

RAN 4031/5



3126.43

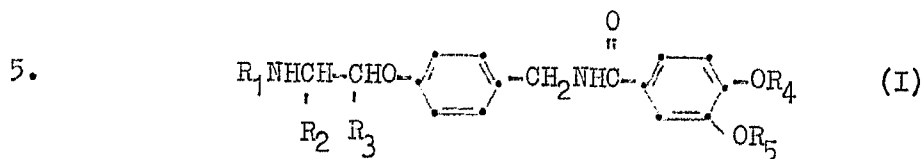
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
BENZAMIDAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea  
(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas benzamidas substi-  
tuídas, de la fórmula general





= 2 =

312643

donde  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son alquilo inferior y  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que uno, por lo menos, de los símbolos  $R_2$  y  $R_3$  debe ser hidrógeno,

- a sus sales de adición ácidas y a un procedimiento para la
5. preparación de tales compuestos. La expresión "alquilo inferior" y la porción alquílica inferior de "alcoxi inferior", "carboxialquilo inferior", etc., usadas en la descripción y las reivindicaciones, deben entenderse que incluyen los grupos alquílicos con 1 a 7 átomos de carbono, que pueden ser
10. de cadena recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, butilo terciario, hexilo, heptilo, etc.

- Los compuestos preferidos dentro de la fórmula anterior son la N- $\sqrt{4}$ -(2-metilaminoctoxi)-bencil-3,4-dictoxi-
15. benzamida y una mezcla de N- $\sqrt{4}$ -(2-metilamino-1-metiletoxi)-bencil-3,4-dictoxi-benzamida y de N- $\sqrt{4}$ -(2-metilamino-2-metiletoxi)-bencil-3,4-dictoxibenzamida, así como sus sales de clorhidrato.

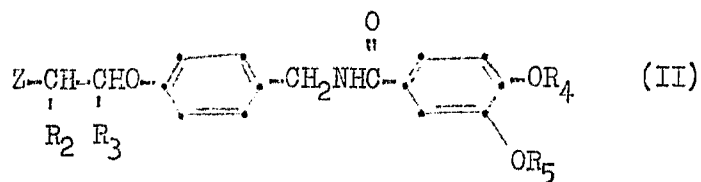
- Según el procedimiento establecido por este in-
20. vento, los compuestos de la fórmula general I se preparan convirtiendo el grupo Z de un compuesto de la fórmula general



1965

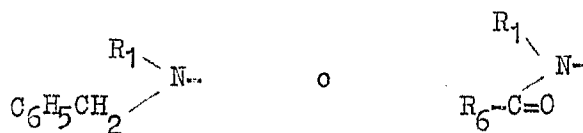
= 3 =

312643



donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto antes y  $Z$  representa halógeno o un grupo amino protegido, de las fórmulas

5.



10.

en las que  $R_1$  tiene el significado expuesto antes y  $R_6$  es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o carboxialquilo inferior,

en el grupo



15.

donde  $R_1$  tiene el significado expuesto antes,

y, si se desea, convirtiendo en una sal de adición ácida el producto obtenido.

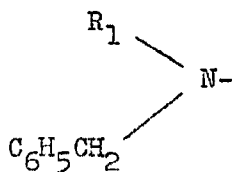


= 4 =

342643

5. La conversión de un compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I puede efectuarse por una serie de modalidades que se exponen en las graficas de circulación siguientes, en las cuales  $R_1$  a  $R_5$  tienen el mismo significado que en la fórmula I, X representa halógeno, en especial yodo, bromo o cloro, con preferencia por el bromo y el cloro, y  $R_6$  es hidrógeno, alkilo inferior, alcoxi inferior o carboxialkilo inferior y  $R_6'$  es alquilo inferior.
10. Si el símbolo Z representa un grupo amino protegido de la fórmula

15.



20.

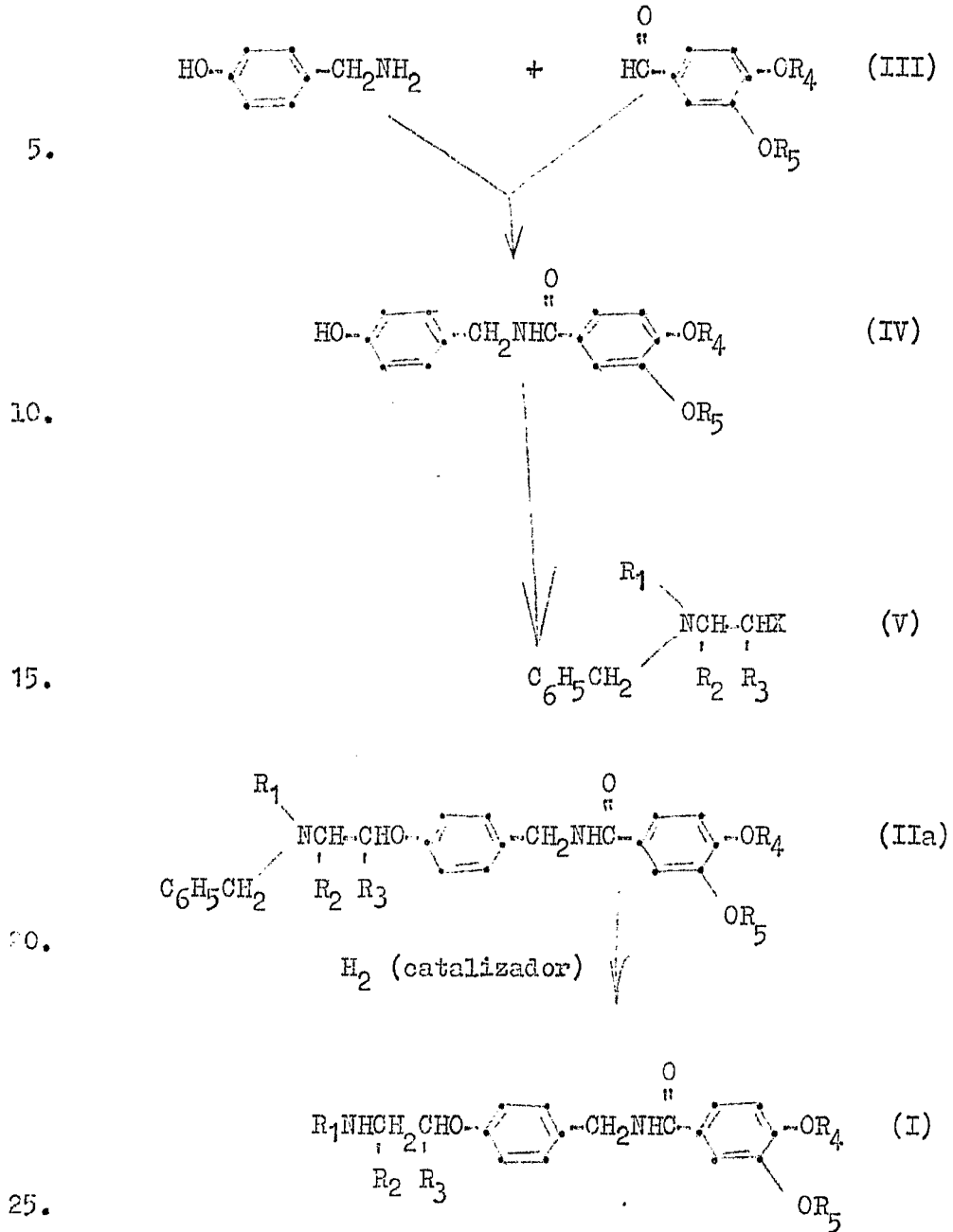
donde  $R_1$  tiene el significado expuesto antes, puede procederse como sigue:



1965

= 5 =

712643

MÉTODO A



= 6 = 342643

El esquema reaccional anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar 4-hidroxibencilamina con un haluro de benzoilo de alcoxi-sustituído de la fórmula III, para formar la N-(4-hidroxibencil)-benzamida correspondientemente substituída de la fórmula IV. Las condiciones de reacci3n son las que se emplean de ordinario en las reacciones de Schotten-Baumann, es decir, adici3n simultánea del haluro de benzoilo dialcoxi-sustituído y de álcali acuoso a una mezcla enérgicamente agitada de un disolvente, por ejemplo cloruro de etileno y agua, que contiene la 4-hidroxibencilamina, de modo que las condiciones de la reacci3n se mantengan ligeramente alcalinas.

Luego se esterifica la benzamida de la fórmula IV con un haluro de N-bencil-N-alkilaminoalkilo inferior de la fórmula V, o con una mezcla de compuestos de la fórmula V en que  $R_2$  es alkilo inferior en un componente de la mezcla y  $R_3$  es alkilo inferior en el otro componente de la mezcla, para formar un compuesto de la fórmula IIa o una mezcla de compuestos de la fórmula IIa. Este paso se efectúa en las condiciones siguientes: se convierte la benzamida de la fórmula IV en su sal alcalinomtálica, de preferencia la sal sódica por reacci3n con un alcóxido inferior de metal alcalino. La sal alcalinomtálica de la benzamida de la fórmula IV se hace luego reaccionar con el haluro de la fórmula V en un disolvente orgánico no



1963

= 7 =

742643

polar, por ejemplo disolventes hidrocarburos, disolventes hidrocarburos halogenados, etc.

- El compuesto de la fórmula IIIa se trata luego con un ácido fuerte, por ejemplo con un ácido mineral como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, en alcohol o en alcohol acuoso, ácido acético, etc., y se desbencila catalíticamente con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo un catalizador de paladio o de platino, o de un catalizador de níquel, por ejemplo níquel Raney, para formar el compuesto de la fórmula I o una mezcla de compuestos de la fórmula I. Cuando se obtiene una mezcla de compuestos de la fórmula I, se separa la mezcla, si se quiere, en sus dos componentes, ya sea por cristalización fraccionada, ya sea por cromatografía.
- 5.
- 10.
- 15.

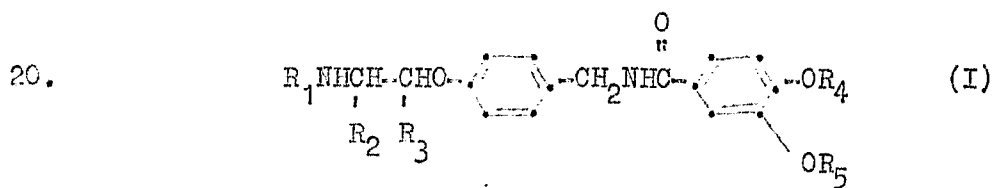
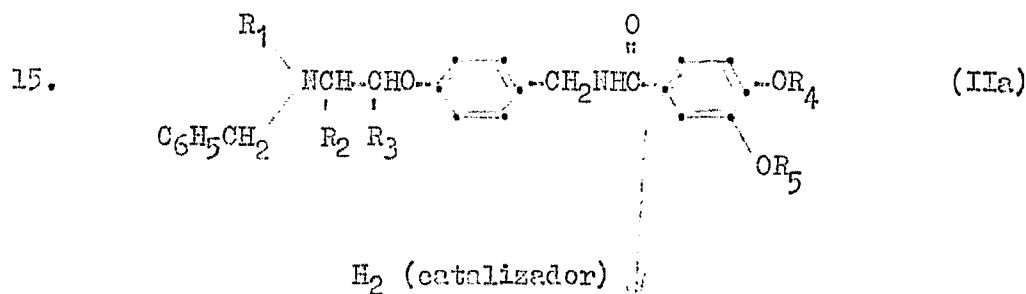
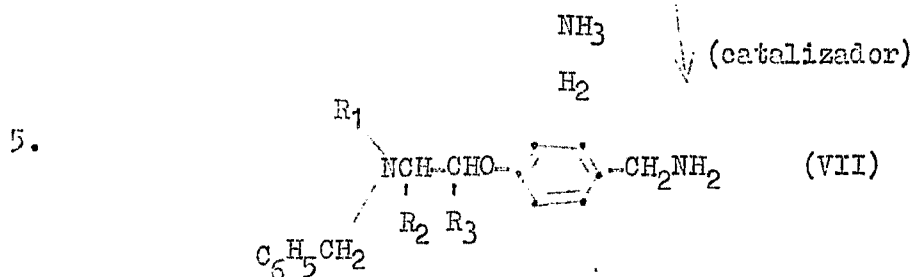
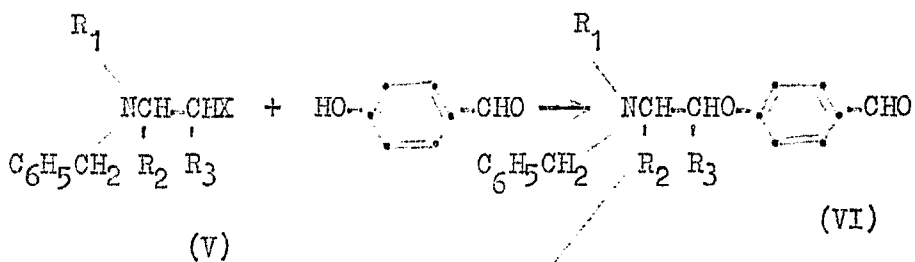
312643

-6



= 8 =

MÉTODO B





= 9 =

312643

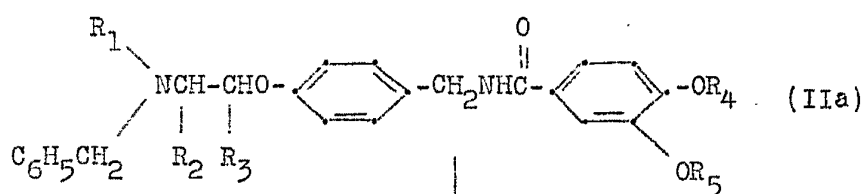
- En el procedimiento del Método B, se hace reaccionar un haluro de N-bencil-N-alkilaminoalkilo inferior de la fórmula V con 4-hidroxibenzaldhído, para formar un N-bencil-N-alkilaminoalcoxibenzaldhído inferior de la fórmula VI. Esto último benzaldhído substituído de la fórmula VI se condensa luego reductivamente con amoniaco en un alcanol inferior (de preferencia etanol) e hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación como un catalizador de metal noble, por ejemplo platino, paladio, etc., o bien de níquel, para formar la correspondiente diamina de la fórmula VII. La diamina de la fórmula VII se hace reaccionar luego con un haluro de benzoilo dialcoxi-substituído de la fórmula III para formar el compuesto de la fórmula IIa. El compuesto de la fórmula IIa se desbencila a continuación catalíticamente formando un compuesto de la fórmula I según el proceso expuesto en el Método A anterior. Debe entenderse que cuando se emplean compuestos de la fórmula V en que  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es alkilo inferior, o en que  $R_2$  es alkilo inferior y  $R_3$  es hidrógeno, se obtienen mezclas de los productos subsiguientes VII, IIa y I. La separación de las mezclas de la fórmula I se efectúa según el procedimiento expuesto en el Método A.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



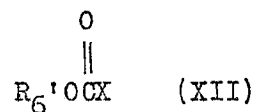
312643

METODO C

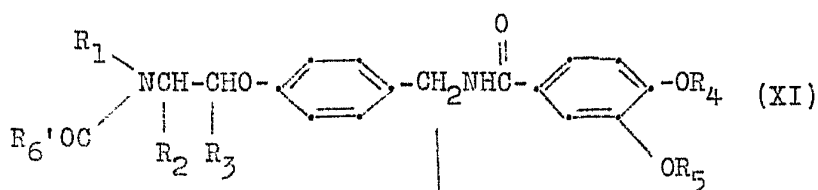
5.



10.



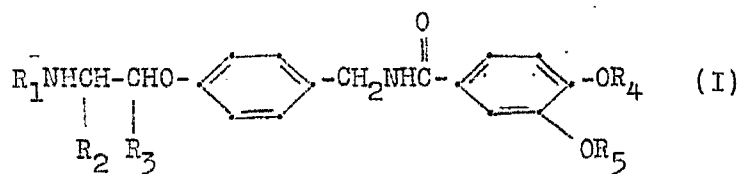
15.



20.

hidrólisis

25.





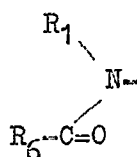
= 11 =

312643

- En el Método C, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IIa, preparado por los Métodos A o B, con un haloformiato de alquilo de la fórmula XII, para formar un derivado de uretano de la fórmula XI. Luego se hidroliza el derivado de uretano de la fórmula XI según la modalidad que se indica más adelante para el Método D, a fin de formar un compuesto de la fórmula I.
- 5.

- La modalidad preferida para hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IIa con un haloformiato de alquilo de la fórmula XII es disolver el compuesto de la fórmula IIa en benceno en reflujo y añadir a la solución cloroformiato de etilo. El derivado de uretano de la fórmula XI resultante se disuelve luego en ácido bromhídrico al 32% en ácido acético y se guarda a temperatura ambiente durante la noche, para formar el compuesto de la fórmula I.
- 10.
- 15.

Si el símbolo Z representa un grupo amino protegido de la fórmula



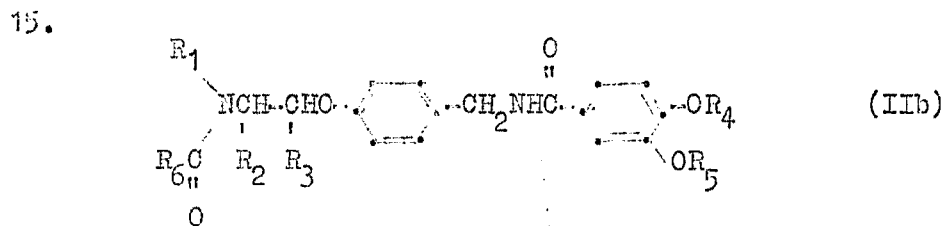
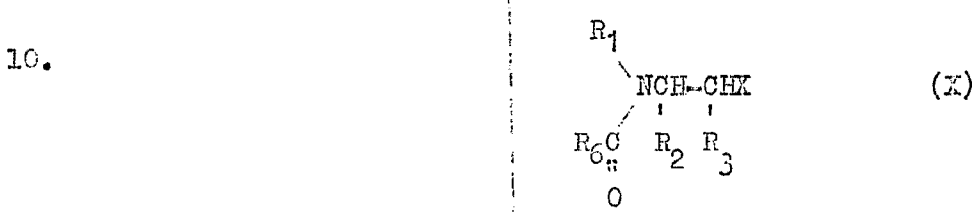
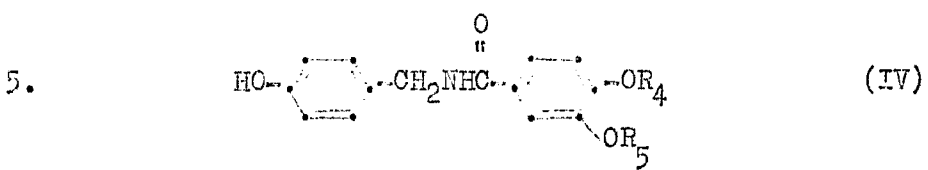
- donde  $R_1$  y  $R_6$  tienen el significado expuesto antes, puede procederse como sigue:
- 20.



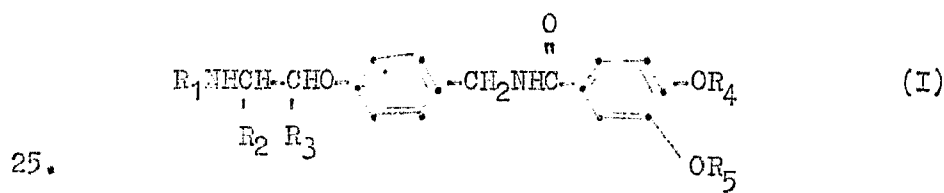
= 12 =

312643

MÉTODO D



20. 
$$\text{hidrólisis}$$





= 13 =

312643

- En el Método D anterior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV con una haloamida de la fórmula X para formar un compuesto de la fórmula IIb. Luego se hidroliza el compuesto de la fórmula IIb con un ácido o una base acuosa, por ejemplo un ácido mineral acuoso o un álcali acuoso, para formar un compuesto de la fórmula I. El procedimiento preferido para la preparación de un compuesto de la fórmula IIb es el que se expone para el procedimiento preferido de esterificación del Método A,
5. o sea hacer reaccionar la sal sódica de la benzamida de la fórmula I' con una haloamida de la fórmula X en clorobenceno en reflujo. Asimismo, cuando la haloamida de la fórmula X es una cloroamida, se prefiere añadir a la mezcla reaccional una pizca de yoduro sódico.
- 10.
15. La hidrólisis del compuesto de la fórmula IIb se efectúa preferentemente sometiendo a reflujo una solución etanólica del compuesto de la fórmula IIb con alrededor de 2,5 partes de ácido bromhídrico al 48%, durante 24 horas. La neutralización de la mezcla reaccional da el compuesto de la fórmula I.
- 20.

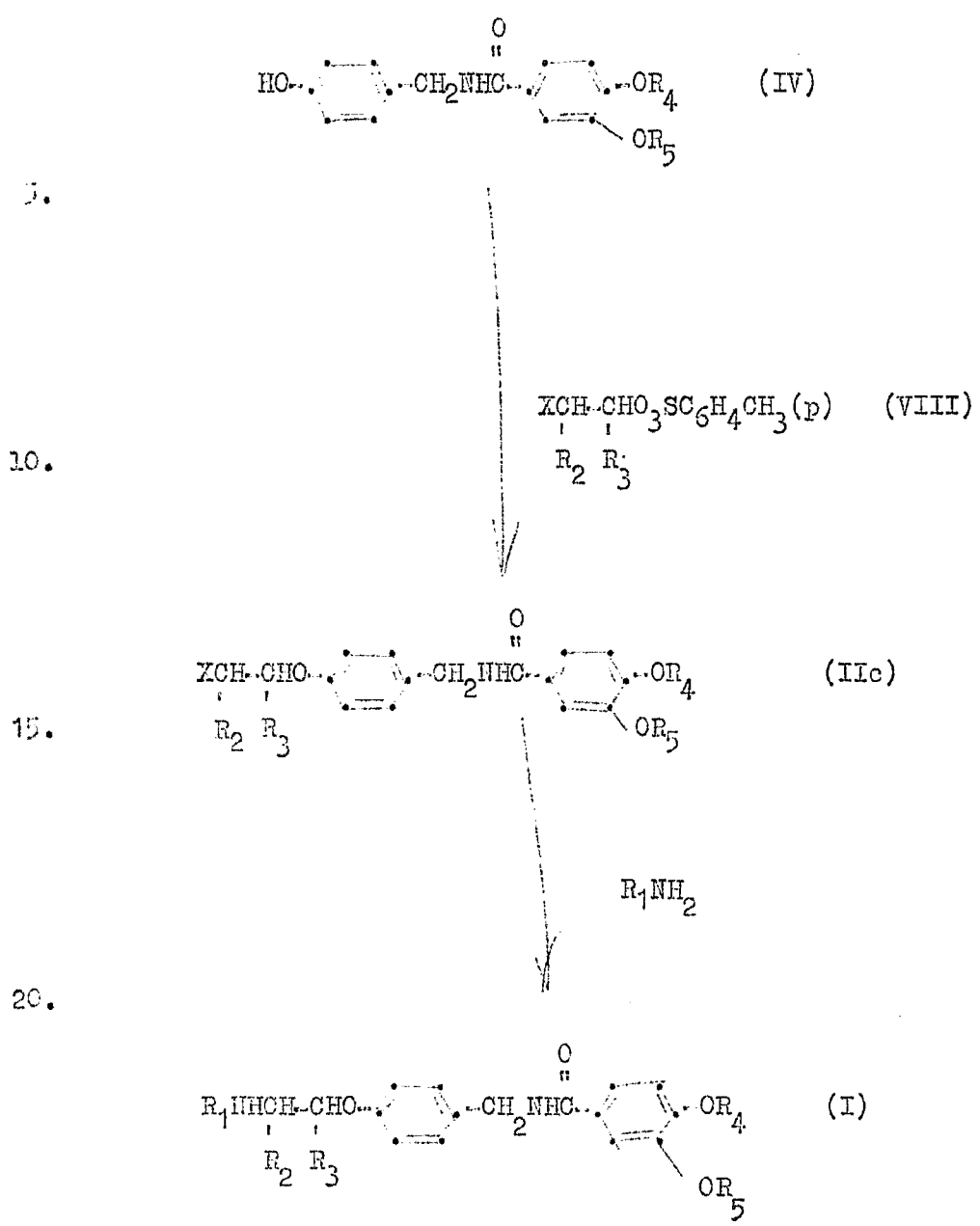
Si el símbolo Z representa un átomo de halógeno, puede procederse como sigue:



= 14 =

312643

MÉTODO E





= 15 =  
312643

- En el Método B anterior, se hace reaccionar una N-(4-hidroxibencil)-benzamida de la fórmula IV con un p-toluenosulfonato de haloalquilo de la fórmula VIII para formar una N-(haloalcóxibencil)-amida de la fórmula IIc.
5. El compuesto de la fórmula IIc se hace luego reaccionar con una amina primaria, para obtener un compuesto de la fórmula I (o una mezcla de compuesto de la fórmula I). En el esquema reaccional anterior, cuando se desean compuestos de la fórmula IIc y de la fórmula I en que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, puede emplearse un dihaluro de alqueno (como el dibromo, el dicloruro o el diyoduro de etileno) en lugar del compuesto de la fórmula VIII.
- 10.

- La esterificación del compuesto de la fórmula IV con el compuesto de la fórmula VIII se realiza preferentemente según el procedimiento preferido expuesto para el Método A. Sin embargo, cuando se emplea un dihaluro de alqueno, se prefiere añadir este último compuesto a una solución en reflujo de la sal potásica de la benzamida de la fórmula IV en metanol.
- 15.

20. La reacción de un compuesto de la fórmula IIc con una amina primaria se efectúa preferentemente en metanol que contenga unos vestigios de yoduro sódico, a temperatura de unos 100°C.



= 16 =

312643

En los esquemas de reacción anteriores, alguno de los compuestos o todos los compuestos dentro del ámbito de las fórmulas III, V, VIII y X son nuevos. Los métodos para la preparación de estos intermediarios son los siguientes:

5.

Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse tratando el ácido correspondiente con un exceso 5 veces mayor de cloruro de tionilo en benceno sometido a reflujo. La eliminación del exceso de tionilo por destilación deja como residuo los cloruros de ácidos desecados de la fórmula III, con pureza suficiente para usarlos directamente. Los ácidos benzoicos alcoxi-sustituídos, se obtienen, ya sea por oxidación de los correspondientes benzaldehídos alcoxi-sustituídos, ya sea por esterificación de los ácidos hidroxibenzoicos apropiados.

10.

15.

Los compuestos de la fórmula V, se obtienen haciendo reaccionar cloruro de tionilo con el N-bencil-N-alkilamino-alcohol apropiado. Este último se obtiene, bien haciendo reaccionar una bencil-alkilamina con un óxido de alquileo, bien condensado reductivamente benzaldehído con un alkilamino-alcohol o alquilando un bencil-amino-alcohol.

20.



= 17 =

312643

- Los compuestos de la fórmula X se obtienen haciendo reaccionar un haluro de ácido con un clorhidrato de N-(2-haloalkil)-alkilamina. Este último se obtiene del alkilamino-alcanol correspondiente y el cloruro de tionilo. Como alternativa, se hace reaccionar el alkilamino-alcanol apropiado con formamida, para obtener el N-formil-N-metilamino-alcanol, que, después de reacción con cloruro de tionilo, da compuestos de la fórmula X en que R<sub>6</sub> es hidrógeno.
- 5.
10. Las nuevas benzamidas substituídas de este invento son útiles como antieméticos, por ejemplo para la supresión de la náusea asociada con los trastornos gastro-intestinales, las afecciones de la motilidad o el embarazo, o inducidas por la administración de otros agentes terapéuticos. Se las puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalca de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener
- 15.
- 20.
- 25.



= 18 =

312643

- forma sólida, por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.

- En los ejemplos que siguen, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrados.
- 10.

EJEMPLO 1.

- A una suspensión sometida a agitación y reflujo de 10,7 g (0,059 moles) de ácido yodídrico (previamente secado durante la noche a 60°, en vacío) en 75 cc de benceno seco, se añaden en el curso de  $\frac{1}{2}$  hora 40 cc (65,5 g, 0,55 moles) de cloruro de tiónilo. Se somete la mezcla a reflujo y agitación durante 2 horas más y se seca la solución resultante con una bomba de vacío de agua y a temperatura de vapor. Se disuelve el residuo sólido en 75 cc de benceno seco y se destilan los componentes volátiles. Se repite el tratamiento con benceno y el sólido resultante, disuelto en 100 cc de acetonitrilo, se añade, con agitación y reflujo y en el curso de  $\frac{1}{2}$  hora, una solución de 18 g (0,057 moles) de complejo de carbonato de 4-(2-bencilmetil-
- 15.
- 20.
- 25.



= 19 =

312643

aminoctoxi)benzilamina, para obtener N-4-(2-bencilmetilaminoctoxi)benzil-3,4-dimetoxibenzamida, de punto de fusión 89-91° (en benceno/éter de petróleo).

5. A 9,55 g (0,022 moles) de N-4-(2-bencilmetilaminoctoxi)benzil-3,4-dimetoxibenzamida suspendidos en 200 cc de agua se añaden 22 cc de ácido clorhídrico 1-n. Se liofiliza la solución resultante, de color amarillo pálido, se disuelve el residuo en 150 cc de etanol y se hidrogena a 25° y 100 p.s.i. sobre la teoría, empleando 2 g de carbón paladado al 10%. Se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado en vacío y se cristaliza el residuo en etanol, lo que da 7,5 g de clorhidrato de N-4-(2-metilaminoctoxi)benzil-3,4-dimetoxibenzamida, de punto de fusión 183-185°C.
- 10.

15. El complejo de carbonato de 4-(2-bencilmetilaminoctoxi)benzilamina empleado antes se prepara como sigue:  
A una suspensión agitada de 24,4 g (0,2 moles) de 4-hidroxibenzaldehído (práctico) en 200 cc de clorobenceno se añaden, de una vez, 48 cc de una solución al 25% (en peso) de metóxido sódico en metanol (equivalente a 0,21 moles de metóxido sódico). La mezcla se pone ligeramente caliente, con disolución momentánea y luego vira a una suspensión de color rosa. Se somete la mezcla a reflujo y agitación durante 2 horas y luego se destila despacio el metanol hasta que
- 20.



= 20 =

312643

- la temperatura del vapor es constante (se recogen alrededor de 165 cc de destilado). A la suspensión de color amarillo, sometida a reflujo y agitación, se añade en porciones, en el curso de 45 minutos, una solución de
5. cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo en clorobenceno, preparada de la manera siguiente: /a 46,2 g (0,2 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo, disueltos en 50 cc de agua, se añaden 100 cc de clorobenceno. A la mezcla, enérgicamente agitada y mientras
10. se mantiene la temperatura a 42 se añaden 75 cc de hidróxido sódico al 50%. Se decanta rápidamente, de la fase acuosa residual, viscosa y muy alcalina, el extracto clorobencénico superior. Se vuelve a extraer éste con dos porciones de 100 cc de clorobenceno. Se combinan los extractos clorobencénicos, se secan rápidamente sobre carbonato potásico anhidro, se filtra y se guarda a 42 para
15. luego utilizar el producto tal como se ha expuesto antes.7

- Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 20 horas, se la centrifuga y se separa por filtración el precipitado que se ha
20. formado. El filtrado, de color amarillo, se lava con 4 porciones de 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra en vacío de agua y con temperatura de vapor, para obtener 51 g de un aceite
25. de color anaranjado. Se destila éste fraccionadamente en



312643

alto vacío y se obtienen 40,8 g de N-(2-(N-bencilmetilamino) octoxi)-benzaldehído.

5. A 179 g (0,67 moles) de N-(2-(N-bencilmetilamino) octoxi)-benzaldehído disueltos en 200 cc de etanol se añaden 350 cc de amoníaco al 13% (2,7 moles) en etanol. Se guarda la solución, de color amarillo, a 4° durante la noche y luego se le hidrogena a 100° y 400 p.s.i., empleando 6 cucharaditas de té de níquel Rancy. Se separa el catalizador por filtración y se destilan los componentes volátiles en vacío de agua con temperatura de vapor, para obtener 175 g de un aceite residual de color amarillo. Se disuelve este aceite en 900 cc de éter anhidro y se trata, a 4°, con anhídrido carbónico hasta que ya no se presenta precipitación. Se separa por filtración el precipitado amorfo y blanco que se ha formado, se le lava con éter de petróleo (de 30 a 60°) y se le seca en vacío, con lo que se obtienen 156 g de complejo de carbonato de 4-(2-bencil-metilaminooctoxi)-bencilamina.
- 10.
- 15.

EjemPlo 2.

20. A una solución, sometida a reflujo y agitación, de 16,5 g (0,024 moles) de ácido 4-etoxi-3-metoxibenzoico (secado previamente sobre pentóxido fosforoso) en 400 cc de benceno seco, se añaden en el curso de  $\frac{1}{2}$  hora 25 cc de



= 22 =  
312643

- cloruro de tionilo. Después de someter a reflujo y agitación durante 2 horas más la solución resultante, se la seca empleando vacío de agua y temperatura de vapor. Se disuelve el residuo en 100 cc de benceno seco y se destilan los componentes volátiles. Se repite el tratamiento con benceno, se disuelve el residuo, que es cloruro bruto de 4-etoxi-3-metoxibenzoilo, en 200 cc de cloruro de metileno y se guarda la solución en atmósfera de nitrógeno hasta el uso que se indica a continuación.
- 5.
10. A 12,7 g (0,08 moles) de clorhidrato de 4-hidroxibencilamina, disueltos en 50 cc de agua, se añaden 100 cc de cloruro de metileno. A la mezcla, enérgicamente agitada a 42°, cubierta con nitrógeno y ajustada a pH de 7,5 a 8 con hidróxido sódico al 15%, se agrega la solución anterior de cloruro de 4-etoxi-3-metoxibenzoilo, en un período de 1½ horas. Simultáneamente se procede a añadir hidróxido sódico al 15% a medida de las necesidades para mantener el pH de 7,5 a 8. Se forma un precipitado. La mezcla resultante se agita a 42° durante 1 hora más y luego se le añade ácido clorhídrico 3-n, hasta pH de 5 a 6. Se separan por filtración los cristales resultantes, se lavan éstos con agua y se recrystalizan en acetona/agua, lo que da 13,1 g de 4-etoxi-N-(4-hidroxibencil)-metoxibenzamida, de punto de fusión 157-158°.
- 15.
- 20.



= 23 =

312643

- 31,5 g (0,099 moles) de 4-ctoxi-N-(4-hidroxibencil)-3-metoxibenzamida en 500 cc de clorobenceno y 25,6 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a 0,011 moles de metóxido sódico) se trata con una solución en 600 cc de clorobenceno de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo, derivado de 33,2 g (0,143 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-bencilaminoctilo, para obtener 29 g de N-[4-(2-bencilmetilaminoctoxi)-bencil]-4-ctoxi-3-metoxibenzamida, de punto de fusión 82,84° (en acetona/éter/éter de petróleo).
- 5.
- 10.

- 5,6 g (0,0125 moles) de N-[4-(2-bencilmetilaminoctoxi)-bencil]-4-ctoxi-3-metoxibenzamida se convierten en su clorhidrato con cloruro de hidrógeno etanólico y se reducen en etanol con 1 g de carbón paladiado al 10%, para obtener 2,5 g de clorhidrato de N-[4-(2-metilaminoctoxi)-bencil]-4-ctoxi-3-metoxibenzamida, de punto de fusión 171-173° (en acetonitrilo/éter).
- 15.

EJEMPLO 3.

- 15 g (0,072 moles) de ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico se tratan con 21 cc de cloruro de tionilo, según el procedimiento del ejemplo 1, para formar cloruro de 3-metoxi-4-propoxibenzoilo. Se hace reaccionar este último compuesto con 10,5 g (0,066 moles) de clorhidrato de 4-hidroxibencilamina, según el procedimiento del ejemplo 2, para obtener 14,3 g
- 20.



312643

de N-(4-hidroxibencil)-3-metoxi-4-propoxibenzamida, de punto de fusión 174-175° (en acetona/agua).

5. 22 g (0,07 moles) de este último compuesto en 500 cc de clorobenceno y 17,2 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a 0,075 moles de metóxido sódico), se tratan, según el procedimiento del ejemplo 2, con una solución en 300 cc de clorobenceno de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo, derivado de 22,2 g (0,096 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo, lo que da 21 g de N-(2-bencilmetilaminoctoxi)-bencil-3-metoxi-4-propoxibenzamida, de punto de fusión 68-70° (en acetonitrilo).
- 10.

15. 13 g (0,028 moles) de este último compuesto, se convierten en una sal de adición clorhidrato, con cloruro de hidrógeno etanólico, y se reducen en etanol con 3 g de carbón paladiado al 10%, según el procedimiento del ejemplo 1, para obtener 8,6 g de clorhidrato de N-(2-metilaminoctoxi)-bencil-3-metoxi-4-propoxibenzamida, de punto de fusión 180-182° (en agua/etanol/éter).

20. EJEMPLO 4.

Modalidad A. A una solución sometida a reflujo y agitación de 70 g (0,33 moles) de ácido 3,4-dictoxibenzoico (seco previamente durante la noche a 60° y en vacío) en 500 cc de tolueno seco, se añaden en el curso



312643

5. de 1 3/4 horas 96 cc (157 g, 132 moles) de cloruro de tionilo. Después de agitación y reflujo durante 2 horas más, se destilan los componentes volátiles en vacío de agua y a temperatura de vapor. El aceite residual, de color pardo, se disuelve en 250 cc de benceno seco y se vuelven a destilar los componentes volátiles. Se repite una vez más el tratamiento con benceno y se obtiene un sólido residual de color canela, que contiene vestigios de aceite. Este cloruro bruto de 3,4-
10. -dioxibenzocilo se disuelven en 400 cc de cloruro de metileno y se guarda la solución en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente hasta el uso.

15. A 49,5 g (0,31 moles) de clorhidrato de 4--hidroxibenzilamina, disueltos en 250 cc de agua, se añaden 500 cc de cloruro de metileno. A la mezcla energícamente agitada a 4<sup>o</sup> cubierta con nitrógeno y ajustada a pH de 7,5 a 8,0 con unos 90 cc de hidróxido sódico al 15%, se añade la solución anterior de cloruro de 3,4--dioxibenzocilo, en un período de 4 horas. Simultáneamente se procede a la adición de hidróxido sódico al 15%, según las necesidades, para mantener el pH de 7,5 a 8,0. Durante la reacción se forman cristales. La mezcla viscosa resultante se agita durante 1 hora más a 4<sup>o</sup> y luego se añade ácido clorhídrico 3-n hasta pH de 5 a 6.
- 20.

-6 MAY



312643

Se separan por filtración los cristales de color canela, se lavan con agua y se secan en vacío a 60°, con lo que se obtienen 98 g de 3,4-dictoxi-N-(4-hidroxibencil)benzamida de punto de fusión 182-185°. Después de recristalización en acetona/éter, el punto de fusión es de 183-185°.

5.

A una suspensión agitada de 60 g (0,19 moles) de 3,4-dictoxi-N-(4-hidroxibencil)benzamida en 1500 cc de clorobenceno se añaden 45 cc de una solución al 25% (en peso) de metóxido sódico en metanol (equivalente a 0,20 moles de metóxido sódico). Se somete la suspensión a

10.

reflujo y agitación durante 2 horas, se destila el metanol despacio hasta que la temperatura del vapor es constante (se recogen alrededor de 135 cc de destilado) y se añade a la suspensión coloreada residual, mientras se agita y se

15.

refluje, en un período de 2 horas, una solución de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo en clorobenceno, preparada a base de 55 g (0,25 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo según el procedimiento del ejemplo

20.

1. Terminada la adición, se somete la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 20 horas, se la enfría y se la filtra. Al filtrado se añaden 300 cc de agua y se ajusta al pH a 12 con hidróxido sódico al 15%. Se separa la capa clorobencénica inferior, se la lava con 4 porciones de 300 cc de agua, se la seca sobre sulfato sódico anhidro,



312643

5. se la filtra y se concentra en vacío de agua y a temperatura de vapor. El residuo, constituido por materia sólida blanca y aceite de color pardo, se cristaliza en una mezcla de 175 cc de benceno, 275 cc de éter y 1350 cc de éter de petróleo (de 30-60°), con lo que se obtienen 74,2 g de N-4-(2-bencilmetilaminoctoxi)bencil-3,4-dictoxibenzamida blanca, de punto de fusión 102-104°.

10. Una porción alícuota, tratada con ácido oxálico en acetona, da hemihidrato de oxalato de N-4-(2-bencilmetilaminoctoxi)bencil-3,4-dictoxibenzamida, de punto de fusión 137-139° (en acetonitrilo/éter al 95%).

10. Modalidad B. 11 g (0,052 moles) de ácido 3,4-dictoxibenzoico se convierten en el cloruro de ácido y se tratan con 15,7 g (0,05 moles) de complejo de carbonato de 4-(2-bencilmetilaminoctoxi)bencilamina (véase el ejemplo 1), para obtener 17,6 g de N-4-(2-bencilmetilaminoctoxi)bencil-3,4-dictoxibenzamida, de punto de fusión 102-104° (en benceno/éter/éter de petróleo).

15. A 88 g (0,19 moles) de N-4-(2-bencilmetilaminoctoxi)bencil-3,4-dictoxibenzamida, disueltos en 200 cc de etanol, se añaden alrededor de 50 cc de cloruro de hidrógeno al 20% en etanol, hasta pH 2. Se seca inmediatamente la solución en vacío de agua y a temperatura de vapor, se disuelve el residuo semisólido en 150 cc de etanol y se destilan los componentes volátiles. El residuo se disuelve en 600 cc de etanol

20.



312643

- y se hidrogenan a 25<sup>o</sup> y 100 p.s.i sobre la teoría, utilizando 20 g de carbón paladiado al 10%. Se separa el catalizador por filtración y se le lava con agua para disolver y arrastrar los cristales que se habían depositado. Se combinan el filtrado y las lavazas y se destilan los componentes volátiles.
5. El residuo, obtenido al principio en forma de aceite, cristaliza con el reposo. Se lo recrystaliza en una mezcla de acetonitrilo /éter y de agua/etanol/éter, con lo que se obtienen 64 g de cristales blancos de clorhidrato de N-4-(2-metilaminooctoxi)benzil-3,4-dictoxibenzamida, de punto de fusión 171-173<sup>o</sup>, con derretimiento a 120<sup>o</sup>.
- 10.

- Una cantidad alícuota del compuesto anterior, al ser disuelta en agua y alcalinizada con hidróxido amónico, da un precipitado cristalino. Se separa éste por filtración,
15. se le lava con agua, se le seca al aire y se le recrystaliza en etanol/agua, lo que proporciona N-4-(2-metilaminooctoxi)benzil-3,4-dictoxibenzamida, de punto de fusión 119-121<sup>o</sup>.

EJEMPLO 5.

- 15,8 g (0,05 moles) de 3,4-dictoxi-N-(4-hidroxiben-
20. cil)-benzamida en 500 cc de clorobenceno y 11,7 cc de una solución al 25% (en peso) de metóxido sódico en metanol (equivalente a 0,051 moles de metóxido sódico) se hacen reaccionar, según el procedimiento del ejemplo 4, con 11,7 g (0,05 moles) de p-toluenosulfonato de 2-cloroctilo, para obtener
25. 11,7 g de N-4-(2-cloroctoxi)benzil-3,4-dictoxibenzamida,



312643

de punto de fusión 126-128° (en acetona/éter).

- A 3,8 g (0,01 mol) de N-4-(2-clorooctoxi)-bencil-7-  
-3,4-dictoxibenzamida disueltos en 20 cc de metanol, se  
añaden 150 miligramos (0,001 mol) de yoduro sódico y 13,5  
5. cc de metilamina al 12% en metanol. Se calienta la  
solución a 100° durante 8 horas, se destilan los compo-  
nentes volátiles y se cristaliza en acetato de etilo en  
aceite de color pardo anaranjado, para obtener 2,0 g de  
N-4-(2-clorooctoxi)-bencil-7-3,4-dictoxibenzamida no alte-  
10. rada. Se extrae el filtrado de acetato de etilo, de color  
amarillo, con ácido clorhídrico 1-n, se ajusta el extracto  
acuoso a pH 10 con hidróxido amónico y los cristales que se  
forman se separan por filtración y se secan al aire, lo que  
da 1,4 g de N-4-(2-metilaminooctoxi)-bencil-7-3,4-dictoxi-  
15. benzamida, de punto de fusión 117-120°. Un punto de fusión  
mixto con la N-4-(2-metilaminooctoxi)-bencil-7-3,4-dictoxi-  
benzamida obtenida pasando por el intermediario bencilico  
(Modalidad A del ejemplo 4) no da ninguna depresión.

EJEMPLO 6.

20. Se guarda a 25° durante la noche una solución de  
2,2 g (0,005 moles) de éster etílico de ácido 2-4-(3,4-  
dictoxibenzamidometil)-7fenoxi-7etilmetilcarbámico en 20  
cc de ácido bromhídrico al 32% en ácido acético y luego se  
la alcaliniza con hidróxido sódico al 10% y se la extrae con  
25. acetato de etilo. El extracto, muy coloreado se lava con agua



= 30 =

312643

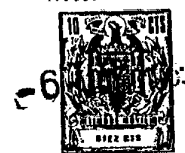
5. y luego se extrae con ácido bromhídrico 3-n. El extracto ácido acuoso, de color amarillo pálido, se ajusta a pH 10 con hidróxido amónico concentrado y luego se separa por filtración el precipitado cristalino que se ha formado, se le lava con agua y se le seca al aire, lo que da 0,5 g de N- $\left[ \begin{array}{c} 4 \\ | \\ 2 \end{array} \right]$ -(2-metilaminoctoxi)-bencil $\left[ \begin{array}{c} 7 \\ | \\ 3,4 \end{array} \right]$ -3,4-dietoxibenzamida, de punto de fusión 118-120°.

10. El éster etílico de ácido 2- $\left[ \begin{array}{c} 4 \\ | \\ 3,4 \end{array} \right]$ -(3,4-dietoxibenzamidometil)-fenoxi $\left[ \begin{array}{c} 7 \\ | \\ \text{ctilmetilcarbámico} \end{array} \right]$  se prepara de la manera siguiente:

15. Se somete a reflujo durante 18 horas una mezcla de 4,6 g (0,01 mol) de N- $\left[ \begin{array}{c} 4 \\ | \\ 2 \end{array} \right]$ -(2-bencilmetilaminoctoxi)-bencil $\left[ \begin{array}{c} 7 \\ | \\ 3,4 \end{array} \right]$ -3,4-dietoxibenzamida y 1,1 cc (0,011 moles) de cloroformiato de etilo (rección destilado) en 20 cc de benceno seco. La solución resultante se lava primeramente con ácido clorhídrico 1-n, frío, y luego con agua y se destilan en vacío los componentes volátiles. Cristalizando el residuo en benceno/éter/éter de petróleo, se obtienen 3,9 g de éster etílico de ácido 2- $\left[ \begin{array}{c} 4 \\ | \\ 3,4 \end{array} \right]$ -(3,4-dietoxibenzamidometil)-fenoxi $\left[ \begin{array}{c} 7 \\ | \\ \text{ctilmetilcarbámico} \end{array} \right]$ , de punto de fusión 121-122°.

EJEMPLO 7.

25. A una solución de 0,4 g (1 milimol) de 3,4-dietoxi-N- $\left\{ \begin{array}{c} 4 \\ | \\ 2 \end{array} \right\}$ -(N-metilacetamido)ctoxi $\left[ \begin{array}{c} 7 \\ | \\ \text{bencil} \end{array} \right]$ -benzamida en 5 cc de etanol, se añade 1 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se somete la solución a reflujo durante 24 horas, se destilan en



# 312643

vacío los componentes volátiles y se reparte el residuo entre carbonato sódico diluido y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua y luego se extrae con ácido clorhídrico 3-n. La capa acidoacuosa se alcaliniza y se obtienen así 0,16 g de N-[4-(2-metilaminoctoxi)-bencil]-3,4-dioxi-benzamida, de punto de fusión 117-119°.

5.

La 3,4-dioxi-N-[4-(2-(N-metilacetamido)-ctoxi)-bencil]-benzamida se prepara como sigue:

10.

5,9 g (0,019 moles) de 3,4-dioxi-N-(4-hidroxibencil)-benzamida en 150 cc de clorobenceno y 4,5 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a 0,019 moles de metóxido sódico) se tratan, según el procedimiento del Ejemplo 2, con 2,7 g (0,02 moles) de N-(2-cloroetil)-N-metilacetamida, para obtener 5,0 g de 3,4-dioxi-N-[4-(2-(N-metilacetamido)-ctoxi)-bencil]-benzamida, de punto de fusión 143-145°.

15.

## EJEMPLO 8.

20.

24,4 g (0,2 moles) de 4-hidroxibenzaldéhidido en 200 cc de clorobenceno y 48 cc de una solución al 25% (en peso) de metóxido sódico en metanol (equivalente a 0,21 moles de metóxido sódico) se hacen reaccionar con 47 g (0,2 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-benciletilaminoctilo según el procedimiento del ejemplo 2, para obtener 33,3 g de 4-(2-(benciletilamino)-ctoxi)-benzaldéhidido, aceite



= 32 =

312643

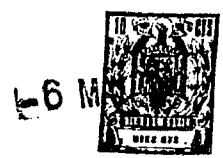
de color anaranjado, de punto de ebullición<sub>0,1</sub> 163-167°C,  
n<sub>D</sub><sup>21</sup> 1,5721.

- A 14,2 g (0,05 moles) de 4-(2-(benciletilamino)-octoxi)-benzaldehído, disueltos en 100 cc de etanol, se añaden 35 cc de amoniaco al 13% (alrededor de 0,25 moles) en etanol. La solución, de color amarillo, se guarda a 4°C durante la noche y luego se hidrogena a 100g y 400 p.s.i. empleando una cucharadita de té de níquel Raney. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se destilan los componentes volátiles en vacío de agua y a temperatura de vapor. Se disuelve el aceite residual en 150 cc de éter anhidro y a 4°C se le satura con anhídrido carbónico. Se separa por filtración el precipitado amorfo y blanco que se ha formado, se le lava con éter de petróleo (de 30-60°C), se le disuelve en 150 cc de acetoniitrilo y se le usa a continuación. Según el procedimiento del ejemplo, 11 g (0,052 moles) de ácido 3,4-ditoxibenzoico, se convierten en el cloruro de ácido y se tratan con la solución anterior de complejo de carbonato de 4-(2-(benciletilamino)octoxi)-bencilamina en acetoniitrilo, para obtener 18 g de N-(4-(benciletilamino)octoxi)-bencil-3,4-ditoxibenzamida, de punto de fusión 96-98°C (en acetato de etilo/éter/éter de petróleo).



312643

14 g (0,029 moles) de N- $\gamma$ -(2-benciletilaminoctoxi)-  
bencil-3,4-dictoxibenzamida se convierten en la sal de  
adición clorhidrato con cloruro de hidrógeno etanólico y  
se reducen en etanol con 3 g de carbón paladiado al 10%, se-  
gún el procedimiento del ejemplo 1, para obtener 11,6 g de  
5. clorhidrato de N- $\gamma$ -(2-ctilaminoctoxi)-bencil-3,4-dictoxi-  
benzamida, de punto de fusión 162-163°.



312643

EJEMPLO 9.

A 12,8 g (0,2 moles) de hidróxido potásico (de 86,5% de pureza), disueltos en 400 cc de etanol, se añaden 30,4 g (0,2 moles) de isovainillina. A la solución resultante, sometida a agitación y reflujo, se añaden 32,0 g (0,2 moles) de bromuro de n-propilo en el curso de 2 horas. Terminada la adición, se somete la mezcla a reflujo y agitación durante 14 horas, se destilan los componentes volátiles y se distribuye el residuo entre éter y agua. Se separa el extracto etéreo, se le lava con hidróxido potásico al 5% y luego con agua, se le seca sobre sulfato sódico anhidro y se le filtra. El filtrado se concentra hasta volumen reducido y se guarda a 4° durante la noche. Los cristales que se forman, después de separados por filtración y secados al aire, dan 31 g de 4-metoxi-3-propoxibenzaldehído, de punto de fusión 50-52°.

A una suspensión, enérgicamente agitada, de 23,2 g (0,12 moles) de 4-metoxi-3-propoxibenzaldehído en 350 cc de agua mantenida a 90°, se añade en el curso de 1.1/2 horas una solución de 34 g de permanganato potásico en 550 cc de agua. Terminada la adición, se somete la mezcla a agitación y reflujo durante 1.1/4 horas, se la enfria y se la añade hidróxido potásico al 15% hasta pH 10. Se separan por filtración los sólidos de color pardo oscuro y se añade al filtrado ácido clorhídrico concentrado, hasta pH 2. El precipitado cristalino



-35=  
312643

que se forma se separa por filtración y se recristaliza en metanol/agua, lo que da 21,5 g de ácido 4-metoxi-3-propoxibenzoico, de punto de fusión 154-156°.

- 19,5 g (0,093 moles) de ácido 4-metoxi-3-propoxibenzoico se tratan con cloruro de tionilo, para formar el cloruro de ácido, según el procedimiento del Ejemplo 2. Este cloruro de ácido se hace reaccionar con 13,7 g (0,086 moles) de clorhidrato de 4-hidroxibencilamina, para obtener 19,8 g de N-(4-hidroxibencil)-4-metoxi-3-propoxibenzamida, de punto de fusión 170-172° (en etanol/agua).
- 22 g (0,07 moles) de N-(4-hidroxibencil)-4-metoxi-3-propoxibenzamida en 500 cc de clorobenceno y 17,2 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a 0,075 moles de metóxido sódico), cuando se tratan con una solución en 250 cc de clorobenceno de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo, derivado de 22,2 g (0,096 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-bencilmetilaminoctilo según el procedimiento del Ejemplo 2, dan 17,5 g de N-[4-(2-bencilmetilaminoctoxi)bencil]-4-metoxi-3-propoxibenzamida, de punto de fusión 124-125° (en acetona/éter).
- 12,5 g (0,027 moles) de N-[4-(2-bencilmetilaminoctoxi)bencil]-4-metoxi-3-propoxibenzamida se convierten en la sal clorhidrato con cloruro de hidrógeno etanólico y se reducen en etanol con 3 g de carbón paladiado al 10%, según el procedimiento del Ejemplo 2, para obtener 10 g de clorhidrato de N-[4-(2-metil-

-6 MAY



= 36 =

312643

minoctoxi)bencil-4-nctoxi-3-propoxibenzamida, de punto de fusión 158-160° (en acetonitrilo).

EJEMPLO 10.

5.

20 g (0,084 moles) de ácido 3,4-di-n-propoxibenzoico se convierten en el cloruro de ácido con cloruro de tionilo, según el procedimiento del Ejemplo 1, y se tratan con 25 g (0,08 moles) de complejo de carbonato de 4-(2'-bencilmetilamino-  
10. etoxi)-bencilamina, según el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener 24 g de N-4-(2-bencilmetilaminooctoxi)bencil-3,4-dipropoxibenzamida, de punto de fusión 85-88° (en benceno/éter de petróleo).

15,2 g (0,031 moles de N-4-(2-bencilmetilaminooctoxi)-  
15. bencil-3,4-dipropoxibenzamida, en forma de sal clorhídrica, se reduce con hidrógeno utilizando catalizador de carbón paladiado, según el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener 11,2 g de clorhidrato de N-4-(2-metilaminooctoxi)bencil-3,4-dipropoxibenzamida, de punto de fusión 189-190° (en etanol/acetona).

20.

EJEMPLO 11.

31,5 g (0,1 mol) de 3,4-dioctoxi-N-(4-hidroxibencil)-benzenida en 800 cc de clorobenceno y 24 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a  
25. 0,105 moles de metóxido sódico) se tratan con 28,5 g (0,125



= 37 =

312643

- moles) de N-(2-cloroetil)-N-butilbencilamina, según el procedimiento del Ejemplo 4, para obtener 19,6 g de N-4-(2-bencilbutilaminoetoxi)bencil7-3,4-dictoxibenzamida, de punto de fusión 60-62° (en éter/éter de petróleo).
5. 16,1 g (0,032 moles) de N-4-(2-bencilbutilaminoetoxi)-bencil7-3,4-dictoxibenzamida, en forma de su sal clorhidrato, se reducen con hidrógeno utilizando catalizador de carbón paladiado, según el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener 12,1 g de clorhidrato de N-4-(2-butilaminoetoxi)bencil7-3,4-dictoxibenzamida, de punto de fusión 197-198° (en acetnitrilo/acetato de etilo).

E J E M P L O 12.

15. 15 g (0,05 moles) de 4-etoxi-N-(4-hidroxibencil)-3-metoxibenzamida en 350 cc de clorobenceno y 14,4 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a 0,053 moles de metóxido sódico) se tratan con una solución en 250 cc de clorobenceno de N-bencil-2-cloro-N-
20. -metilpropilamina, derivada de 15,9 g (0,068 moles) de clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-metilpropilamina, según el procedimiento del Ejemplo 2, para obtener 11,3 g de un aceite. Este último, en forma de la sal clorhidrato, se reduce con hidrógeno según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1,
25. empleando carbón paladiado. Se alcaliniza el producto de



= 38 =

312643

- la hidrogenación y se le extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra, y el filtrado se lleva hasta sequedad. El aceite residual se disuelve en éter y se añade a una solución de 12 g de ácido
5. oxálico (anhidro) en 400 cc de éter. Se separa por filtración el precipitado que se ha formado, se lo lava con éter y se le cristaliza en metanol/acetonitrilo/éter, lo que da hemihidrato de oxalato de N- $\overline{4}$ -(2-metilamino-1(y 2)-metiletoxi) bencil $\overline{7}$ -4-etoxi-3-metoxibenzamida, de punto de fusión
  10. 116-118°, con derretimiento a 112°.

E J E M P L O 13.

- 18,5 g (0,059 moles) de N-(4-hidroxibencil)-4-metoxi-
15. -3-propoxibenzamida en 300 cc de clorobenceno y 14,2 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a 0,062 moles de metóxido sódico) se tratan con una solución en 400 cc de clorobenceno de N-bencil-2-cloro-N-
  25. -metil-propilamina, derivada de 18,3 g (0,078 moles) de clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-metil-propilamina, según el procedimiento del Ejemplo 4, para obtener 20 g de N- $\left\{ \begin{array}{l} 4-\overline{2}-(\text{ben-} \\ \text{cilmetilamino})-1(\text{y } 2)-\text{metiletoxi} \end{array} \right\} \overline{7} \text{bencil } \left\{ \begin{array}{l} -4-\text{metoxi-3-propoxiben-} \\ \text{zamida, de punto de fusión } 63-65^\circ \text{ (en éter/éter de petróleo).} \end{array} \right.$

- 18 g (0,038 moles) de N- $\left\{ \begin{array}{l} 4-\overline{2}-(\text{bencilmetilamino})-1(\text{y } 2)- \\ -\text{metiletoxi} \end{array} \right\} \overline{7} \text{bencil } \left\{ \begin{array}{l} -4-\text{metoxi-3-propoxibenzamida, en forma de} \end{array} \right.$
- 25.



312643

la sal clorhidrato, se reducen con hidrógeno y carbón paladiado según el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener 13 g de clorhidrato de N-4-(2-metilamino-1(y 2)-metiletoxi)-bencil-7-4-metoxi-3-propoxibenzamida, de punto de fusión 155-157°

5. (en etanol/éter).

E J E M P L O 14.

59 g (0,19 moles) de 3,4-dietoxi-N-(4-hidroxibencil)-  
10. -benzamida en 1,5 litros de clorobenceno y 45 cc de una solución al 25% de metóxido sódico (en peso) en metanol (equivalente a 0,198 moles de metóxido sódico) se tratan con una solución de N-bencil-2-cloro-N-metilpropilamina en 1,3 litros de clorobenceno, derivada de 58,6 g (0,25 moles) de clorhidrato  
15. de N-bencil-2-cloro-N-metilpropilamina, según el procedimiento del Ejemplo 4, para obtener 79,4 g de N- { 4-2-(bencilmetilamino)-1(y 2)-metiletoxi } bencil } -3,4-dietoxibenzamida, de punto de fusión 52-54° (en éter/éter de petróleo).

56,3 g (0,118 moles) de N- { 4-2-(bencilamina)-1(y 2)-  
20. -metiletoxi } bencil } -3,4-dietoxibenzamida, en forma de la sal clorhidrato, se reducen con hidrógeno y carbón paladiado según el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener 41,5 g de clorhidrato de N-4-(2-metilamino-1(y 2)-metiletoxi)bencil-7-3,4-dietoxibenzamida, de punto de fusión 156-158° (en aceto-  
25. na/éter).



= 40 =

312643

La base libre, cristaliza, del clorhidrato de N-4-(2-metilamino-1(y 2)-metiletoxi)benzil7-3,4-dietoxibenzanida se obtiene disolviendo la sal clorhidrato anterior en agua y añadiendo hidróxido amónico hasta pH 10. Se separan por filtración los cristales formados y se los seca al aire, con lo que se obtiene N-4-(2-metilamino-1(y 2)-metiletoxi)benzil7-3,4-dietoxibenzanida, de punto de fusión 104-106° (en acetona/éter).

2 g de clorhidrato de N-4-(2-metilamino-1(y 2)-metileto-  
10. xi)benzil7-3,4-dietoxibenzanida se recrystalizan en 5 cc de isopropanol y los cristales así obtenidos se recrystalizan dos veces más en isopropanol, con lo que se obtienen 0,5 g de clorhidrato de N-4-(2-metilamino-2-metiletoxi)benzil7-3,4-dietoxibenzanida, de punto de fusión 165-167°. La base  
15. libre cristalina, obtenida tal como se ha expuesto antes, funde a 120-122° (en acetato de etilo/éter de petróleo).

E J E M P L O 15.

20. 65,5 g (0,55 moles) de 4-hidroxibenzaldehido en 600 cc de clorobenceno y 131 cc de una solución al 25% (en peso) de metóxido sódico en metanol (equivalente a 0,58 moles de metóxido sódico) se hacen reaccionar con una solución de N-bencil-2-cloro-N-metil-propilamina en 1,5 litros de cloroben-  
25. ceno, derivada de 160 g (0,68 moles) de clorhidrato de N-ben-



965

= 41 =

312643

- cil-2-cloro-N-metilpropilamina, según el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener 115,5 g de 4- $\beta$ -(bencilmetilamino)-1(y 2)-metiletoxi $\gamma$ -benzaldehído, aceite incoloro, de punto de ebullición 66°/0,1,  $n_D^{26}$  1,5731. A este último, disuelto en
5. 600 cc de etanol, se añaden 270 cc de anoniaco al 13% (alrededor de 1.95 moles) en etanol. Se guarda la solución a 4° durante la noche y luego se la hidrogena a 60° y 1000 p.s.i. utilizando cuatro cucharaditas de tó de níquel Raney. Se separa el catalizador por filtración y se destilan los componentes volátiles en vacío de agua y a temperatura de vapor. El aceite residual, de color rojo, se disuelve en 300 cc de éter anhidro y, a 4°, se trata con anhídrido carbónico hasta que no se produce más precipitación. Se separa por filtración el precipitado amorfo, de color blanco, se le lava con éter,
15. se le disuelve en etanol y se le añade cloruro de hidrógeno alcohólico hasta pH 2. Se seca la solución y se cristaliza el residuo en etanol/acetato de etilo, con lo que se obtienen 60 g de diclorhidrato de 4- $\beta$ -(bencilmetilamino)-1-metiletoxi $\gamma$ -bencilamina, de punto de fusión 235-236°.
20. A 10,7 g (0,03 moles) de diclorhidrato de 4- $\beta$ -(bencilmetilamino)-1-metiletoxi $\gamma$ -bencilamina disueltos en 50 cc de agua, se añade hidróxido sódico al 15% hasta pH 12. El aceite que se forma se extrae con éter, se lava con agua el extracto étereo, se le seca sobre sulfato sódico anhidro y se destilan
25. los componentes volátiles. El aceite residual se trata según



= 42=

312643

el procedimiento del Ejemplo 1 con cloruro de 3,4-dietoxiben-  
 zoilo, derivado de 7,4 g de ácido 3,4-dietoxibenzoico en 150 cc  
 de acetonitrilo, para obtener 12 g de N- { 4- $\overline{2}$ -(bencilmetilami-  
 no-1-metiletoxi) $\overline{7}$ bencil } -3,4-dietoxibenzamida, de punto de fu-  
 5. sión 89-90° (en éter/éter de petróleo). La hidrogenación  
 de este último producto, en forma de la sal clorhidrato, uti-  
 lizando catalizador de carbón paladiado, da clorhidrato de  
 N- $\overline{7}$ -(2-metilamino-1-metiletoxi)bencil $\overline{7}$ -3,4-dietoxibenzamida  
 de punto de fusión 178-180° (en etanol/éter). La base libre  
 10. cristaliza obtenida tal como se ha descrito antes funde a  
 56-58° (en acetato de etilo/éter/éter de petróleo).

EJEMPLO 16.

15. A una solución de 29 g (0,5 moles) de óxido de propilo  
 en 50 cc de agua se añaden 67,5 g (0,5 moles) de N-bencil-N-  
 -etilamina. La mezcla turbia resultante se agita enérgicamente  
 a 50°, durante 1/2 hora, y luego a 25°, durante 20 horas.  
 Se forman dos capas. La mezcla se destila fraccionadamente y  
 20. se obtienen 89,3 g de 1-bencil-etilaminopropan-2-ol, de punto  
 de ebullición 75-82°C/1,5,  $n_D^{26}$  1,5085, en forma de aceite  
 incoloro.

65,4 g (0,34 moles) de 1-bencil-etilaminopropan-2-ol  
 en 300 cc de cloroformo, previamente saturados con cloruro de  
 25. hidrógeno, se tratan con 32 cc (52,5 g, 0,45 moles) de cloru-



= 43 =

312643

ro de tionilo, a 4º, durante 1 hora. Después de agitar a 4º por 3 horas más, se destilan los componentes volátiles en vacío de agua y a temperatura de vapor. El aceite residual, se cristaliza en acetato de etilo/éter, con lo que se obtiene

- 5. 54 g de clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-etil-propilamina, de punto de fusión 105-106º.

31,5 g (0,1 mol) de 3,4-dietoxi-N-(4-hidroxibencil)-benzamida en 600 cc de clorobenceno y 24 cc de una solución al 25% (en peso) de metóxido sódico en metanol (equivalente a

- 10. 0,105 moles de metóxido sódico) se hacen reaccionar con N-bencil-2-cloro-N-etilpropilamina, obtenida de 24,8 g (0,1 mol) del correspondiente clorhidrato por el procedimiento del Ejemplo 4, para obtener 33 g de N- { 4-2-(benciletilamino)-1(y 2)-metiletoxi/bencil } -3,4-dietoxibenzamida, de punto de fusión 57-58º (en éter/éter de petróleo).

15 g (0,03 moles) de N- { 4-2-(benciletilamino)-1(y 2)-metiletoxi/bencil } -3,4-dietoxibenzamida, en forma de su clorhidrato, se reducen con hidrógeno y carbón paladiado según

- 20. el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener 10 g de clorhidrato de N- { 4-2-(etilamino)-1(y 2)-metiletoxi/bencil } -3,4-dietoxibenzamida, que existe en dos formas cristalinas, de punto de fusión 110-113º y 145-147º (en acetona/éter o acetonitrilo/éter).



312643

EJEMPLO 17.

		<u>Por pastilla</u>
5.	a) <u>Formulación para pastillas</u>	
	Clorhidrato de N-(4-(2-metilaminoetoxi)-bencil)-3,4-dietoxibenzamida	100 mg
	Lactosa	202 mg
	Almidón de maíz	80 mg
	Amijel B011	20 mg
	Estearato cálcico	<u>8 mg</u>
10.	Peso total	410 mg
b) <u>Formulación para supositorios</u>		<u>Por supositorios de 1,45 g.</u>
15.	Clorhidrato de N-(4-(2-metilaminoetoxi)-bencil)-3,4-dietoxibenzamida	210 mg
	Benzocaina	30 mg
	Tween 80	96 mg
	Cera blanca de abejas	39 mg
	Monoestearato de propilenglicol	1075 mg
c) <u>Formulación parentérica</u>		<u>Por cc.</u>
20.	Clorhidrato de N-(4-(2-metilaminoetoxi)-bencil)-3,4-dietoxibenzamida	25 mg
	Agua para inyección c.s. hasta	1 cc



= 45 =

312643

<u>d) Formulación para cápsulas</u>		<u>Por cápsula</u>
	Clorhidrato de N-(4-(2-metilaminoctoxi)- bencil)-3,4-dictoxibenzamida	100 mg
	Lactosa	200 mg
5.	Almidón de maiz	50 mg
	Talco	<u>10 mg</u>
	Peso total neto	360 mg

= . =



312643

N O T A

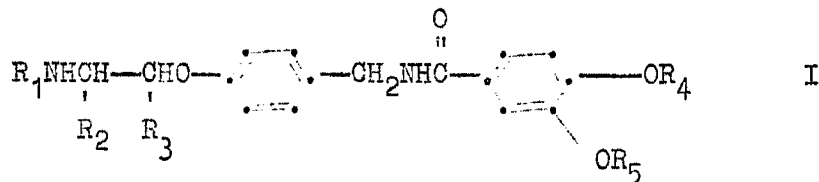
Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patentes estadounidense núm.

365.838, depositada el 7 de Mayo de 1.964 y núm. 389.516, de-

5. positada el 10 de Agosto de 1.964, existiendo en ambas unidad de invención.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas benzamidas substituidas, de la fórmula general

10.



15.

donde R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son alquilo inferior y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que uno, por lo menos, de los símbolos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> debe ser hidrógeno,

y de sus sales de adición ácidas, que se caracteriza por conver-

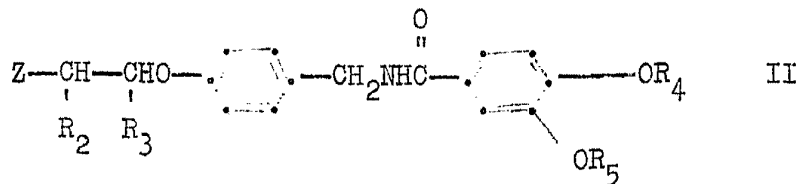
20.

tirse el grupo Z de un compuesto de la fórmula general



= 47 =

312643



5.

donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto antes y  $Z$  representa halógeno o un grupo amino protegido, de las fórmulas

10.

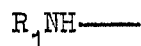


15.

en las que  $R_1$  tiene el significado expuesto antes y  $R_6$  es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o carboxialquilo inferior,

en el grupo

20.



donde  $R_1$  tiene el significado expuesto antes, y, si se desea, por convertirse en una sal de adición de ácido el producto obtenido.

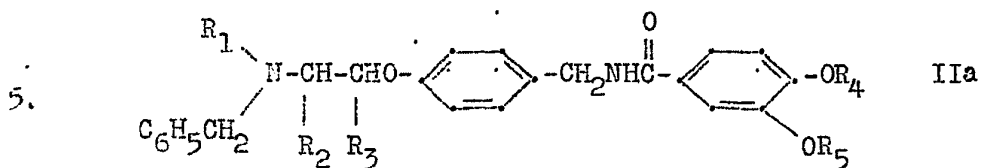
25.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación



312643

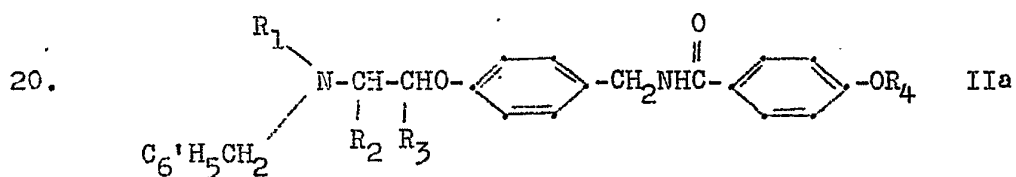
1, caracterizado por hidrogenarse catalíticamente un compuesto de la fórmula general



10. donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

para formar un compuesto de la fórmula general I, expuesta en la reivindicación 1.

15. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

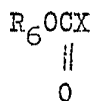


25. donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula general



312643



XII

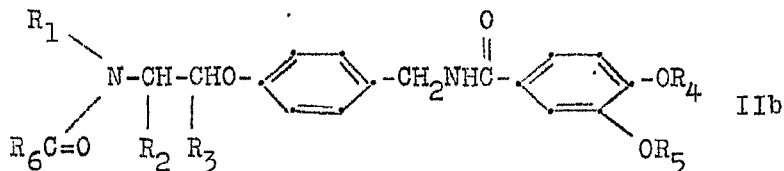
donde  $R_6$  es alquilo inferior, y

5. X es un atomo de halógeno,

y por hidrolizarse el producto obtenido de la reaccion, a fin de formar un compuesto de la fórmula general I, expuesta en la reivindicacion 1.

10. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse un compuesto de la fórmula general

15.



20.

donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  y  $R_6$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

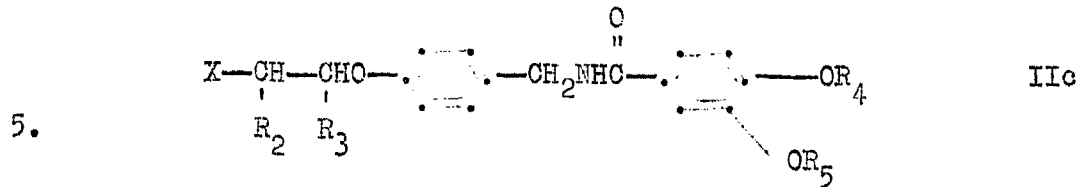
para formar un compuesto de la fórmula general I, expuesta en la reivindicación 1.

25.

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



312643



donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1 y X es un átomo de halógeno,

10. con una amina de la fórmula general



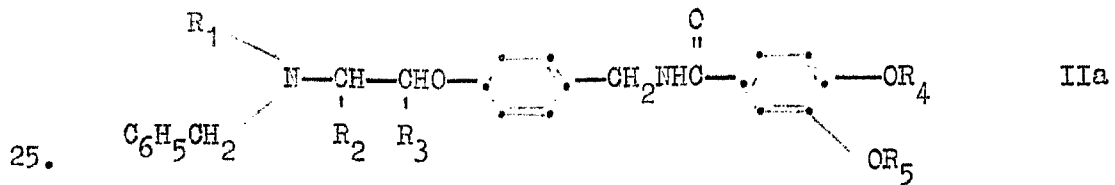
donde  $R_1$  tiene el significado expuesto en la reivindicación 1,

15.

para formar un compuesto de la fórmula general I, expuesta en la reivindicación 1.

6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse un compuesto de partida de la fórmula general

20.



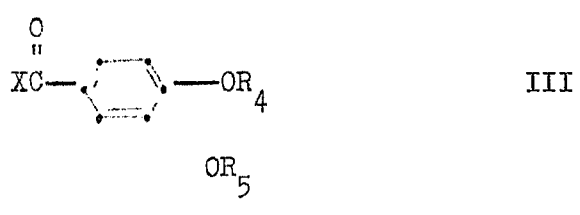


# 312643

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

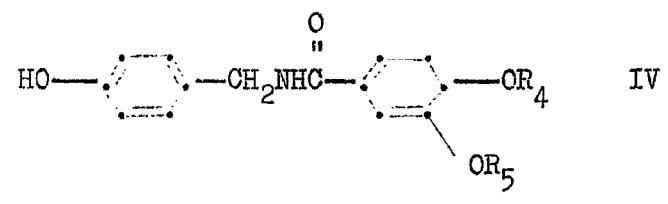
compuesto de partida que se ha preparado haciendo reaccionar 4-hidroxibencilamina con un compuesto de la fórmula

5.



10.

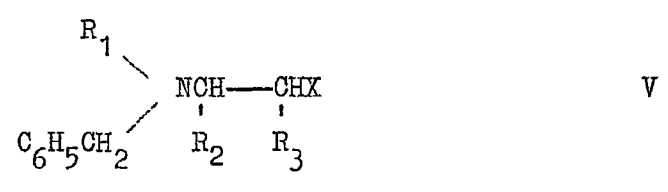
para formar un compuesto de la fórmula



15.

y haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula

20.



teniendo, en los compuesto anteriores, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> el significado expuesto en la reivindicación 1, mien-

25.

tras que X es un átomo de halógeno.

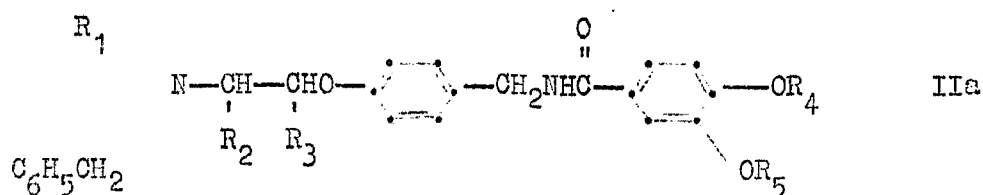


= 52 =

312643

7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse un compuesto de partida de la fórmula general

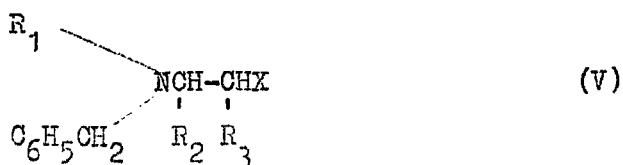
5.



10.

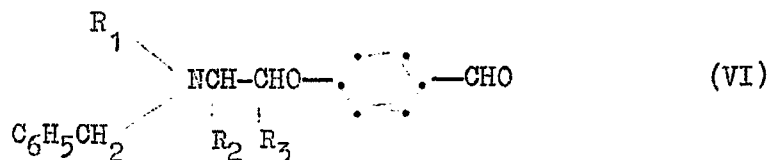
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, compuesto de partida que se ha preparado haciendo reaccionar p-hidroxibenzaldehído con un compuesto de la fórmula

15.



20.

para formar un compuesto de la fórmula



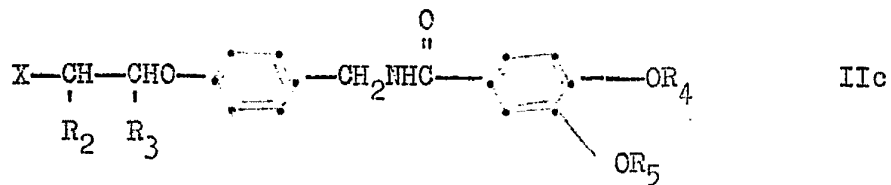
25. haciendo reaccionar dicho compuesto de la fórmula VI con amoníaco-





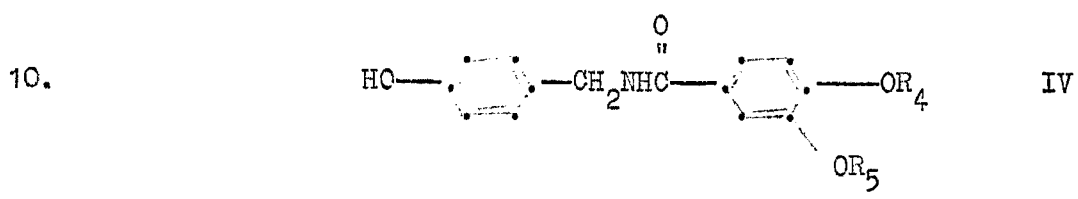
= 54 =

312643



5.

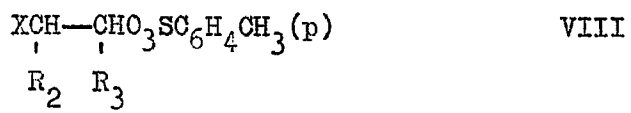
compuesto de partida que se ha preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



10.

con un compuesto de la fórmula

15.



20.

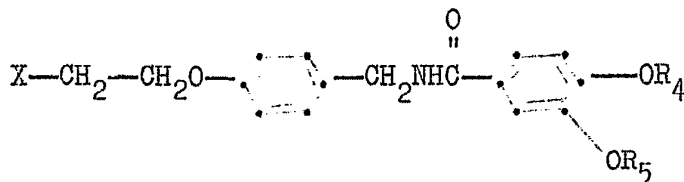
teniendo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, en las fórmulas anteriores el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras que X es un átomo de halógeno.

9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado por usarse un compuesto de partida de la fórmula general



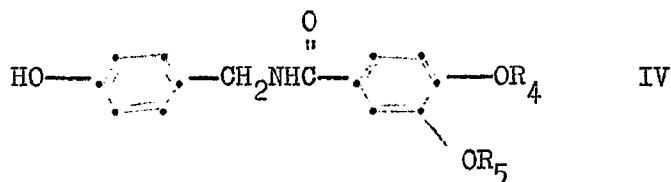
312643

5.



compuesto de partida que se ha preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

10.

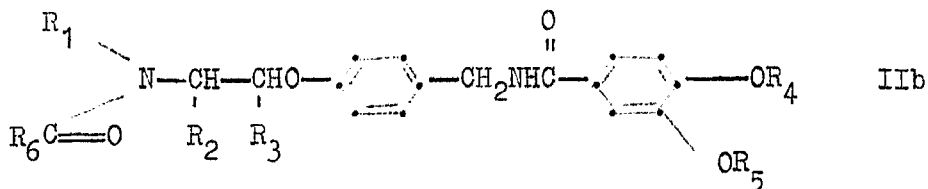


15.

con un dihaluro de etileno, teniendo  $R_4$  y  $R_5$ , en las fórmulas anteriores, el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras que X es un átomo de halógeno.

10. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, caracterizado por usarse un compuesto de partida de la fórmula general

25.

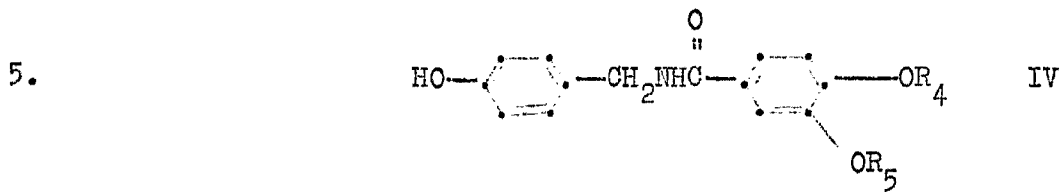




= 56 =

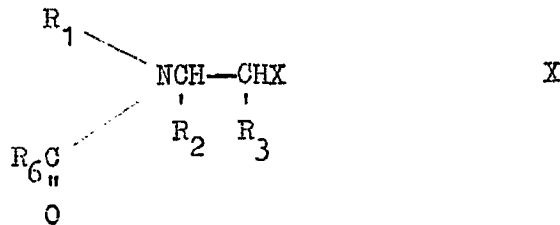
312643

compuesto de partida que se ha preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

10.



15.

20. teniendo  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , en las fórmulas anteriores, el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras que X es un átomo de halógeno.

11. Un procedimiento para la preparación de nuevas benzamidas substituídas.



= 57 =

312643

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 57 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 MAY. 1965

5. F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., A.G.

P. a. JAIME ISERN

D. P.