

233735

23 3735



Memoria Descriptiva

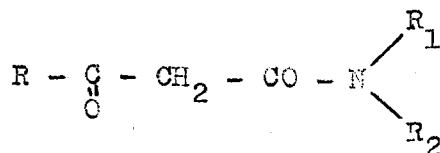
de

CERTIFICADO DE ADICION
en España por:

PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN LA PATENTE PRINCIPAL Nº 232.318, por: "Procedimiento para la obtención de amidas de ácidos α -amino- β -oxi-carboxílicos", a nombre de FARBWERKE HOECHST AG. vormals Meister Lucius & Bruning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst, (República Federal Alemana).

La presente solicitud se refiere a unos perfeccionamientos introducidos en la Patente Principal nº 232.318, y cuyo registro como Certificado de Adición trata de obtenerse en España.

Constituye el objeto de la Patente Principal, un procedimiento para la obtención de amidas de ácidos α -amino- β -oxi-carboxílicos por tratamiento con ácido nitroso de compuestos de la fórmula general



233735



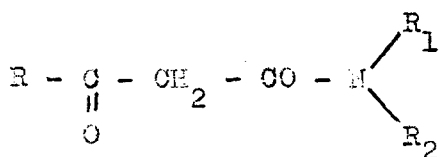
10

en la que R representa un resto alkilo con a lo sumo 4 átomos de carbono, o un resto fenilo, y R₁ un átomo de hidrógeno o un resto alkilo con a lo sumo 4 átomos de carbono, y R₂ un resto fenilo eventualmente sustituido por un resto alcoxi de bajo peso molecular o por un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular, pudiendo también representar R₁ y R₂ en común con el átomo de nitrógeno los miembros de un sistema anular heterocíclico saturado, y reduciendo en los productos de nitrosación los grupos isonitroso y el grupo ceto.

15

Ahora bien, en ulterior perfeccionamiento del procedimiento según la Patente Principal, se comprobó que se obtienen con buen rendimiento amidas de ácidos α-amino-β-oxicarboxílicos si en la posición α de compuestos de la fórmula general:

20



25

-en la que R representa un resto alkilo con a lo sumo 4 átomos de carbono o un resto fenilo, R₁ un átomo de hidrógeno o un resto alkilo con a lo sumo 4 átomos de carbono y R₂ un resto fenilo eventualmente sustituido por un resto alcoxi de bajo peso molecular o por un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular, pudiendo también representar R₁ y R₂ en común con el átomo de nitrógeno los miembros de un sistema anular heterocíclico saturado- en lugar de un grupo isonitroso se introduce de manera corriente un grupo arilazo y se siguen tratando las amidas de ácidos α-arilazo-β-ceto-carboxílicos según el procedimiento de la Patente Principal.

30

23 3735



35 Como materias primas son de considerar para el procedimiento según la invención compuestos de la fórmula anteriormente indicada, teniendo R, R₁ y R₂ el significado mencionado. Son especialmente adecuados aquellos compuestos de la fórmula indicada en los cuales R indica un grupo metilo y R₂ un grupo fenilo sustituido por un grupo alcoxi de bajo peso molecular en posición p, o el átomo de nitrógeno del grupo amino es miembro de un sistema heterocíclico saturado.

40 Menciónense a título de ejemplo los siguientes compuestos:
p-fenetidida del ácido acetacético, p-fenetidida del ácido benzoilacético, anilida del ácido acetacético, p-anisidida del ácido acetacético, p-fenetidida del ácido p-nitro-benzoilacético, p-fenetidida del ácido m-oxi-benzoilacético, p-fenetidida del ácido o-metoxi-benzoilacético, N-metil-p-fenetidida del ácido acetacético, N-etil-p-fenetidida del ácido benzoilacético, N-isobutil-anilida del ácido acetacético, N-n-butyl-p-anisidida del ácido acetacético, N-n-propil-p-fenetidida del ácido m-oxi-benzoilacético, N-isopropil-p-fenetidida del ácido o-metoxi-benzoilacético, piperidida del ácido acetacético, 1,2,3,4-tetrahidroquinolida del ácido acetacético, 1,2,3,4-tetrahidro-6-oxi-quinolida del ácido acetacético, 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-quinolida del ácido acetacético, morfolidida del ácido acetacético, pirrolidida del ácido acetacético, 4-fenil-4-carbetoxi-piperidida del ácido acetacético, pipercolida-
55 (α, β, γ) del ácido acetacético, tiazolidida del ácido acetacético, decahidro-quinolida del ácido acetacético, 6-isobutoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolida del ácido acetacético, decahidro-isoquinolida del ácido acetacético, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolida del ácido acetacético, p-carbetoxi-anilida del ácido
60

233735



65 acetacético, p-carbometoxi-anilida del ácido acetacético, o-carbeto-
betoxi-anilida del ácido acetacético, (N-metil)-p-carbetoxi-
anilida del ácido benzoilacético, (N-etil)-p-carbmetoxi-anilida
del ácido acetacético, (N-metil)-p-carbetoxi-anilida del ácido
p-metoxi-benzoil-acético, (N-butil)-p-carbmetoxi-anilida del
ácido acetacético, (N-propil)-p-carbpropoxi-anilida del ácido
acetacético.

70 Los compuestos empleados como materias primas pueden ser
obtenidos de acuerdo con los métodos indicados en los Ejemplos
(véase también "Beilstein" (4ª edición), 1ª Complemento, tomo
13, página 177).

75 La transformación de los compuestos empleados como materias
primas en compuestos α -arilazo se realiza convenientemente de
manera corriente por reacción con una sal de arildiazonio. La
solución de la sal de arildiazonio necesaria para la reacción
puede por ejemplo obtenerse de manera conocida de una amina aro-
mática, por ejemplo anilina, mediante nitrito de sodio. La solu-
ción obtenida es añadida en gotas a una solución de la amida del
ácido ceto-carboxílico empleada como materia prima, neutralizada
80 ventajosamente, por ejemplo, con acetato de sodio. Como disolven-
te se emplea ventajosamente una mezcla de agua y de alcoholes
alifáticos de bajo peso molecular. El α -aril-azocompuesto forma-
do se separa por precipitación, en general, durante la adición
de las gotas o poco después de ellas y después de una completa
85 separación puede ser obtenido mediante separación por aspiración
de la solución, con rendimiento casi cuantitativo, en estado de
pureza tal que en la mayoría de los casos puede ser elaborado
directamente de la siguiente manera.

233735



La reducción del grupo arilazo que se halla en la posición
90 α puede ser efectuada según el procedimiento de la invención
al propio tiempo que la reducción del grupo ceto y en una sola
operación. La reducción puede ser realizada por ejemplo catali-
ticamente mediante metales del 8º grupo del sistema periódico,
y preferiblemente con catalizadores de níquel. Por ejemplo pue-
95 den también emplearse metales nobles o catalizadores de Raney.
Como disolventes son de considerar disolventes orgánicos, pre-
feriblemente alcoholes alifáticos inferiores, eventualmente en
presencia de agua. Se trabaja convenientemente a temperatura
ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas, preferiblemen-
100 te entre 50 y 100º. Además, puede también reducirse con hidró-
geno nascente, por ejemplo en amalgama de sodio o de aluminio
y alcohol. Después de eliminar el catalizador se obtiene direc-
tamente la amida deseada de ácido α -amino- β -oxicarboxílico.

La amina aromática obtenida en la disociación reductora
105 del α -arilazocompuesto puede ser recuperada cuantitativamente
previa concentración de la solución filtrada después de la
reducción y ser utilizada para ulteriores reacciones. Puede tra-
bajarse por ejemplo concentrando varias veces el residuo que
queda después de eliminar el disolvente orgánico añadiendo una
110 pequeña cantidad de agua, recogién dose en el colector la amina
aromática volátil en vapor de agua, susceptible de ser obtenida
de manera conocida. Otra posibilidad para la separación de la
amina aromática está constituida por el tratamiento con adecua-
dos disolventes, por ejemplo en éter, en los que amina aromática
115 es soluble más fácilmente que el producto deseado del procedi-
miento.

233735



120

125

130

135

140

145

Una forma de realización, también ventajosa, del procedimiento para la transformación de las amidas de ácidos α -arilazo- β -ceto-carboxílicos obtenidos como productos intermedios en las amidas deseadas de ácidos α -amino- β -oxi-carboxílicos está constituida por el procedimiento descrito a continuación, que puede aplicarse con buenos rendimientos. Primero se tratan los α -arilazocompuestos con medios reductores transformando sólo el α -arilazogrupo en el grupo amino. Como medios de reducción son de considerar por ejemplo: el hidrógeno nascente, que puede por ejemplo ser obtenido de metales no nobles, como cinc, hierro o estaño en presencia de ácidos diluidos. Como medio de reducción pueden también emplearse, por ejemplo, el compuesto $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ o el cloruro estannoso.

La reducción del grupo ceto en los α -amino- β -ceto-compuestos en el grupo alcohólico secundario es realizada a continuación en una reacción especial. Previamente se protege el grupo amino que se halla en la posición α , convenientemente en fase intermedia, por acilación. Como medios de acilación son de considerar los derivados de ácidos, por ejemplo los halogenuros y los anhídridos de ácidos, por ejemplo el cloruro de acetilo, el cloruro de propionilo, el cloruro de benzoilo, el cloruro de ácido fenilacético y respectivamente los correspondientes anhídridos de ácidos. Especialmente se emplean para este fin el anhídrido de ácido acético y el cloruro de ácido fenilacético. Al trabajar así, no es conveniente aislar los α -aminocompuestos que se forman en la fase intermedia. Si no se ejecuta la reducción en presencia del medio de acilación, se puede añadir este último también directamente, una vez concluida la reducción del grupo α -arilazo. En el caso de empleo como medio de reducción de hidrógeno nascente, liberado de metales no nobles mediante ácidos,



es conveniente neutralizar con acetato de sodio la solución, antes de la adición del medio de acilación.

150 La amina aromática obtenida en la disociación es también acilada, como es de esperar, en estas condiciones de reacción. Este producto de acilación es en general más fácilmente soluble que el producto deseado del procedimiento y es separado de éste por cristalización fraccionada.

155 La reducción del grupo ceto puede por ejemplo realizarse mediante amalgama de sodio o de aluminio en presencia de alcoholes. También se puede trabajar con hidruro de litio-aluminio o hidruro de sodio-boro, así como electrolíticamente. Con particular éxito puede ejecutarse una hidrogenación catalítica, pudiéndose emplear para ello, por ejemplo, catalizadores del 160 8º grupo del sistema periódico, y preferiblemente catalizadores de níquel. Ventajosamente pueden emplearse también los catalizadores de Raney. Como disolventes pueden emplearse disolventes orgánicos, preferiblemente alcoholes alifáticos inferiores, eventualmente en presencia de agua. Se trabaja convenientemente a temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas, 165 preferiblemente entre 50 y 100° C.

La separación del grupo acilo en las amidas obtenidas de ácidos α -acilamino- β -oxicarboxílicos puede verificarse por métodos corrientes, por ejemplo por saponificación con ácidos 170 minerales diluidos, preferiblemente con hidrácidos, y especialmente con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

Se puede trabajar por el método descrito, por último, también sin aislamiento de las amidas de ácidos α -arilazo- β -cetocarboxílicos reduciendo directamente la mezcla de reacción

23 3735



175 obtenida. Añadiendo el medio de acilación una vez concluida la reducción se obtiene en este caso inmediatamente la amida del correspondiente ácido α -acilamino- β -cetocarboxílico.

Los compuestos obtenidos pueden ser transformados en las sales correspondientes por reacción con ácidos inorgánicos y
180 orgánicos. Como ácidos inorgánicos son de considerar por ejemplo los hidrácidos, como el ácido clorhídrico y bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido amidosulfónico.

Como ácidos orgánicos menciónense por ejemplo: el ácido
185 fórmico, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido oxietansulfónico, el ácido acetúrico, el ácido etilendiamintetracético, el ácido benzóico y el ácido salicílico, así como sus derivados,
190 o el ácido fanildimetilpirazonmetilaminometansulfónico.

Los compuestos obtenibles por el procedimiento de la invención constituyen valiosos medicamentos, muchos de los cuales se distinguen, con una insignificante toxicidad, por su eficacia antiflogista, antipirética y analgésica, conteniendo además un
195 componente sedante.

Ejemplo 1

a). A una solución de 50 g de anilina, 176 cmc de ácido clorhídrico concentrado y 530 cmc de agua se le añade a gotas, a 0°, una solución de 37,5 g de nitrito de sodio en 110 cmc de agua.
200 Esta solución (I) es añadida removiendo vigorosamente a una solución (II) que se obtiene de la siguiente manera:

23 3735



205 Solución II: Se calientan 240 g de acetato de sodio, disueltos en 400 cmc de agua, con 120 g de p-fenetidida de ácido acetacético en 2,4 l. de alcohol hasta que se haya producido una solución clara y luego se vuelve a enfriar a 10°, volviendo a separarse un poco de acetato de sodio. Independientemente de ello, se añade a gotas la solución I a la solución II removiendo. Después de corto tiempo se separa un precipitado de color amarillo que después de seguir removiendo durante una hora se filtra por aspiración y se lava con agua. Se obtienen 181 g de p-fenetidida del ácido α -fenilazo-acetacético, de punto de fusión 125 - 126°.

210
215 b₁) Se suspenden en metanol 50 g de este compuesto y se hidrogenan a 100° en presencia de níquel Raney. Después de filtrar y concentrar la solución, se mezcla el residuo sólido, por ejemplo tres veces, cada vez con 100 cmc de agua y cada vez se evapora en el vacío hasta la sequedad para eliminar por completo la anilina formada. El residuo sólido es disuelto en ácido clorhídrico diluido, separado por filtración de la parte insoluble, clarificado con carbón y la p-fenetidida del ácido α -amino- β -oxi-butírico, de punto de fusión 114 - 115° es separada por precipitación con lejía sódica diluida.

220
225 b₂) 50 g del azocompuesto obtenido según el ejemplo 1) a) son mezclados con 600 cmc de ácido acético glacial y 120 cmc de anhídrido de ácido acético, añadiéndose a la suspensión obtenida, en porciones, 33 g de polvo de cinc. Después de remover una hora a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla con un litro de agua y se remueve durante tres horas a temperatura ambiente.

233735



230 Después de separar filtrando por aspiración el precipitado, éste es disuelto en metanol hirviendo y separado por filtración del barro de cinc. Previo enfriamiento, se separan por cristalización 34 g de p-fenetidida del ácido α -acetil-amino-acetacético. Punto de fusión 164 - 165°. La acetanilida obtenida como producto secundario queda en la lejía madre

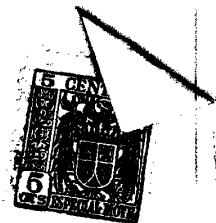
235 465 g de este compuesto son mezclados con 3000 cmc de metanol acuoso e hidrogenados a unos 60° en presencia de níquel Raney. Una vez concluida la reducción, se filtra en caliente la pasta blanco-grisácea previo calentamiento. Del producto de filtración se separan por cristalización, después del enfriamiento, 240 272 g de p-fenetidida del ácido α -acetilamino- β -oxi-butírico.

245 250 g de este compuesto acetilamínico son calentados durante 1 hora en baño de vapor con 250 cmc de agua y 250 cmc de ácido clorhídrico concentrado, y la solución clara es intensamente concentrada en el vacío. El residuo pastoso es hecho alcalino con solución de carbonato de potasio y filtrado por aspiración después de reposar varias horas en armario frigorífico. Después de disolver y precipitar en agua caliente, se obtienen 130 g de fenetidida de ácido α -amino- β -oxi-butírico, de punto de fusión 115°.

250 Ejemplo 2

255 De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1 a), se obtienen como producto en bruto de 127 g de N-metil-p-fenetidida de ácido acetacético 120 g de N-metil-p-fenetidida del ácido α -fenil-azo-acetacético, los cuales, previa cristalización en alcohol etílico al 50 %, revelan el punto de fusión 133 - 135°.

233735



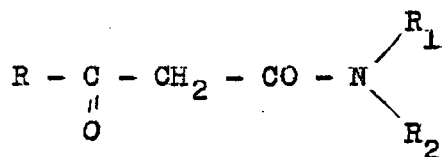
260

Una solución de 50 g de este compuesto en metanol produce, previa hidrogenación en presencia de níquel de Raney y previa filtración y concentración de la solución, 47 g de un aceite que se depura por evaporación con agua de la manera descrita en el Ejemplo 1 b₁), de la anilina adherida. Previa adición de la cantidad calculada de ácido maléico, disuelta en alcohol etílico, se obtiene el maleinato de la N-metil-fenetidida del ácido α-amino-β-oxi-butírico, de punto de fusión 155°.

REIVINDICACIONES

265

1). Perfeccionamientos introducidos en la patente principal nº 232.318 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE ACIDOS α-AMINO-β-OXI-CARBOXILICOS", caracterizado por el hecho de que en la posición de compuestos de la fórmula general



270

- en la que R representa un resto alkilo con a lo sumo 4 átomos de carbono o un resto fenilo, R₁ un átomo de hidrógeno o un resto alkilo con a lo sumo 4 átomos de carbono, y R₂ representa un resto fenilo eventualmente sustituido por un resto alcoxi de bajo peso molecular o un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular,

275

pudiendo R₁ y R₂ representar también en común con el átomo de nitrógeno los miembros de un sistema anular heterocíclico saturado- se introduce de manera corriente, en lugar de un grupo isonitroso, un grupo arilazo y se tratan ulteriormente las amidas

23 3735



280

obtenidas de ácidos α -arilazo- β -ceto-carboxílicos según el procedimiento de la Patente Principal.

285

2). Perfeccionamiento según la reivindicación 1), caracterizado por reducirse primero en los α -arilazo-compuestos el grupo arilazo mediante hidrógeno nascente, transformarse los α -amino-compuestos obtenidos con medios de acilación, reducirse catalíticamente el grupo ceto en el grupo alcoholico secundario y volverse a separar de manera corriente los grupos acilos presentes.

290

3).- "PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN LA PATENTE PRINCIPAL Nº 232.318 POR: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE ACIDOS α -AMINO- β -OXI-CARBOXILICOS".

Consta la presente Memoria descriptiva de doce páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 7 de Junio de 1.957