

228569



PATENTE DE INVENCION

CASE 307 - May and Baker Limited

228569

MEMORIA DESCRIPTIVA

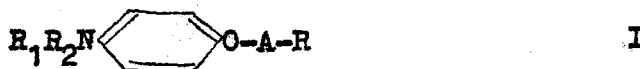
sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevas aminas"

SOLICITANTES: MAY AND BAKER LIMITED, entidad inglesa, domiciliada en DAGENHAM, Essex, Inglaterra.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevas aminas terapéuticamente activas.

5. En la patente española nº 221.509 depositada el 30 de abril de 1955, por : "Procedimiento de preparación de nuevas aminas", se han descrito las N-p-aminofenoxialcoholo y N-p-aminofenoxialcenilo-amidas (así como sus derivados) representadas por la fórmula general:



10. en la que R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan



18

228569

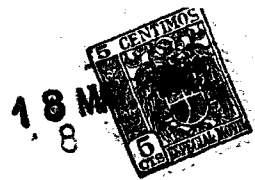
- cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcoholhidroxialcoholo (comprendido en él polihidroxialcoholo) o alcoholoxialcoholo inferior, A representa un radical hidrosarbonado alifático divalente de cadena recta que
15. no contiene menos de 5 ni más de 9 átomos de carbono, que puede ser saturado o tener una o varias uniones etilénicas y R representa un radical mono- o di-acilamino, que se deriva de un ácido alifático, aromático o heterocíclico, que puede ser un ácido dicarboxílico que puede dar lugar
20. a la formación de imidas, monoamidas y diamidas, un ácido sulfónico o sulfónico-carboxílico mixto, eventualmente sustituido por un átomo de cloro o un radical metoxi. Cuando el átomo de nitrógeno de la función amida lleva solamente un radical carbonilo o sulfonilo
25. puede ser igualmente sustituido por un radical alcoholo, aralcoholo, arilo, cicloalcoholo o heterocíclico.

Los compuestos antedichos, en los que están comprendidos no tan solo los derivados N-p-amino, sino tambien sus sales de adición y sus derivados simples

30. tales como los productos de adición que forman con el formaldehído bisulfito, poseén propiedades terapéuticas valiosas que permiten en particular, utilizarlos en el tratamiento de las bilharziasis.

- Según la presente invención, se ha descubierto
35. ahora que los compuestos que responden a la fórmula general precedente para los cuales el núcleo bencénico se sustituye en posición 2 (es decir en posición orto con relación a la función éter) para un radical metílico o un radical alcoholoxi eventualmente sustituido que no contenga más
40. de 4 átomos de carbono, poseén propiedades terapéuticas

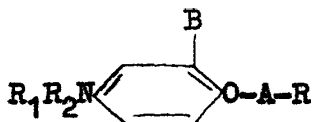
228569



análogas.

La presente invención se relaciona, en consecuencia, con los compuestos que responden a la fórmula general

45.



II

en la que B representa un radical metilo o alcohiloxi eventualmente sustituido que no contiene más de 4 átomos de carbono, y R₁, R₂, A y R tienen los significados anteriormente citados. La presente invención se relaciona igualmente con los derivados de los referidos productos.

50.

Estos nuevos compuestos son particularmente interesantes para el tratamiento de las bilharziasis. Se les puede preparar y utilizar en forma de sus sales de adición formando dicha preparación parte del presente invento. Abarca igualmente la presente invención, la obtención de derivados de dichas aminas del tipo que se utiliza ordinariamente en la práctica farmacéutica, tales como los productos de adición con el formaldehido

55.

bisulfito. Los compuestos, así como sus sales de adición que contienen aniones farmacéuticamente tolerables que son particularmente importantes, son aquellos que se representan por la fórmula general II, en la que R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical metilo, etilo, hidroxietilo e hidroxipropilo, A es una cadena polimetilénica que contiene de 5 a 8 átomos de carbono y R representa un radical ftalimido o benzamido. Se pueden citar como particularmente interesantes, los siguientes productos:

60.

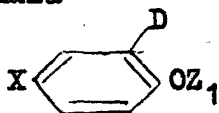
65.



70. (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano,
 (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-6 hexano,
 (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-8 octano
 (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 benzamido-5 pentano, y
 [(di-hidroxi-2" etil-amino)-4' metoxi-2' fenoxi]-1
 75. ftalimido-5 pentano.

Los nuevos compuestos según la presente invención pueden prepararse según diferentes métodos que comprenden todos de un modo general la condensación de un compuesto de la fórmula

80.



III'

85.

con un compuesto de la fórmula Z_2Y , en los que D representa el radical B tal como se define anteriormente o, cuando B representa un radical alcohiloxi, un radical hidroxilo o un radical hidroxilo protegido, X representa un radical amino terciario o un átomo o radical que puede transformarse en un radical amino primario, secundario o terciario, Y representa el radical R o un átomo (por ejemplo un átomo de halógeno) o un radical que puede transformarse en el radical R y Z_1 y Z_2 son átomos o radicales susceptibles de reaccionar uno con otro para formar la cadena

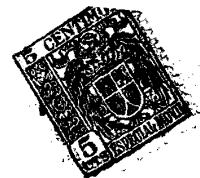
90.

$-O-A'$, representando A' el radical A o un radical hidrocarbonado correspondiente menos saturado. Si es necesario, los radicales X e Y se convierten ulteriormente, respectivamente, en los radicales NR_1R_2 y R, el radical A' se reduce para formar el radical A y D se transforma en el

95.

radical alcohiloxi deseado.

Como ejemplo de radicales que pueden representar



100. D, se pueden citar los radicales hidroxil y los radicales hidroxil protegidos tales como metoxi-metoxi. En todos los casos la conversión en el radical alcohiloxil deseado puede efectuarse en cualquier fase, por ejemplo, por alcohilación.

105. Como ejemplos de átomos o de radicales que pueden representar Z_1 y Z_2 se pueden citar los átomos de hidrógeno o de metales alcalinos y los radicales Q-A'- en los que Q representa el resto de un éster reactivo tal como un radical metanosulfoniloxil o un átomo de halógeno.

Entre los radicales que pueden representar X se pueden citar:

110. a) los radicales transformables en radicales amino primarios; acilamido, carbonamido, nitro, nitroso alcohiloxilcarboxilamido aniló y arilazo;
115. b) radicales transformables en radicales amino secundarios; anilo, alcohiloxil, carbonilamido y acilamido (por reducción) y acilalcohilamido (por hidrólisis); y
120. c) los radicales amino terciarios o radicales transformables en radicales amino terciarios; radicales amonio cuaternarios (por pirolisis) y acilalcohilamido (por reducción).

Como ejemplos de radicales que pueden representar Y se pueden citar:

125. a) acetamido, benzamido, diacetamido, ftalimido y bencenosulfonamido. Un radical acilamido puede transformarse en otro por hidrólisis (o en el caso del radical ftalimido, por tratamiento con hidracina) y acilación ulterior (comprendida la sulfonilación) y
130. b) un radical nitro que puede transformarse por reducción y acilación ulterior (comprendida la sulfonilación).

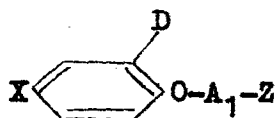
135. Unos modos de ejecución particulares del procedimiento para la preparación de los compuestos que



responden a la fórmula II, son los siguientes:

1.- Reacción de un compuesto de la fórmula general

140.

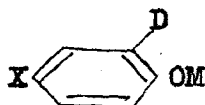


IV

en la que Z representa un resto de un éster reactivo, tal como por ejemplo un átomo de halógeno y X, D y A₁ tienen los significados dados anteriormente, con un compuesto de la fórmula MR en la que M representa un átomo de hidrógeno o de un metal alcalino y R tiene la significación dada anteriormente.

145.

2.- Reacción entre un compuesto de la fórmula general:



V

150.

en la que X, D y M tienen las significaciones anteriormente indicadas, con un compuesto Z-A₁-R, en la fórmula del cual Z, A₁ y R tienen los significados anteriormente expresados.

155.

Además, los compuestos que responden a la fórmula general antedicha y que contienen unos radicales amino primarios o secundarios, pueden transformarse en productos que contienen unos radicales amino muy sustituidos, por los métodos conocidos. Por ejemplo, un producto que contenga un radical amino primario puede someterse a la acción de un agente de alcohilación o del óxido de alcoholeno.

160.

Naturalmente, no es necesario, cuando X no representa NR₁R₂ que sea transformable en NR₁R₂, en una



165. sola operación. Así, pues, si X representa un átomo de hidrógeno, el producto de condensación resultante puede primero ser nitrado (por medio de ácido nítrico) después de lo cual, el radical nitro se reduce a radical aminor y, si se desea, la amina resultante es alcoholada. Las mismas consideraciones se aplican al radical Y.

170. Es evidente para los técnicos que cada reacción y la serie de las diversas reacciones están elegidas en cada caso, en función de la naturaleza de los átomos o radicales representados por R, R₁, R₂, X e Y. Los métodos utilizados para realizar las diferentes operaciones del procedimiento según la presente invención, son en sí conocidas y ya han sido descritos anteriormente en la literatura.

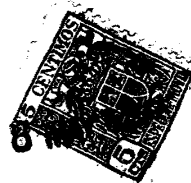
175. Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran la invención.

180. EJEMPLO 1 -

Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 24 g. de metoxi-2 nitro-4 fenol, 42,1 g. de bromuro ftalimido-5 pentilo y 5.7 g. de hidróxido de sodio en 15 cm³ de agua y 75 cm³ de etoxi-2 etanol; se vierte después en agua fría. Se recoge el producto sólido, se le lava con agua y, por recristalización en el ácido acético, se obtiene el (metoxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 147,5 - 148,5°. Reduciendo este compuesto nitrado en la dimetiloformamida por el hidrógeno en presencia de níquel Raney, se obtiene el (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 106,5 - 108°.

Se prepara de modo análogo:

228569



- 8 -

195. el (metoxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-6 hexano,
que funde a 81 - 83^o,
el (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-6 hexano,
que funde a 86-87^o,
el (metoxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-8 octano,
que funde a 91-92^o,
200. el (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-8 octano,
que funde a 70 - 71^o.
el (nitro 4' n-propoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano,
que funde a 129 - 130^o.
el (amino-4' n-propoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano,
205. que funde a 108-109^o.

EJEMPLO 2 -

- Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 10 g. de nitro-4 catecol, 22 g. de bromuro de ftalimido-5 pentilo y 3,6 g. de hidróxido potásico en 20 cm³ de agua y 150 cm³ de etanol, después se refrigera y se filtra. El precipitado se lava con alcohol y agua, después se recristaliza en ácido acético; se obtiene así el (hidroxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 139 - 141^o. Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de este compuesto con carbonato potásico y yoduro de metilo en acetona, después se evapora en seco y se tritura el residuo con etanol acuoso. Se filtra el producto, se le lava con agua y se le recristaliza en ácido acético. Se obtiene el (metoxi-2' nitro 4' fenoxi)-1-ftalimido-5 pentano, que funde a 147,5 - 148,5^o. Reduciendo este compuesto nitrado, como se ha descrito en el ejemplo 1, se obtiene el (amino-4
- 210.
- 215.
- 220.

228569

- 9 -



metoxi-2'fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano.

EJEMPLO 3 -

225. Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 17.38 g. de metilo-2 nitro-4 fenol, 33,7 g. de bromuro de ftalimido-5 pentilo y 4,55 g. de hidróxido de sodio en 10 cm³ de agua y 75 cm³ de etoxi-2 etanol; se vierte después en agua fría. El producto sólido se filtra, se lava con agua y se cristaliza en etanol.
230. Se obtiene el (metilo-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 115-117°. Reduciendo este compuesto a hidrógeno, en medio etanólico sobre óxido de platino, se obtiene el (amino-4' metilo-2' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 79-81°.
- 235.

EJEMPLO 4 -

- Se calienta a reflujo durante 2 horas 1/2 una mezcla de 3,54 g. de (amino-4' metoxi-2 fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, 1,06 g. de carbonato de sodio anhidro y 5 cm³ de yoduro de metilo en 25 cm³ de alcohol; se refrigera y se filtra. Por recristalización del producto en agua, se obtiene el iodometilato de (dimetilamino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 200-202°. Por pirolisis de este compuesto cuaternario a presión reducida hasta que cesa el desprendimiento de toda materia volátil y cristalización del residuo en etanol, se obtiene el (dimetilamino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 70-72°.
- 240.
- 245.

EJEMPLO 5 -

250. Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 11,4 g. de (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1



255. ftalimido-5 pentano, 11,4 g. de carbonato cálcico y 25 g. de clorhidrina de glicol en 75 cm³ de agua, se refrigera después, se agita con cloroformo y se filtra. El extracto clorofórmico se separa y se evapora; el residuo se cristaliza en etanol y da el \square (dihidroxi-2" etiloamino)-4' metoxi-2' fenoxi-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 68-69°.

EJEMPLO 6 -

260. Se calientan a reflujo durante 3 horas, 100 g. de (metoxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano y 45 cm³ de hidrato de hidracina a 60% en 300 cm³ de etanol. Se evapora el disolvente, se agita el residuo con 700 cm³ de hidróxido de sodio 2 N caliente y 200 cm³ de cloroformo. Se separa el cloroformo y se extrae la solución alcalina con una nueva porción de 200 cm³ de cloroformo. Los extractos se reúnen, se lavan, se secan y se evaporan; el residuo se recristaliza en éter de petróleo hirviendo a 100-120°. Se obtiene el (metoxi-2'-nitro-4' fenoxi)-1 amino-5 pentano, que funde a 80-81°.

270. Se añade lentamente cloruro de benzilo a una suspensión agitada de la amina obtenida anteriormente en un exceso de hidróxido de sodio diluido. Después de una hora, el sólido se filtra, se lava con agua y se recristaliza en etanol; se obtiene el metoxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 benzamido-5 pentano, que funde a 131-132°.

275. Reduciendo este compuesto nitrado según el método descrito en el Ejemplo 3, recristalizando después el producto en el benceno, se obtiene el (amino-4' metoxi-2' fenoxi)-1 benzamido-5 pentano, que ^{funde} a 103-104°.

280.

EJEMPLO 7 -

228560

Se añaden 42,8 g. de nitro-4 oatecel a una solución de 14 g. de sodio en etanol seco. Se añade éter anhidro, se filtra el derivado sodado y seco en el vacío.

285.

La sal de sodio se pone en suspensión en un litro de tolueno seco y se añaden 84 cm³ de óxido de metilo y de clorometilo. La suspensión se agita hasta que desaparece la coloración roja, después se lava con hidróxido de sodio 2 N y con agua y se seca y se evapora. Triturando el residuo con éter de petróleo hirviendo a 40-60°, se obtiene el di(metoximetoxi)-1,2 nitro-4 benceno, que funde a 58-59°.

290.

Este compuesto se calienta a reflujo durante 20 horas con el hidróxido de sodio N. La solución se filtra y el filtrado se refrigera y se acidula con ácido acético. El sólido que se forma se filtra y recristalizado en éter de petróleo hirviendo a 100-120°, se obtiene el metoxi-metoxi-2 nitro-4 fenol, que funde a 75-76°. Una mezcla de este fenol, de bromuro de ftalimido-5 pentilo y de hidróxido de potasio en el etoxi-2 etanol acuoso se calienta a reflujo durante 3 horas. Una solución caliente se filtra y el filtrado se evapora. Se añade agua al residuo y se filtra el sólido; se le recristaliza en alcohol y se obtiene el (metoximetoxi-2 nitro-4 fenoxi)-1 ftalimido 5 pentano, que funde a 111° - 113°. Por reducción catalítica de este compuesto nitrado según el método descrito en el ejemplo 1, se obtiene el (amino-4' metoxi-metoxi-2 fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 89-90°.

295.

300.

305.

310.

EJEMPLO 8 -

Se calienta a 100° durante una hora una solución



315. de metoximetoxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano (preparado según el ejemplo 7) en 30 cm³ de ácido acético 2 cm³ de agua y 0,05 cm³ de ácido clorhídrico concentrado; se refrigera y filtra. Se obtiene el (hidroxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano, que funde a 138-140°. La metilación de este compuesto hidroxilado, como se ha descrito en el ejemplo 2 dá lugar al (metoxi-2' nitro-4' fenoxi)-1 ftalimido-5 pentano.

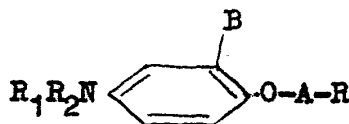
320.

N O T A

325. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 19 de mayo de 1955, nº 14.512/55, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años, en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS AMINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

330. 1º.- Procedimiento de preparación de nuevas aminas, representadas por la fórmula general

335.

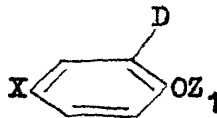


340. en la que B representa un radical metilo o un radical alquilo eventualmente sustituido que no contiene más de 4 átomos de carbono R₁ y R₂ son idénticos o diferentes



y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, hidroxialcohilo (comprendido en él el poli-hidroxialcohilo) o alcohiloxialcohilo inferior, A representa un radical hidrocarbonado alifático divalente, de cadena recta, saturado o que tiene una o varias uniones etilénicas que no contienen menos de 5 y tampoco más de 9 átomos de carbono y R representa un radical mono o diacilamido que tiene la condensación de un compuesto de la fórmula

345.



350.

con un compuesto de la fórmula Z₂Y, en las que D representa el radical B según se ha definido anteriormente o en el caso en que B represente un radical alcohiloxi, un radical hidroxil o un radical hidroxil protegido, X representa

355.

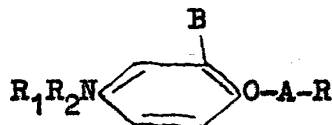
un radical amino terciario o un átomo o radical susceptible de ser transformado en un radical amino primario, secundario o terciario, Y representa el radical R o un átomo o radical que puede ser transformado en el radical R y Z₁ y Z₂ son átomos o radicales susceptibles de

360.

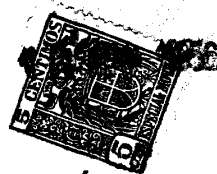
reaccionar uno con otro para formar el radical -O-A'- en el que A' representa el radical A tal como se ha definido anteriormente o un radical hidrocarbonado correspondiente menos saturado, y si es necesaria la conversión de los radicales X, Y, A' y D de modo que se obtenga un compuesto

365.

de la fórmula

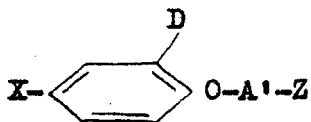


en la que R₁, R₂, B, A y R tienen los significados anteriormente indicados.



370.

2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general

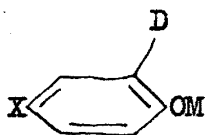


375.

en la que Z representa un resto de un éster reactivo y X, D y A' tienen los significados antes expresados, con un compuesto de la fórmula MR en la que M representa un átomo de hidrógeno o un átomo de un metal alcalino y R tiene el significado dado anteriormente.

380.

3^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general



385.

en la que X, D y M tienen los significados expresados anteriormente, con un compuesto Z-A'-R, teniendo los símbolos Z, A' y R los significados citados anteriormente.

390.

4^a.- Procedimiento de preparación de nuevas aminas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 de mayo de 1956

MAY AND BAKER, LIMITED.

J. GÓMEZ ACERO Y MOTER
P. P.