

229677



229677

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

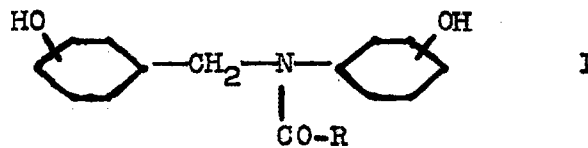
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BENCILAMINOFENOLES N-ACILADOS", a favor de J. R. GEIGY, A.-G., de nacionalidad suiza, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de nuevos bencilamino-fenoles N-acilados con valiosas propiedades terapéuticas.

Los N-acil-bencilamino-fenoles de fórmula general



5.

en la que

-CO-R+ significa el radical de un ácido carboxílico eventualmente substituído, alifático, isocíclico o isocíclico-alifático,



229677

- 7

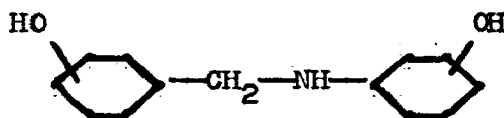
no han llegado a ser conocidos hasta el presente. Ahora bien, se ha encontrado de modo sorprendente que estos compuestos presentan valiosas propiedades terapéuticas, particularmente eficacia antiflogística. Se puede preparar los nuevos compuestos, antes definidos, transponiendo un mol de un ácido carboxílico, o de un derivado funcional y apto para reaccionar de un ácido carboxílico, correspondiente a la fórmula general



II

en la que R-CO- tiene el significado antes indicado, significando Z un radical dissociable, como por ejemplo el grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical aciloxi, particularmente el radical R-CO-O- o el radical acetoxi, el grupo ciano, el grupo azido o un grupo alcoxi o grupo cianometoxi,

o un mol de un ceteno con un mol de un bencilamino-fenol de fórmula general



III

eventualmente en presencia de un medio que fija ácidos, o de un medio de condensación.

Como derivados funcionales de ácidos carboxílicos correspondientes a la fórmula general II, lo más generalmente, entran en consideración los halogenuros de ácidos, además también anhídridos de ácidos, particularmente anhídrido acético, y anhídridos mixtos del ácido acético con otros ácidos carboxílicos, así como cetenos, como ceteno, dimetilceteno y dice-teno. Además entran en cuenta, también azidas ácidas, así como



229677 - 7 J

cianuros de acilo, es decir nitrilos de ácidos alfa-cetónicos, como por ejemplo cianuro de benzofilo que hacen posible una acilación del grupo amino bajo condiciones particularmente suaves y, finalmente, asimismo ésteres, particularmente los cianometilésteres aptos para reaccionar.

5.

Como ejemplos para compuestos de fórmula general II, se cita los halogenuros del ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valerianico, ácido isovalerianico, ácido caproico, ácido enántico, ácido pelargónico, ácido cáprico,

10.

ácido láurico y ácidos grasos homólogos más elevados, ácido isobutírico, ácido metil-etil-acético, ácido dietilacético, ácido di-n-butylacético, ácido diisobutylacético, ácido pivalínico, ácido crotónico, ácido dimetilacrílico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido etoxiacético, ácido n-butoxiacético, ácido acetil-láctico, ácido metilmercaptoacético,

15.

ácido ciclopropanocarboxílico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido alfa-ciclohexenil-propiónico, ácido alfa-cicloheptenil-butírico, ácido benzoico, ácido 2-y 4-clorobenzoico, ácido 4-bromo-benzoico, ácido o-, m- y p-tolúilico, ácido 3,4-dimetil-benzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido anísico, ácido 4-isopropoxibenzoico,

20.

ácido 4-metilmercapto-benzoico, ácido verátrico, ácido piperonílico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, ácido vainilínico, ácido isovainilínico, ácido gálico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-amino-salicílico, ácido alfa-naftoico, ácido beta-naftoico,

25.

ácido fenilacético, ácido beta-fenil-propiónico, ácido cinámico, ácido 4-cloro-cinámico, ácido pipérico, ácido acetilamigdálico, ácido fenoxi-acético, ácido o-cresoxiacético, ácido p-cresoxiacético, ácido fenilmercaptoacético, ácido  $\gamma$ -fenilmercaptobutírico, ácido beta-naftilacético, ácido beta-nafto-

30.

229677



riacético, así como anhídrido acético y anhídrido benzoico.

Los bencilamino-fenoles de fórmula general III pueden ser preparados, por ejemplo, por reducción de benzalaminofenoles respectivos. Materias de partida apropiadas son por ejemplo 4-(2'-oxi-bencilamino)-fenol, 4-(4'-oxi-bencilamino)-fenol.

5.

Las acilaciones mediante halogenuros de ácido carboxílico son llevados a cabo, ventajosamente, en disolventes inertes, orgánicos, como por ejemplo hidrocarburos de la serie bencénica o hidrocarburos halogenados, a cuyo efecto pueden

10.

servir como medio fijador de ácidos, por ejemplo, un segundo mol del bencilaminofenol a acilar, o una base orgánica terciaria, como por ejemplo piridina, dimetilanelina, o una trialkilamina. Tal base puede servir simultáneamente, asimismo, como disolvente. Las acilaciones mediante anhídridos carboxílicos

15.

tienen lugar, en general, de modo análogo; el anhídrido acético y los anhídridos mixtos que contienen el radical de ácido acético pueden ser transpuestos, por ejemplo también en ácido acético glacial, en presencia de un medio de condensación como por ejemplo, acetato sódico, con los bencilaminofenoles. Por

20.

transposición de un mol de derivado del ácido carboxílico con un mol de bencilamino-fenol, se entiende asimismo, reacciones en las que se aplica un exceso de derivado del ácido carboxílico siempre que las condiciones reaccionales aplicadas, o bien las propiedades del derivado del ácido carboxílico, permitan evitar una acilación de los grupos hidroxilo.

25.

Además, los nuevos bencilamino-fenoles acilados de fórmula general I, pueden ser preparados asimismo, hidrolizando con respecto a uno o a ambos, grupos hidroxilo parcialmente, es decir, conservando el enlace de amida de ácido, pero con escisión de todos los enlaces de éster o de acetal, mono- o diacilderivados, o mono- o di-(alfa-alcoxi-alkil)-éteres, de

30.



5. compuestos de fórmula general I. Como medios de hidrolización entran en consideración cantidades calculadas de lejías alcalinas acuosas, o particularmente alcohólicas, así como ácidos minerales. Simultáneamente con la hidrólisis de enlaces de ésteres en el radical fenilo y/o bencilo, puede efectuarse también una hidrólisis de enlaces de ésteres eventuales en el radical de ácido carboxílico R-CO-. Tales enlaces de ésteres pueden estar presentes, por ejemplo en los radicales de radicales de ácido aciloxi, como el radical de ácido acetilsalicílico, pues
10. el empleo de halogenuros de ácido aciloxicarboxílico para la N-acilación de los bencilamino-fenoles y la subsiguiente hidrólisis, por ejemplo también en el decurso de la elaboración final, resulta ser con frecuencia la más ventajosa o el único método viable para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la cual está incorporado R-CO- por el radical de un ácido oxi-carboxílico.

20. Los mono- y diacilderivados de compuestos de fórmula general I, a su vez, son accesibles por ejemplo, de modo análogo a los compuestos con grupos hidroxilo libres, por adición de O-mono-, u O-diacilderivados de bencilaminofenoles, de fórmula general III, a cuyo efecto, a consecuencia de la protección de los grupos hidroxilo para la N-acilación, entran en consideración, asimismo condiciones reaccionales más energéticas, o bien un exceso de medio de acilación. Finalmente
25. entra en cuenta, asimismo, la acilación completa, es decir en el nitrógeno y oxígeno, de correspondientes bencilamino-fenoles mediante agentes de acilación fácilmente accesibles, o derivados de ácidos carboxílicos fácilmente recuperables. De modo análogo, pueden prepararse también los mono- y di-(alfa,alcoxi-
30. -alkil)-éteres de compuestos de fórmula general I, por acila-



5. ción de correspondientes (alfa-alcoxi-alkil)-éteres, es decir acetalderivados de compuestos de fórmula general III. Por grupos alfa-alcoxi-alkilo, en la presente se entiende también aquellos radicales en los que el grupo alfa-alcoxi- y el alkilo están enlazados entre sí, como en el caso del radical tetrahidropiranyl-(alfa).

10. A consecuencia de la presencia de dos grupos hidroxilo fenólicos, la mayor parte de los compuestos que se pueden preparar según la invención, son solubles en álcalis acuosos y forman sales con bases inorgánicas y orgánicas.

15. Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos, a cuyo efecto se utiliza la denominación más apropiada para el caso individual, de amidas de ácido bencil-N-oxi-fenílico. En los mismos, las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen, como el gramo al cc.

E J E M P L O 1.

20. 10 partes de N-(p-oxi-bencil)-p-amino-fenol (preparado por reducción del producto de condensación de p-aminofenol y p-oxibenzaldehído, punto de fusión 155-156°), son incorporadas a 15-25°C en una mezcla de 4,59 partes de anhídrido acético, 3,85 partes de acetato sódico y 6,14 partes de ácido acético glacial. Al cabo de un reposo de dos horas a temperatura ambiente, se recoge en agua y éter, la solución etérea es lavada con ácido clorhídrico diluido y extraída con lejía de sosa diluida. La N-(p'-oxi-bencil)-N-(p-oxi-fenil)-acetamida, obtenida por acidificación del extracto de lejía de sosa, puede ser recristalizada de alcohol al 80%.

25. E J E M P L O 2.

30. Se adiciona a gotas y bajo agitación 14,1 partes de

229677



5. cloruro de benzoílo en 20 partes en volumen de cloroformo, a 43 partes de N-(p'-oxi-bencil)-p-amino-fenol en 200 partes en volumen de cloroformo, manifestándose un moderado aumento de temperatura, y seguidamente se agita aún durante algún tiempo a temperatura ambiente. Seguidamente se filtra por aspiración, se lava con cloroformo, y el precipitado es agitado a fondo repetidas veces con ácido sulfúrico normal. El residuo neutralizado por lavado con agua, es disuelto en lejía de sosa normal, filtrado con carbón animal, y la N-(p'-oxi-bencil)-N-(p-oxi-fenil)-benzamida es precipitada con ácido clorhídrico en exceso. Punto de fusión 189.5-190.5°, recristalizada de mezcla de alcohol y agua.

E J E M P L O 3.

15. 19.1 partes de cloruro de ácido dibutilacético en 20 partes en volumen de cloroformo, son adicionadas a gotas y bajo agitación, a una mezcla de 21.6 partes de N-(p'-oxi-bencil)-p-amino-fenol, 16.2 partes en volumen de piridina y 100 partes en volumen de cloroformo. La mezcla reaccional es hervida durante cuatro horas al reflujo. Después del enfriamiento se filtra por aspiración, la solución clorofórmica es lavada con ácido clorhídrico 2N y agua, secada con sulfato sódico, y evaporada. El residuo puede purificarse por disolución en lejía de sosa alcohólica-acuosa y precipitación con ácido clorhídrico. La N-(p'-oxi-bencil)-N-(p-oxi-fenil)-dibutilacetamida funde, cristalizada de alcohol al 80%, a 177.5°-178.5°.

De modo análogo pueden prepararse:

	<u>Punto de fusión</u>
N-(p'-oxi-bencil)-N-(p-hidroxi-fenil)-	
-4-cloro-benzamida	198 - 199°
-2-oxi-benzamida	183 - 185°

229677

.7



Punto de fusión

N-(p'-oxi-bencil)-N-(p-hidroxi-fenil)-			
-fenoxi-acetamida	176	-	177°
-cinamamida	227	-	229°
-beta-fenil-propionamida	147	-	148°
-gamma-fenilmercapto-butiramida	124	-	125°
-capronamida	147	-	148°
-alfa-cicloheptenil-butiramida	177	-	178°

5.

10.

La invención, en su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios, tiempos y temperaturas más convenientes, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

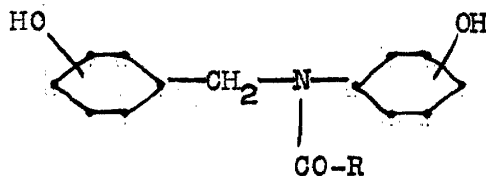
= . =

N O T A

15.

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 21 903 del 8 de Julio de 1955.

1. Procedimiento para la preparación de bencilamino-fenoles N-acilados de fórmula general



I

20.

en la cual



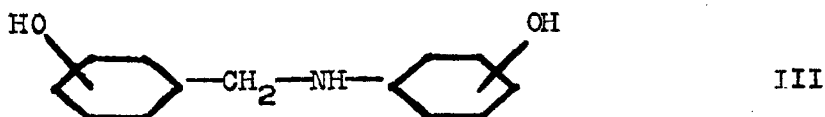
-CO-R significa el radical de un ácido carboxílico alifático, isocíclico, o alifático-isocíclico, eventualmente substituído,

5. c a r a c t e r i z a d o porque se transpone un mol de un ácido carboxílico o de un derivado funcional y apto para reaccionar de un ácido carboxílico correspondiente a la fórmula general



en la cual Z significa un radical disociable, o un mol de un ceteno con un mol de un bencilamino-fenol de fórmula general

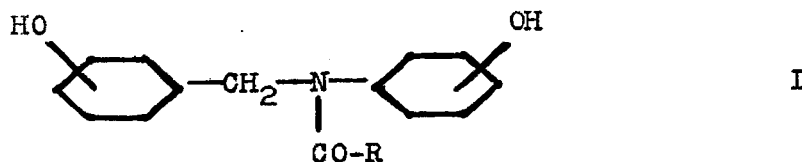
10.



eventualmente en presencia de un medio fijador de ácidos, o de un medio de condensación.

15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza con respecto a uno o a ambos grupos hidroxilo, parcialmente conservando el enlace de amida de ácido, pero con escisión de todos los enlaces de ésteres o de acetal, mono- o di-acilderivados o mono- o di-(alfa-alcoxi-alkil)-éteres de compuestos de fórmula general



20.

en la cual R-CO- tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

3. Procedimiento para la preparación de bencilamino-fenoles N-acilados.

229677



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

5.

Madrid, a 7 de Julio de 1956

J. R. GEIGY, A.-G

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.