27844

y de 26.0 g (0.12 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 150 cc de acetona. El producto, o sea el bromuro de 1-(p-nitrobencil)-1-(dietilcarbamilmetil)-pirrolidinio, cristaliza partiendo de la mezcla reaccional enfriada. Se recristaliza el producto a partir de una mezcla de acetonitrilo y de éter. Después de una recristalización suplementaria partiendo de una mezcla de acetona acuosa al 90%, el producto funde a 167-169°C.

5.

E J E M P L O 9.

Se prepara la (dietilcarbamilmetil)-dietilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 21.9 g de dietilamina con 22.5 g de N,N-dietilcloroacetamida en presencia de 20.7 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 26.5 g (0.142 mol) de la (dietilcarbamilmetil)-dietilamina así obtenida y de 30.7 g (0.142 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 150 cc de acetona. Se diluye la mezcla reaccional con 100 cc de éter. El producto, o sea el bromuro de n-nitrobencil-(dietilcarbamilmetil)-dietilamonio, cristaliza en forma de monohidrato partiendo de la solución, cuando se deja reposar ésta en un sitio fresco. Después de recristalización de una mezcla de acetona acuosa al 99% y éter, funde el producto a 68-70°C.

10.

15.

20.

E J E M P L O 10.

Se prepara la 1-(dietilcarbamilmetil)-piperidina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1, para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 25.5 g de piperidina con 22.5 g de N,N-dietilcloroacetamida en presencia de 20.7 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 2 horas una solución de 30.0 g (0.15 mol) de la 1-(dietilcarbamilmetil)-piperidina así ob-

25.

30.

227844

11



5. tenida y de 32.4 g (0.15 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 100 cc de acetona. El producto, o sea el bromuro de 1-(p-nitrobencil)-1-(dietilcarbamilmetil)-piperidinio, se separa de la mezcla reaccional caliente. Después de recristalización de una mezcla de acetona acuosa al 98% y éter, el producto funde a 188-190°C.

E J E M P L O 11.

10. A partir de 50.5 g (0.5 mol) de di-n-propilamina y de 28.3 g (0.25 mol) de cloruro de cloroacetilo, se prepara la N,N-dipropilcloroacetamida según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 2 para la preparación de la cloroacetilpirrolidina.

15. Se prepara la (N,N-dipropilcarbamilmetil)-dipropilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1, para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 48.7 g de di-n-propilamina con 43 g de N,N-dipropilcloroacetamida en presencia de 33.8 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 56 g (0.23 mol) de la (N,N-dipropilcarbamilmetil)-  
20. -dipropilamina bruta así obtenida y de 55 g (0.25 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona. Después de la eliminación del disolvente al vacío, se tritura el aceite residual con éter hasta que el primero se solidifica. Después  
25. de tres recristalizaciones partiendo de una mezcla de acetonitrilo y éter, el bromuro de p-nitrobencil-(di-n-propilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio obtenido funde a 146-148°C.

E J E M P L O 12.

30. Se prepara la (N,N-dimetilcarbamilmetil)-dipropilamina según las indicaciones dadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo



27844

11

5. reaccionar 24.8 g de di-n-propilamina con 15 g de N,N-dimetil-cloroacetamida en presencia de 17 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 72 horas una solución de 17 g (0.091 mol) de la (N,N-dimetilcarbamilmetil)-dipropilamina así obtenida y de 19.7 g (0.091 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona. El producto, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(dimetilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio, se separa cuando se añade éter a la mezcla reaccional enfriada. Después de recristalización partiendo de acetona, el producto
10. funde a 125-127°C.

E J E M P L O 13.

15. Se prepara la (metilcarbamilmetil)-dipropilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 82 g de di-n-propilamina con 43.5 g de N-metil-alfa-cloroacetamida en presencia de 56 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 66 horas una solución de 51 g (0.298 mol) de la (metilcarbamilmetil)-dipropilamina, así obtenida, y de 65 g (0.298 mol) de bromuro de p-nitrobencilo
20. en 500 cc de acetona. Después de la eliminación del disolvente mediante destilación al vacío, se tritura el aceite residual con éter hasta que se solidifique. El bromuro de p-nitrobencil-(metilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio así obtenido
25. funde a 158-159°C después de recristalización a partir de una mezcla de acetonitrilo y éter.

E J E M P L O 14.

30. Se prepara la (metilcarbamilmetil)-dietilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 29.2 g de dietilamina con 21.5 g de N-metil-alfa-clo-



11

27844

5. roacetamida en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 18 g (0.125 mol) de la (metilcarbamilmetil)-dietilamina así obtenida y de 28 g (0.13 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona. El producto, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(metilcarbamilmetil)-dietilamonio, cristaliza de la mezcla reaccional caliente. Después de recrystalización partiendo de acetonitrilo húmedo, el producto funde a 191-192°C.

E J E M P L O 15.

10. Se prepara la (metilcarbamilmetil)-dimetilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 7 para la síntesis de la (dietilcarbamilmetil)-dimetilamina, haciendo reaccionar 100 g de una solución al 23% de dimetilamina en etanol con 21.5 g de N-metil-alfa-cloroacetamida en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 20 horas una solución de 16 g (0.138 mol) de la (metilcarbamilmetil)-dimetilamina así obtenida y de 29.8 g (0.138 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona. El producto, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(metilcarbamilmetil)-dimetilamonio, cristaliza a partir de la mezcla reaccional caliente. El producto es recrystalizado primero a partir de una mezcla de 100 cc de acetonitrilo, 2 cc de agua y de una cantidad de éter suficiente para dar una solución turbia y, seguidamente, a partir de acetonitrilo. El producto recrystalizado funde a 163-164°C.

E J E M P L O 16.

30. Se prepara la 4-(metilcarbamilmetil)-morfolina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 35 g de morfolina con 21.5 g de N-metil-alfa-cloroace-



227844

5. tamida en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 20 g (0.127 mol) de la 4-(metilcarbamilmetil)-morfolina así obtenida y de 28 g (0.13 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona. El producto, o sea el bromuro de 4-(p-nitrobencil)-4-(metilcarbamilmetil)-morfolinio, cristaliza partiendo de la mezcla reaccional caliente. Después de recristalización a partir de acetonitrilo húmedo, el producto funde a 195-197°C.
10. E J E M P L O 17.
15. Se agita y calienta bajo reflujo durante 22 horas una mezcla de 153 g (1.26 mol) de N-etil-alfa-cloroacetamida, 1 litro de etanol, 254 g (2.52 mol) de di-n-propilamina, y 174 g de carbonato potásico. Después de la eliminación de la materia inorgánica, se concentra el filtrado al vacío y se reparte el residuo entre 500 cc de agua y un litro de éter. La solución etérea es lavada con 250 cc de agua, secada sobre sulfato sódico y concentrada al vacío. Se obtiene de este modo, como residuo la (etilcarbamilmetil)-dipropilamina.
20. Se calienta bajo reflujo durante 45 horas una solución de 362 g (1.95 mol) de (etilcarbamilmetil)-dipropilamina y de 420 g (1.95 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 2 litros de acetona. Se concentra la solución a aproximadamente una tercera parte de su volumen inicial y se adiciona suficientemente éter para obtener una solución débilmente turbia.
25. Después de enfriamiento durante unas horas, el producto, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(etilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio ha quedado completamente cristalizado. Se recristaliza el producto bruto partiendo de una mezcla de 1500 cc de acetonitrilo y de una cantidad de agua suficiente, para dar
- 30.



11

227844

una solución turbia. Después de recristalización en una mezcla de acetonitrilo y éter, el producto funde a 140-142°C.

E J E M P L O 18.

5. Se prepara la (etilcarbamilmetil)-dietilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 29.2 g de dietilamina con 24.3 g de N-etil-alfa-cloroacetamida, en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se calienta al reflujo durante 22 horas una solución de 27 g
10. (0.171 mol) de la (etilcarbamilmetil)-dietilamina, así obtenida y de 37 g (0.171 mol) de bromuro de p-nitrobencilo. Después de la evaporación del disolvente al vacío, se recristaliza el producto sólido obtenido, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(etilcarbamilmetil)-dietilamonio, a partir de una
15. mezcla de acetonitrilo y de éter. El producto recristalizado funde a 160-161°C.

E J E M P L O 19.

20. Se prepara la (etilcarbamilmetil)-dimetilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 7, para la síntesis de la (dietilcarbamilmetil)-dimetilamina, haciendo reaccionar 100 g de una solución al 23% de dimetilamina en etanol con 24.3 g de N-etil-alfa-cloroacetamida en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 20 g (0.154 mol) de la (etilcarbamilmetil)-dimetilamina, así obtenida, y de 33.2 g (0.154 mol) de
25. bromuro de p-nitrobencilo. El producto, a saber el bromuro de p-nitrobencil-(etilcarbamilmetil)-dimetilamonio, cristaliza partiendo de la mezcla reaccional caliente. Después de la recristalización, a partir de una mezcla de acetona acuosa al
30. 98% y éter, el producto funde a 154-155°C.



227844

E J E M P L O 20.

5. Se prepara la 4-(etilcarbamilmetil)-morfolina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 35 g de morfolina con 24.3 g de N-etil-alfa-cloroacetamida en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 7 horas una solución de 27 g (0.157 mol) de la 4-(etilcarbamilmetil)-morfolina así obtenida y de 34 g (0.157 mol) de bromuro de p-nitrobencilo. El
10. producto, o sea el bromuro de 4-(p-nitrobencil)-4-(etilcarbamilmetil)-morfolinio, cristaliza a partir de la mezcla reaccional caliente. Después de recrystalización en una mezcla de acetonitrilo y de éter, el producto funde a 179-180°C.

E J E M P L O 21.

15. Se calienta bajo reflujo durante 96 horas una solución de 64 g (0.344 mol) de (etilcarbamilmetil)-dipropilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 17) y de 55.5 g (0.344 mol) de cloruro de p-clorobencilo en 500 cc de acetona. Después de la evaporación del disolvente al vacío, se tritura
20. el residuo varias veces con porciones frescas de éter para obtener el cloruro de p-clorobencil-(etilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio cristalizado. Después de recrystalización en una mezcla de acetona y éter, el producto funde a 142-143°C.

E J E M P L O 22.

25. Se prepara la (propilcarbamilmetil)-dipropilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 124 g de di-n-propilamina con 83 g de N-propil-alfa-cloroacetamida en presencia de 85 g de carbonato potásico.
30. Se calienta al reflujo durante 24 horas una solución de 50.0 g

227844



(0.25 mol) de la (propilcarbamilmetil)-dipropilamina, así obtenida, y de 54.0 g (0.25 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 310 cc de acetona. Después de la adición de 400 cc de éter a la mezcla reaccional, el producto, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(n-propilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio, cristaliza en forma de su semihidrato, cuando se deja reposar la solución en un sitio fresco. Después de recristalización en una mezcla de acetona acuosa al 99% y éter, este producto funde a 106-109°C con descomposición.

10. E J E M P L O 23.

Se prepara la (butilcarbamilmetil)-dipropilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 101 g de di-n-propilamina con 62 g de N-butil-alfa-cloroacetamida en presencia de 57 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 70 horas una solución de 77 g (0.36 mol) de la (butilcarbamilmetil)-dipropilamina así obtenida y de 78 g (0.36 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 500 cc de acetona. Se elimina la mitad del disolvente por destilación al vacío. Partiendo del residuo, se obtiene, al enfriar, el bromuro de p-nitrobencil-(n-butilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio. Se recristaliza el producto, primero partiendo de una mezcla de 200 cc de acetonitrilo y de una cantidad de éter suficiente para dar una solución ligeramente turbia y, seguidamente, partiendo de una mezcla de acetonitrilo y de éter. El producto recristalizado funde a 146-147°C.

25. E J E M P L O 24.

Se prepara la (butilcarbamilmetil)-dietilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reac-

30.



221344

11 A

5. cionar 73 g de dietilamina con 62 g de N-butil-alfa-cloroacetamida en presencia de 57 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 70 horas una solución de 56 g (0.3 mol) de la (butilcarbamilmetil)-dietilamina, así obtenida y de 65 g (0.3 mol) de bromuro de p-nitrobencilo en 500 cc de acetona. Se elimina la mitad del disolvente por destilación al vacío. Partiendo del residuo se obtiene, al enfriar, el bromuro de p-nitrobencil-(n-butilcarbamilmetil)-dietilamonio. Se recrystaliza este producto, primero a partir de una mezcla de 250 cc de acetonitrilo y de una cantidad de éter suficiente para dar una solución débilmente turbia y, seguidamente, a partir de una mezcla de acetonitrilo y de éter. El producto recrystalizado funde a 142-143°C.

E J E M P L O 25.

15. A una solución agitada de 100 g (1.15 mol) de n-amilamina en 800 cc de éter, se adiciona gota a gota una solución de 65 g (0.575 mol) de cloruro de cloroacetilo en 200 cc de éter. Durante la adición, se mantiene la temperatura entre 0 y 5°C. Se elimina el hidrocloreuro de n-amilamina por filtración y el éter por evaporación al vacío. Por destilación del residuo a través de una corta columna Vigreux, se obtiene la N-amil-alfa-cloroacetamida que destila a 78-80°C/0.1 mm.

20. Se prepara la (amilcarbamilmetil)-dipropilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 25.2 g de di-n-propilamina con 20 g de N-amil-alfa-cloroacetamida en presencia de 16.8 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo, durante 48 horas, una solución de 28 g (0.122 mol) de la (amilcarbamilmetil)-dipropilamina así obtenida y de 26.4 g (0.122 mol) de bromuro de p-nitrobencilo
- 25.
- 30.



227844

5. en 200 cc de acetona. Se evapora el disolvente al vacío. El residuo se solidifica, cuando se lo tritura varias veces con porciones frescas de éter. Después de recristalización en una mezcla de 100 cc de acetonitrile y de 200 cc de éter, el bromuro de p-nitrobencil-(n-amilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio obtenido funde a 147-149°C.

E J E M P L O 26.

10. Se prepara la N-hexil-alfa-cloroacetamida (punto de ebullición 95-105°C/0.2 mm) a partir de 202 g (2.0 mol) de n-hexilamina y de 113 g (1.0 mol) de cloruro de cloroacetilo, según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 25 para la síntesis de la N-amil-alfa-cloroacetamida.

15. Se prepara la (hexilcarbamilmetil)-dipropilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 24.2 g de di-n-propilamina con 21.3 g de N-hexil-alfa-cloroacetamida en presencia de 16.5 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 24 horas, una solución de 29.7 g (0.12 mol) de la (hexilcarbamilmetil)-dipropilamina, así obtenida, y de 26.4 g (0.12 mol) de bromuro de p-nitrobencile en 200 cc de acetona. Se elimina el disolvente por evaporación al vacío y se hace solidificar el residuo triturándolo varias veces con porciones frescas de éter. Se recristaliza el producto bruto, partiendo de una mezcla de acetona y éter, para obtener el bromuro de p-nitrobencil-(n-hexilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio, cuyo punto de fusión es de 142-144°C.

E J E M P L O 27.

30. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de 50 g (0.347 mol) de (metilcarbamilmetil)-dietilamina

227844<sup>11</sup> A



5. (preparada de la manera descrita en el ejemplo 14) y 62 g (0.347 mol) de cloruro de p-clorobencilo en 250 cc de nitrometano. Se elimina el disolvente por destilación al vacío y se tritura el residuo con éter para que se coagule en una masa cristalina. Después de recristalización en una mezcla de acetonitrilo y éter, el producto, o sea el cloruro de p-clorobencil-(metilcarbamilmetil)-dietilamonio, funde a 152-153°C.

E J E M P L O 28.

10. Se agita y calienta bajo reflujo durante 42 horas una solución de 14.5 g (0.06 mol) de (hexilcarbamilmetil)-dipropilamina (preparada de la manera descrita en el ejemplo 26), de 9.7 g (0.06 mol) de cloruro de p-clorobencilo y de 9.0 g (0.06 mol) de yoduro sódico en 200 cc de acetona. Se elimina por filtración el cloruro sódico que se forma en la reacción, 15. se concentra el filtrado al vacío a 35 cc, se adiciona éter en suficiente cantidad para obtener una solución turbia y se enfría la solución. El producto, o sea el yoduro de p-clorobencil-(n-hexilcarbamilmetil)-di-n-propilamonio, cristaliza a partir de la solución fría. Después de recristalización en 20. una mezcla de acetona y éter, el producto funde a 95-97°C.

E J E M P L O 29.

25. Se prepara la (n-hexilcarbamilmetil)-dietilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 1 para la síntesis de la (1-piperidilformilmetil)-dipropilamina, haciendo reaccionar 17.8 g de dietilamina con 35.5 g de N-hexil-alfa-cloroacetamida (preparada del modo descrito en el ejemplo 26) en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se calienta bajo reflujo durante 48 horas una solución de la (n-hexilcarbamilmetil)-dietilamina así obtenida y de 43.2 g de bromuro de 30. p-nitrobencilo en 200 cc de acetona. Cuando se diluye la mez-

227844



cla reaccional enfriada con un litro de éter, el producto, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(n-hexilcarbamilmetil)-dietilamonio cristaliza. Después de recristalización en una mezcla de etanol y éter, el producto funde a 125-126°C.

5. EJEMPLO 30.

Se prepara la (n-hexilcarbamilmetil)-dimetilamina según las indicaciones facilitadas en el ejemplo 7 para la síntesis de la (dietilcarbamilmetil)-dimetilamina, haciendo reaccionar 150 cc de una solución al 20% de dimetilamina en etanol con 35.5 g de N-hexil-alfa-cloroacetamida (preparada del modo descrito en el ejemplo 26), en presencia de 27.6 g de carbonato potásico. Se disuelve la (n-hexilcarbamilmetil)-dimetilamina así obtenida, en 200 cc de acetona, se adiciona 43.2 g de bromuro de p-nitrobencilo y se calienta bajo reflujo durante 48 horas la solución obtenida. Cuando se diluye la mezcla reaccional enfriada con 750 cc de éter, el producto, o sea el bromuro de p-nitrobencil-(n-hexilcarbamilmetil)-dimetilamonio, cristaliza. Después de recristalización en una mezcla de etanol y éter, el producto funde a 130-131°C.

20. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por  
25. quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

- - - - -

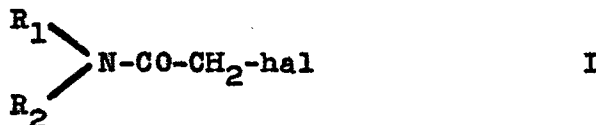


N O T A

227844

Describe el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Serial N° 501.000 del 12 de Abril de 1955.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de glicinamida, caracterizado porque se hace reaccionar una haloacetamida que responde a la fórmula general



en la cual representan

R<sub>1</sub> hidrógeno o un radical alcóilo,

R<sub>2</sub> un radical alcóilo, o

10. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> con el átomo de nitrógeno en el que están fijados, un radical heterocíclico saturado que comprende 5 o 6 eslabones, y

hal un átomo de halógeno,

con una amina secundaria que responde a la fórmula general



15. en la cual

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan radicales alcóilo o, con el átomo de nitrógeno en el que están fijados, un radical heterocíclico saturado comprendiendo 5 o 6 eslabones,

y porque se cuaterniza la amina terciaria resultante con un

20. halogenuro de p-nitro- o p-halo-bencilo.



227844

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace intervenir la amina secundaria en exceso con respecto a la haloacetamida substituída.
  3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción entre la haloacetamida substituída y la amina secundaria es efectuada en presencia de un agente básico en el seno de alcohol en ebullición.
  4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar la N,N-dietilcloroacetamida con la di-n-propilamina y porque se cuaterniza la (N,N-dietilcarbamilmetil)-di-n-propilamina resultante con bromuro de p-nitrobencilo.
  5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar la N-metilcloroacetamida con la dietilamina y porque se cuaterniza la (N-metilcarbamilmetil)-dietilamina resultante con bromuro de p-nitrobencilo.
  6. Procedimiento para la preparación de derivados de glicinamida.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintidós hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 de Abril de 1956.

F. Hoffmann-La Roche & Cie S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES  
P. P.