

340648



340648

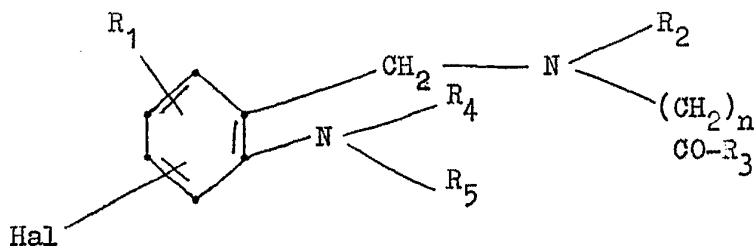
CERTIFICADO DE ADICION

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (Republica Federal Alemana) por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 327.566 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 2-AMINO-HALOGENO-BENCILAMINAS"

Memoria Descriptiva

El invento se refiere a la obtención de nuevas 2-amino-halógeno-bencilaminas de la fórmula general





340648

en la que

10 Hal representa un átomo de cloro o bromo en posición 3, 4, 5, ó 6 y,

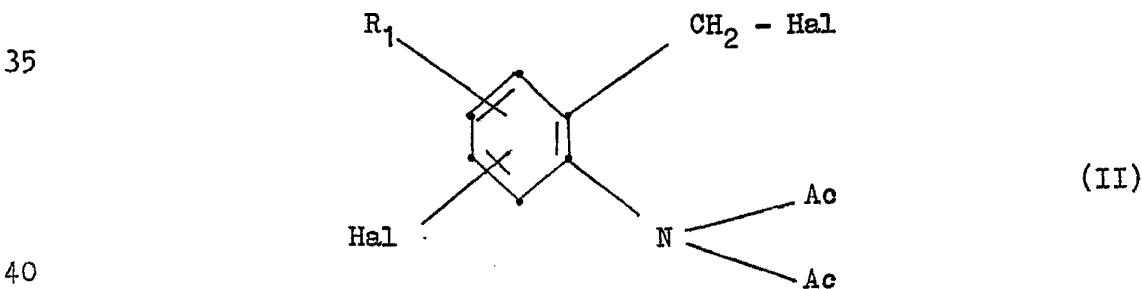
R₁ un átomo de hidrógeno o halógeno, representando

15 R₂ hidrógeno, un grupo alcoholo o alqueno recto o ramificado, un grupo hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoholaminoalcoholo, o cicloalcoholo, un grupo arilo que puede ser sustituido por un átomo de halogeno, un grupo alcoholo, alcoxi, nitro, carboxi, o carbalcoxi, un grupo aralcoholo, un resto aralcoholo, eventualmen-
te sustituido por átomos de halógeno o por grupos alcoholo ó alco-
xi, y restos de piridilo, o piridilalcoholo.

20 R₃ representa un grupo hidroxí o alcoxi, un grupo amino que pue-
de estar sin sustituir o sustituido por grupos alcoholo inferiores
de cadena ramificada o recta, por grupos hidroxialcoholo, alcoxial-
coholo, cicloalcoholo, alqueno, dialcoholaminoalcoholo o arilo, o
25 bien grupos arilo, aralcoholo, o piridilo sustituidos por halóge-
no, todos los cuales pueden ser iguales o distintos o unido al
átomo de nitrogeno un núcleo pirrolidino, piperidino, piperacino,
morfolino o hexametenimino, que pueden estar sustituidos por
grupos alcoholo inferiores.

30 R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidró-
geno o un grupo acilo, y
n significa un número de 1 a 3.

Estos compuestos se obtienen, por ejemplo, mediante la
reacción de un diacilamino-halógeno-bencilhalogenuro de la fórmula

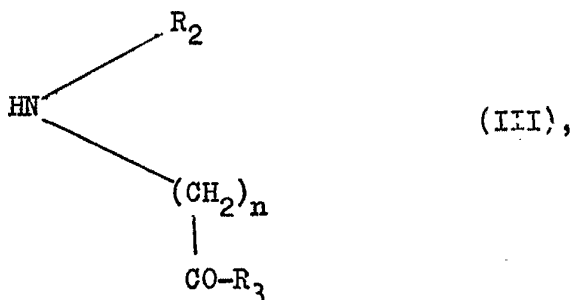


en la que los grupos Hal, que pueden ser iguales o distintos,
representan átomos de bromo o de cloro,
Ac es un grupo acilo y

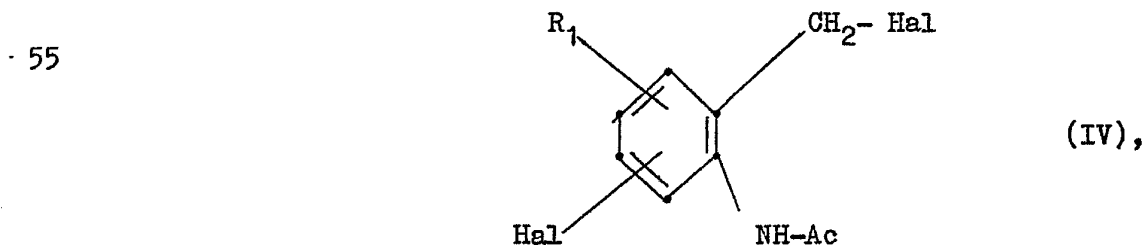
- 3 -
340648



45 R_1 tiene el significado antes indicado,
Con un ácido aminocarboxílico de la fórmula



50 en la que R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado anteriormente
Se ha descubierto ahora que los compuestos de la fórmula
I pueden ser obtenidos también del mismo modo haciendo reaccionar
2-acilamino-halógenobencilhalogenuros de la fórmula



60 en la que los grupos Hal, que pueden ser iguales o distintos, re-
presentan átomos de bromo o cloro,
 R_1 tiene el significado antes indicado y
Ac representa un grupo acilo alifático, aralifático, o aromático
cualquiera con un ácido aminocarboxílico de la fórmula III.

65 La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente
fijador de los ácidos halogenados, como tal puede servir una base
inorgánica u orgánica terciaria, o bien también un exceso de la
amina de la fórmula III empleada. La reacción tiene lugar prefe-
rentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal co-
70 mo tetracloruro de carbono, cloroformo, etanol, acetona y de mane-
ra especialmente rápida, a temperaturas elevadas, preferentemente
a la del punto de ebullición del disolvente empleado. En el caso
de emplearse como agente fijador de los ácidos halogenados un ex-
ceso de la amina de la fórmula III o una base orgánica terciaria;
75 pueden estos servir también al mismo tiempo como disolventes.

- 4 -
340648



80 En el caso de que por el procedimiento descrito se obtenga un compuesto en el que R_3 tenga un significado distinto al de un grupo hidroxilo, puede este ser saponificado de acuerdo con los métodos conocidos, para transformarlo en un compuesto con el grupo hidroxilo libre, por ejemplo, en un ácido carboxílico libre. Por otra parte se puede transformar los compuestos provistos de un grupo hidroxilo libre, así mismo por métodos conocidos en los ésteres o amidas, por ejemplo, en compuestos en los que R_3 significa un grupo alcoxi o un grupo amino libre o sustituido.

85 Un grupo acilo en posición 2 puede eventualmente ser disociado por los métodos conocidos, y la amina primaria así formada puede eventualmente ser sustituida total o parcialmente por otros grupos ácidos, conforme a métodos conocidos.

90 Los ácidos aminocarboxílicos de la fórmula III empleado en el procedimiento como sustancias de partida, son conocidos por la bibliografía o pueden ser obtenidos por los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo, a partir de los correspondientes ácidos W-halógenocarboxílicos o derivados del ácido acrílico, y aminas primarias. Los 2-acilamino-halógeno-bencilhalo-
95 genuros se obtienen a partir de 2-diacilamino-halógeno-bencilhalo-
genuros- producidos conforme a los procedimientos conocidos por la bibliografía - mediante reacción con hidrácidos acuosos concentrados en un disolvente inerte, por ejemplo, ácidos bromhídrico al 48% en metanol, preferentemente al punto de ebullición
100 del disolvente empleado. Los 2-diacilamino-halógeno-bencilhalogenuros que pueden ser empleados aquí como materiales de partida, pueden ser obtenidos, por ejemplo, a partir de los correspondientes 2-diacilamino-halógeno-toluenos, mediante reacción con N-bromo-succinimida o respectivamente con halógeno, bajo radiación ultravioleta.
105

Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en sus sales fisiológicamente tolerables, de la manera conocida mediante ácidos inorgánicos u orgánicos. Ácidos apropiados para este propósito son, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico,
110 sulfúrico, fosfórico, láctico, cítrico, tartárico, y maleico y como bases, por ejemplo, sosa y potasa caústica y amoniaco.

340648



115 Los compuestos de acuerdo con el invento poseen propiedades farmacologicas valiosas. Muestran en particular, aparte de una acción parcialmente sedante y estimulante de la respiración una actividad béquica muy buena. Sirven así mismo como productos intermedios para benzodiacepinas benzodiazocinas de gran valor farmacéutico.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, sin por ello restringirlo.

120 Ejemplo 1º

N-(2-acetilemino-6-bromo-bencil)-N-etil-glicina

125 50,0 g de 2-acetilamino-6-bromo-bencilbromuro y 21,6 g. De N-etil-glicin-etiléster se hierven durante 4 horas a reflujo en 750 c.c. de cloroformo con 22,8 c.c. de trietilamina. La mezcla se evapora a sequedad con vacío, se disuelve en etilacetato, y el bromuro trietilamonico formado se separa por filtración. La solución de etilacetato se lava con agua y se vuelve a evaporar a sequedad con vacío. El residuo, recristalizado en éter de petroleo, proporciona N-(2-acetilamino-6-bromo-bencil)-N-etil-glicinetilester con un punto de fusión de 68 - 70º C.

130 81,0 g. de N-(2-acetilamino-6-bromo-bencil)-N-etil-glicinetilester se disuelven en 400 c.c. de metanol y, junto con 150 c.c. de NaOH 2N, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua, el metanol se elimina con vacío, y la solución alcalina acuosa se extrae con éter. La fase acuosa se ajusta mediante ácido clorhidrico 2N a pH 6, y se concentra con vacío a un volumen pequeño. Se extrae varias veces con cloroformo, los extractos cloroformicos se secan y se evaporan el disolvente con vacío. El residuo se recristaliza en etilacetato. La N-(2-acetilamino-6-bromo-bencil)-N-etil-glicina obtenida funde a 132 - 134º C.

135 Ejemplo 2

N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-fenil-glicina

145 26,3 g. de 2-acetilamino-6-cloro-bencilbromuro y 20,2 g. de N-fenil-glicinmetilester-hidrocluro se hierven durante 7 horas a reflujo con 28 c.c. de trietilamina en 150 c.c. de cloroformo. La mezcla se evapora a sequedad con vacío, el residuo

340648



150 se disuelve en etilacetato, se filtran las sales no disueltas, y se evaporan nuevamente con vacío. El aceite restante se disuelve en 250 c.c. de metanol, se añaden 100 c.c. de sosa, caustica 2N y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después de eliminado el metanol con vacío, se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico 2N, y se evapora con vacío hasta la mitad de su volumen. La N-(2-acetilamino-6-clorobencil)-N-fenil-glicina-precipitada se filtra y se recristaliza en etanol/agua. Punto de fusión: 181-183° C.

Ejemplo 3

γ -N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-bencil)-N-isopropil- γ -amino-butiro-dietil-amida

160 20 g. de 2-acetilamino-3,5-dibromo-bencilbromuro y 10,4 g. de γ -isopropilamino-butiro-dietilamida se hierven durante 3 horas con 5,3 g. de trietilamina en 200 c.c. de cloroformo. La solución cloroformica se lava con agua y se extrae tres veces cada vez con 100 c.c. de ácido acético 2N. Cada una de las fases acéticas, se vuelve a extraer dos veces cada vez con 100 c.c. de cloroformo. Las fases de cloroformo reunidas se lavan con una solución de carbonato sódico, se secan y se evaporan. El aceite residual se purifica mediante columna cromatografica con 20 veces su peso de gel de sílice (Merck 0,2 - 0,5 mm) con metanol-cloroformo (1:5) como eluyente. Después de una primera frac-

165 ción, se obtiene la γ -N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-bencil)-N-isopropil- γ -amino-butiro-dietilamida en forma de aceite incoloro que no cristaliza; homogéneo en cromatografía de capa fina, $R_F = 0,6$ (SiO_2 , cloroformo-metanol = 5:1).

175 Los compuestos siguientes se obtienen conforme a los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 3:

- 1) N-(2-acetilamino-6-bromo-bencil)-N-metil-glicina
Punto de fusión : 222 - 225° C.
- 2) N-(2-acetilamino-6-bromo-bencil)-N-metil-glicin-morfoluro
Punto de fusión : 172 - 175° C.
- 180 3) N-(2-acetilamino-6-bromo-bencil)-N-metil-glicin-benzilamida
Punto de fusión : 108 - 111° C.

-7-
340648



- 4) N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-bencil)-N-ciclohexil-glicina
Punto de fusión : 172 - 173° C.
- 185 5) N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-bencil)-N-bencil-glicina
Punto de fusión : 97° C.
- 6) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicina
Punto de fusión : 222 - 224° C.
- 7) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-etil-glicina
Punto de fusión : 142 - 143° C.
- 190 8) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-alil-glicina
Punto de fusión : 145 - 147° C.
- 9) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-alil-glicin-morfoluro
Punto de fusión : 130° C.
- 10) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-propil-glicina
195 Punto de fusión : 125 - 127° C.
- 11) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-isopropil-glicina
Punto de fusión : 158 - 159° C.
- 12) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-butil-glicina
Punto de fusión : 116 - 118° C.
- 200 13) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-isobutil-glicina
Punto de fusión : 195° C.
- 14) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-amil-glicina
Punto de fusión : 121 - 124° C.
- 15) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-amil-glicin-morfoluro
205 Punto de fusión : 91° C.
- 16) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-hexil-glicina
Punto de fusión : 130 - 133° C.
- 17) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-hexil-glicin-morfoluro
Punto de fusión : 64 - 65° C.
- 210 18) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-bencil-glicina
Punto de fusión : 175 - 177° C.
- 19) N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-(4-metoxi-fenil)-glicina
Punto de fusión : 143 - 145° C.
- 215 20) ~~N~~-(2-acetilamino-3,5-dibromo-bencil)-N-isopropil-7-amino-butiro
-dietilamida.

Aceite no recristalizable.



340648

Ejemplo 4

N-(2-amino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicina

220 9 g. de N-(2-acetilamino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicina se hierven durante 2 $\frac{1}{2}$ horas a reflujo con 100 c.c. de una solución de sosa cáustica 2N. La mezcla de la reacción se deja enfriar y se ajusta con ácido clorhídrico concentrado a pH 8, y el precipitado se filtra. Punto de fusión : 104° C.

Ejemplo 5

225 N-(2-benzoilamino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicina

64 g. de N-(2-amino-6-cloro-bencil)-N-metilglicina se disuelven en 2,5 l. de agua y 140 c.c. de NaOH 2N. 39,2 c.c. de benzoilcloruro se agregan de una vez con agitación vibratoria y se mantiene un valor pH 10,5 mediante nueva adición gota a gota de un total de 213 c.c. de NaOH 2N. Al cabo de otra hora de seguir agitando, se acidula la solución de la reacción a pH 1,5 mediante HCl concentrado, y el ácido benzoico resultante se extrae con etilacetato. La solución de etil acetato se lava con una solución de HCl 2N. Las fases acuosas unidas se ajustan a pH 6 mediante NaOH 4N, después de concentrar con vacío hasta aproximadamente 1 l, cristaliza el compuesto deseado y se filtra, se lava con agua y se recristaliza en agua. Punto de fusión: 150-152° C.

Ejemplo 6

240 N-(2-benzoilamino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicin-morfoluro

80,7 g de N-(2-benzoilamino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicina y 38,0 c.c. de trietilamina se disuelven en 1 l de cloroformo y la solución se enfria a -10° c. 23,4 g de etilclorofornato se agregan agitando, y la temperatura de la mezcla de la reacción se mantiene durante 30 minutos entre -15 y -5° C. Después se agregan 50,0 c.c. de morfolina permitiendose que la temperatura ascienda hasta la temperatura ambiente. Después de dejarse reposar durante la noche, se lava la solución semi-saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra con vacío. El residuo se recristaliza en éter y se aísla. Punto de fusión : 122,5-123° C. El hidrocioruro con un punto de fusión de 206-208° C. (descomposición), se obtiene tratando el producto con HCl anhidro en isopropanol.



Ejemplo 7

255 N-(2-benzoilamino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicin-morfoluro

Obtenida a partir de N-(2-amino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicin-morfoluro y benzoilcloruro, de manera análoga al ejemplo 5º. Punto de fusión: 122,5 - 123º C.

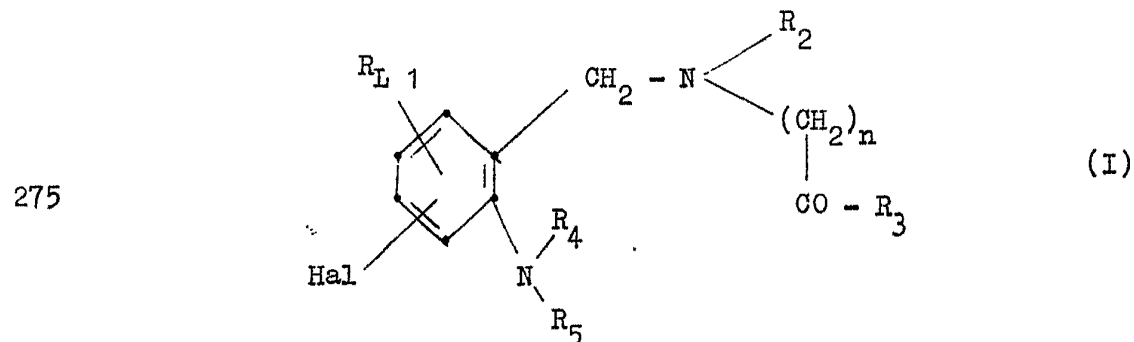
260 Conforme al procedimiento del presente invento se pueden obtener también todos los otros compuestos descritos en la patente principal.

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 20 de Mayo de 1966, con el número T 31 195 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S

= = = = =

270 1).- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 327.566 por: Un procedimiento para la obtención de nuevas 2-amino-halógeno-bencilaminas de la fórmula



en la que

280 Hal representa un átomo de cloro o bromo en posición 3, 4, 5 ó 6, y

R₁ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, representado

R₂ hidrógeno, un grupo alcoholilo o alquenilo recto o ramificado, un grupo hidroxialcoholilo, alcoxialcoholilo, dialcoholilamino-alcoholilo o cicloalcoholilo, un grupo arilo que pueda ser sustituido

285 por un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo, alcoxi, nitro,

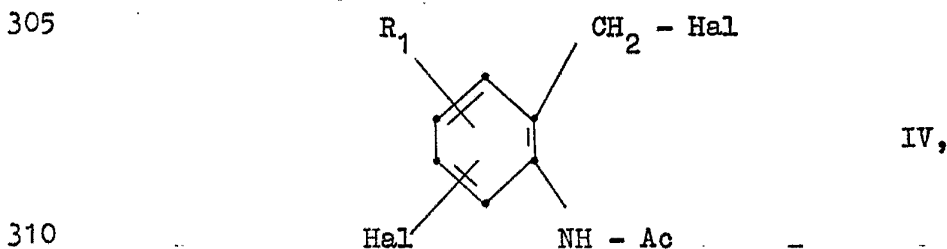


340648

carboxi o carbalcoxi, un grupo aralcoholo, piridilo o piridilalcoholo, grupos que pueden ser sustituidos por átomos de halógeno o por grupos alcoholo o alcoxi, y representando.

290 R₃ un grupo hidroxí o alcoxi, un grupo amino que puede estar sin sustituir o sustituido por grupos alcoholo inferiores de cadena ramificada o recta, por grupos hidroxialcoholo, alcoxi-alcoholo, cicloalcoholo, alquenilo, dialcoholaminoalcoholo o arilo, o bien grupos arilo, aralcoholo, o piridilo sustituidos
295 por halógeno, todos los cuales pueden ser iguales o distintos, o un núcleo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o hexametilanimino, que pueden estar sustituidos por grupos alcoholo inferiores, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o grupos acilo, y

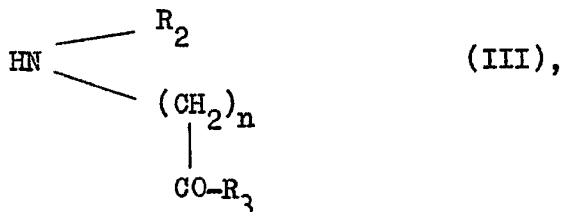
300 n representa un número de 1 a 3.
y de sus sales tolerables farmacéuticamente con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, - -
caracterizadas por hacerse reaccionar un 2-acilamino-halógeno-benzilhalogenuro de la fórmula



en la que los grupos Hal, que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de cloro o bromo,

R₁ tienen el significado más arriba indicado y

315 Ac representa un grupo acilo alifático, aralifático o aromático cualquiera, con un ácido aminocarboxílico de la fórmula





320 en la que R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado más arriba,
en presencia de un agente fijador de los ácidos halógenados.
preferiblemente en presencia de un disolvente inerte y preferi-
blemente a temperaturas elevadas, y para la obtención de una
325 sal ácida de adición se hace reaccionar el compuesto obtenido
de la fórmula I con ácidos inorgánicos y orgánicos por métodos
conocidos.

2).- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATEN-
TE PRINCIPAL Nº 327.566 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTEN-
CION DE NUEVAS 2-AMINO-HALOGENO-BENZILAMINAS"

330 Esta Memoria consta de 11 hojas foliadas y mecanogra-
fiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 17 de Mayo de 1967