



14

Núm. 352.698

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SOGESPAR S.A.

RESIDENCIA: 26, Boulevard de Pérolle, FRIBOURG,

Suiza

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE

DERIVADOS DE N-(R-FENIL)-N-(R-BENZOIL)-

AMINOACIDOS"

Prioridad: Patente suiza n.º 5959/67 del 26-4-67

gc.-



1 Los derivados N-disustituídos de diversos α -aminoáci
dos pueden ser obtenidos por diversos métodos clásicos de
obtención de α -aminoácidos.

5 Algunos de estos derivados, sin embargo, que han de-
mostrado propiedades biológicas interesantes, hacen inter-
venir sustituyentes sobre el grupo amino (fenilo sustitui-
do o benzofilo sustituido) que provocan un impedimento esté-
rico en la molécula.

10 También, según los casos, se deberá elegir un método
de síntesis particular para obtener los derivados deseados
con un rendimiento suficiente y un producto bruto de una
cierta pureza. En el grupo de moléculas que interesan a la
solicitante, la presencia de sustituyentes R_1 sobre el car-
bono directamente unido al nitrógeno influye de forma muy
15 sensible sobre el desarrollo de la reacción e impone en ca-
da caso la elección del método de síntesis mejor adaptado
para la introducción de los diversos sustituyentes del ni-
trógeno.

20 El presente invento tiene por objeto la preparación
de derivados N-(R-fenil)-N-(R-benzofil)- de diferentes ami-
noácidos (así como de sus ésteres y sales) tales como la
glicina, alanina, fenilalanina, etc, de fórmula general:



donde

30 R_1 es H, un resto arilo, alquilo, alquilarilo, cíclico



1

o heterocíclico, simple o sustituido; un grupo carboxílico, simple o esterificado o salinificado;

5

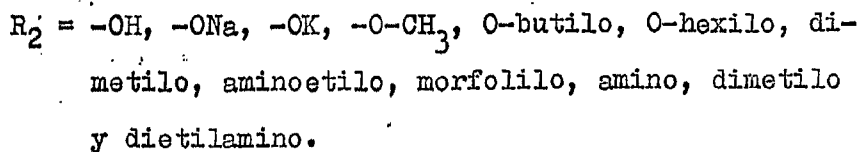
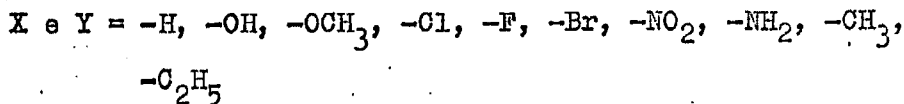
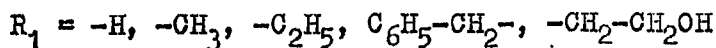
R₂ es OH, O-alquilo, O-arilo, O-alquilarilo, cíclico o heterocíclico, simple o sustituido; amina, simple o sustituida; una sal alcalina o alcalino-térrea del ácido correspondiente;

10

X-Y pueden ser iguales o diferentes y son H, OH, OR₁, alquilo, arilo, halógeno, un grupo amino, nitro, sulfónico, pudiendo ser todos ellos simples o sustituidos.

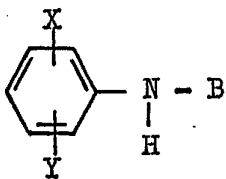
Entre estos sustituyentes se prefieren los siguientes:

15



20

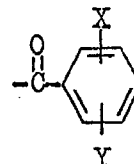
El invento se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto que responde a la fórmula:



25

por benzoilación en el caso en que B sea -CH-COR₂

y por N-alquilación en el caso en que B sea



30

En realizaciones particulares del procedimiento que constituye el objeto del invento, la reacción indicada más arriba puede ser efectuada en la forma siguiente:



1 Benzoilación de los compuestos N-(R-fenil)- α -amino-ácidos (glicina, alanina, fenilalanina, etc) con cloruros, anhídridos, anhídridos mixtos o ésteres metílicos o etílicos de un ácido R-benzoico.

5 Benzoilación de los compuestos N-(R-fenil)-amino-ácidos o de sus ésteres con un ácido R-benzoico libre, en presencia de un catalizador (por ejemplo, BF_3 , ácido p-toluensulfónico, etc).

10 Sustitución de los N-(R-fenil)-N-(aminobenzoil)amino-ácidos o de sus ésteres a N-(R-fenil)-N-(R-benzoil)- α -amino-ácidos o a sus ésteres.

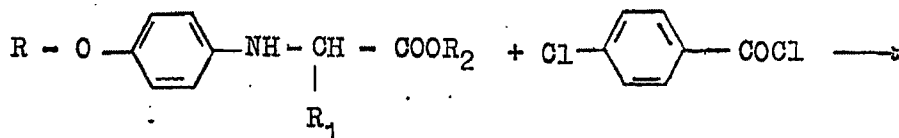
15 N-alquilación de las N-(R-benzoil)anilinas simples o sustituidas mediante ácidos haloacéticos o halopropiónicos o sus ésteres metílicos o etílicos, en presencia de agentes alcalinos como el sodio, el potasio, el litio pulverizado, los alcoholatos C_1 a C_4 de los mismos elementos, así como sus amidos y sus hidruros, en hidrocarburos alifáticos o aromáticos.

20 O-alquilación de las N-(p-oxifenil)-p-clorobenzamidas en medio alcalino, en presencia de ácidos monometil- o mono-etil-sulfúricos, de ésteres dimetil- y dietil-sulfúricos, de los ésteres p-toluensulfonato de metilo o de etilo, de los haluros de metilo o de etilo, de diazometano o de diazoetano.

Estas formas de realización comprenden:

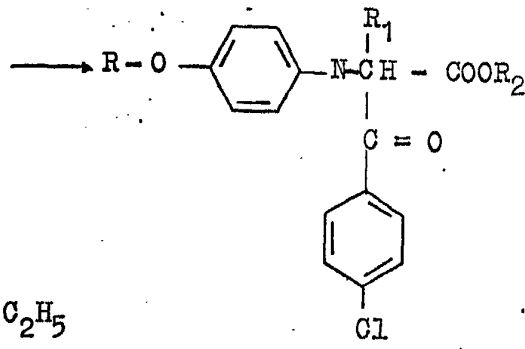
25 1. Las benzoilación de las N-(p-alcóxifenil)glicinas y alaninas o de sus ésteres

30





1



5

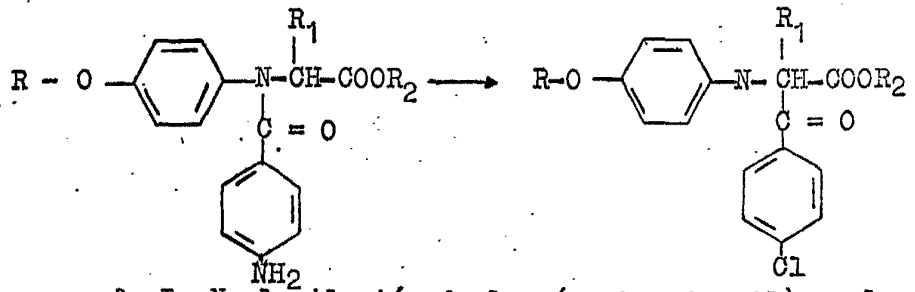
R = H, CH₃, C₂H₅

R₁ = H, CH₃

R₂ = H, Na, CH₃, C₂H₅

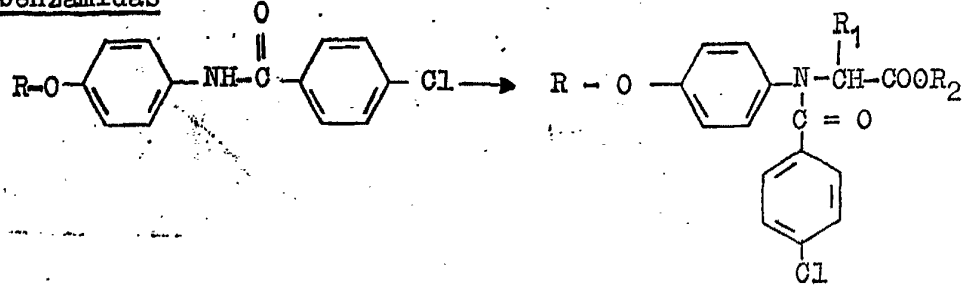
10

2. Las sustituciones de las p-aminobenzamidas a p-clorobenzamidas



15

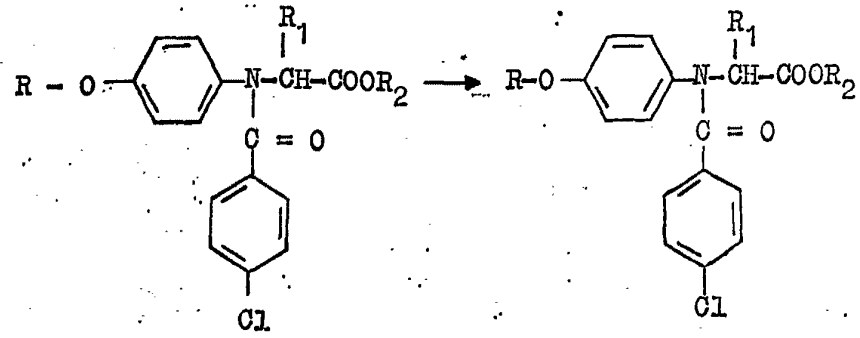
3. La N-alkilación de las (p-alcoxifenil)-p-clorobenzamidas



20

4. La O-alkilación de las N-(p-oxifenil)-p-clorobenzamidas sustituidas

25



30



1 En general, la benzoilación de las N-(p-alcóxifenil)
glicinas y alaninas se realiza disolviéndolas en una solu-
ción acuosa de NaOH, añadiendo a la mezcla cloruro de ácido
5 R-benzoico y acidulando para obtener la benzamida correspon-
diente que se filtra, se lava, se seca y se recoge en éter y
después se recristaliza en etanol absoluto.

 La benzoilación puede realizarse igualmente en to-
lueno, con formación de clorhidrato del α -amino-ácido que
se separa de la benzamida y se recristaliza en tolueno o en
10 una mezcla de tolueno y benceno.

 La N-alquilación de las (p-alcóxifenil)-p-cloroben-
zamidas se realiza añadiendo estos compuestos sobre una so-
lución de etilato sódico en tolueno, se lleva la mezcla a
reflujo y se destila a la presión ordinaria para eliminar el
15 alcohol liberado en la reacción. El derivado sódico inso-
luble se somete a alquilación con el éster haloalquílico de-
seado y el residuo de esta alquilación se recristaliza en
benceno-tolueno.

EJEMPLOS

20 A. Benzoilación de las N-(p-alcóxifenil)glicinas y alaninas
 o de sus ésteres

 Se mezclan 123,2 g de p-anisidina, 108 g de agua y
123 g de acetato sódico anhidro y se calienta con agitación
a 50°C. A lo largo de media hora, se añaden en porciones
25 94,5 g de ácido cloroacético y después se mantiene durante
1 hora a 95-98°C. La masa de reacción se disuelve en 1680 g
de NaOH al 5 %, y después se extraen con éter los 30 g de p-
anisidina no transformados. De la solución alcalina acidula-
da con 600 g de HCl al 25 % se extraen con éter 30 g de áci-
do N-(p-metoxifenil)-iminodiacético, p.f. 122-3°.
30



1 Después de tratar con NaOH concentrada al 35 % hasta pH 3,5, cristalizan 60 g de N-(p-metoxifenil)glicina, p.f. 142-3°.

5 Se disuelven 181,2 g de N-(p-metoxifenil)glicina en 600 g de agua con 1200 g de NaOH al 10 %. A 20° se añaden 192,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico, a lo largo de un periodo de media hora, y después se agita durante 3 horas más. Después de acidular a pH 2, se obtienen 318,5 g de p-clorobenzamida insoluble en agua. El producto se filtra, se lava y se seca. A continuación se recoge en éter y después se recrystaliza en etanol absoluto. Se obtienen entonces 196 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina, p.f. 191-2°.

15 Fórmula bruta: $C_{16}H_{14}ClNO_4$; M = 319,75
Calculado: C, 60,10 %; H, 4,41 %; Cl, 11,09 %;
N, 4,38 %.
Encontrado: C, 59,85 %; H, 4,38 %; Cl, 10,94 %;
N, 4,45 %

EJEMPLO 2

20 De la misma forma se preparan 70 g de N-(p-etoxifenil)glicina, p.f. 138-140°, a partir de 137,2 g de p-fenetidina. La benzoilación de 195,2 g de N-(p-etoxifenil)glicina con 192,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico en las condiciones antes descritas da lugar a 350 g de p-clorobenzamida. Por disolución en éter y posterior recrystalización 25 en tolueno, se obtienen 244 g de N-(p-etoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina, p.f. 156-8°.

30 Fórmula bruta: $C_{17}H_{16}ClNO_4$; M = 333,78
Calculado: C, 61,17 %; H, 4,83 %; Cl, 10,62 %;
N, 4,20 %



1 Encontrado: C, 61,26 %; H, 4,69 %; Cl, 10,43 %;
N, 4,26 %

EJEMPLO 3

5 Se calientan a 50°, con agitación, 123,2 g de p-anisidina y 123 g de acetato sódico anhidro. A lo largo de media hora se introducen 108 g de ácido α-cloropropiónico. Se calienta a 95,8° durante 1 hora y después se disuelve la masa de reacción en 1680 g de NaOH al 5 %. Se extraen con éter 10 30 g de p-anisidina no transformada. Se acidula la solución con 600 g de HCl al 25 %. Se repite la extracción con éter y después se precipita a pH 3,5 con NaOH concentrada al 35 % obteniéndose 130 g de N-(p-metoxifenil)alanina, p.f. 176-8°.

15 Se calientan, con agitación, 195,2 g de p-(metoxifenil)alanina en 2 litros de tolueno a 75-80°. A lo largo de media hora se agregan 87,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico diluidos con 100 ml de tolueno. Se deja reaccionar durante 7 horas a 80°. Se forma un abundante precipitado que se filtra y se seca. Se extrae el clorhidrato de N-(p-metoxifenil)alanina con 730 g de ácido clorhídrico al 5 %. 20 La p-clorobenzamida insoluble se filtra, se lava y después se seca. Se recristaliza en tolueno.

De esta forma se obtienen 114 g de N-(p-metoxifenil)N-(p-clorobenzoil)alanina, p.f. 154-6°.

Fórmula bruta: C₁₇H₁₆ClNO₄; M = 333,78

25 Calculado: C, 61,17 %; H, 4,83 %; Cl, 10,62 %;
N, 4,20 %.

Encontrado: C, 61,01 %; H, 4,75 %; Cl, 10,58 %;
N, 4,31 %.

EJEMPLO 4

30 En las mismas condiciones, 137,2 g de p-fenetidina



1 dan 140 g de N-(p-etoxifenil)alanina, p.f. 178-180°.

5 Se benzoilan 209,2 g de N-(p-etoxifenil)alanina en tolueno a 75-80°, con 87,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico. Solo cristaliza el clorhidrato de la amina secundaria. Se filtra y después se extrae la p-clorobenzamida con 800 g de NaOH al 5 %. Se forma una emulsión que se deshace con éter. La solución alcalina neutralizada hasta pH 3,5 con HCl concentrado al 25 % precipita 145 g de p-clorobenzamida bruta. Se cristaliza el producto en una mezcla de tolueno-
10 bencina al 50 %. Se obtienen 118 g de N-(p-etoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)alanina, p.f. 123-5°.

Fórmula bruta: C₁₈H₁₈ClNO₄; M = 347,80

Calculado: C, 62,17 % ; H, 5,22 % ; Cl, 10,20 % ;
N, 4,03 %

15 Encontrado: C, 62,08 % ; H, 5,18 % ; Cl, 10,02 % ;
N, 4,09 %.

EJEMPLO 5

20 Se calientan con agitación a 50°C, 123,2 g de p-anisidina, 82 g de acetato sódico anhidro, 54 g de agua y 100 ml de etanol. Se introducen lentamente 122,6 g de cloroacetato de etilo, a lo largo de un periodo de 1½ horas y después se calienta a reflujo durante 5 horas. La masa de reacción se disuelve en 1460 g de HCl al 5 %, se extrae con éter el derivado iminodiacético y después se neutraliza hasta pH 6,6
25 con NaOH al 35 %, en presencia de éter. Se decanta la solución etérea y después se destila hasta sequedad en vacío. El residuo cristalino pesa 180 g. Se destila este residuo a un vacío de 1 mm de Hg. Se obtienen 10 g de anisidina p.e.₁ = 90° no transformada y después 150 g, p.e.₁ = 155°, de N-(p-metoxifenil)glicina, éster etílico, p.f. 54-6°.
30



1 A 15°C se mezclan 209,2 g de éster etílico de N-(p-me
toxicifetil)glicina, 87 g de piridina y 1250 ml de tolueno. En
tre 15 y 20°, a lo largo de 3/4 horas y con agitación, se in
5 troduce una mezcla de 178,5 g de cloruro del ácido p-cloro-
benzoico y 250 ml de tolueno. La p-clorobenzamida se recris-
taliza en bencina que contiene 10 % de tolueno. De esta for-
ma se obtienen 307 g de N-(p-metoxicifetil)-N-(p-clorobenzoil)
glicina, éster etílico, p.f. 67-8°; o bien se calientan a
reflujo durante 4 horas, con agitación, 209,2 g de éster etí-
lico de N-(p-metoxicifetil)glicina, 295,1 g de anhídrido del
10 ácido p-clorobenzóico y 2 litros de tolueno. Después de en-
friar, se filtra el ácido p-clorobenzóico cristalizado y la
solución se extrae sucesivamente con Na₂CO₃ al 5 % y después
con HCl al 5 %. Después de concentrar el tolueno en vacío,
15 se obtienen 320 g de éster etílico de N-(p-metoxicifetil)-N-
(p-clorobenzoil)glicina que se recristaliza en bencina que
contiene 10 % de tolueno, p.f. 67-8°.

Fórmula bruta: C₁₈H₁₈ClNO₄; M = 347,80

Calculado: C, 62,17 % ; H, 5,22 % ; Cl, 10,20 % ;

20 N, 4,03 %

Encontrado: C, 61,98 % ; H, 5,12 % ; Cl, 10,11 % ;

N, 4,15 %.

EJEMPLO 6

25 En las mismas condiciones, 137,2 g de p-fenetidina pro-
porcionan 160 g de éster etílico de N-(p-etoxicifetil)glicina,
p.f. 42-3°. Por benzoilación de 223,3 g de éster etílico de
N-(p-etoxicifetil)glicina con 178,5 g de cloruro del ácido p-
clorobenzóico, en presencia de piridina en tolueno, se obtie-
nen 320 g de N-(p-etoxicifetil)-N-(p-clorobenzoil)glicina, és-
ter etílico, p.f. 85-7°.

30



Fórmula bruta: $C_{19}H_{20}ClNO_4$; $M = 361,80$

Calculado: C, 63,08 %; H, 5,57 %; Cl, 9,80 %;

N, 3,87 %;

Encontrado: C, 62,97 %; H, 5,48 %; Cl, 9,69 %;

N, 3,91 %.

EJEMPLO 7

Igualmente se calientan con agitación a 50° , 123,2 g de p-anisidina, 82 g de acetato sódico anhidro, 54 g de agua y 100 ml de etanol. A lo largo de $1\frac{1}{2}$ horas, se introducen 136,6 g de α -cloropropionato de etilo y después se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de disolver la masa de reacción en 1460 g de HCl al 5 %, se extraen las impurezas con éter. Se neutraliza a pH 6,6 en presencia de éter y después de concentrar se obtienen 170 g de residuo cristalino. Se destila en vacío de 1 mm de Hg y se obtienen, a 90° , 46,7 g de p-anisidina no transformada y después 114,6 g de N-(p-metoxifenil)alanina, éster etílico, a $131-3^{\circ}$.

Se mezclan a 15° 223,3 g de éster etílico de N-(p-metoxifenil)alanina, 87 g de piridina y 1250 ml de tolueno. Entre 15 y 20° y a lo largo de $\frac{3}{4}$ horas y con agitación, se introduce una mezcla de 178,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico y 250 ml de tolueno y se continúa agitando durante 3 horas más a 20° . Se filtra el clorhidrato de piridina y después se concentra el tolueno en vacío. Se obtienen 350 g de éster etílico de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)alanina, que se destila en un vacío de 1 mm de Hg, p.e. $205-8^{\circ}$.

Fórmula bruta: $C_{19}H_{20}ClNO_4$; $M = 361,80$

Calculado: C, 63,08 %; H, 5,57 %; Cl, 9,80 %;

N, 3,87 %;

Encontrado: C, 63,11 %; H, 5,54 %; Cl, 9,71 %;



1 N, 3,85 %.

EJEMPLO 8

5 En las mismas condiciones, 137,2 g de p-fenetidina proporcionan 120 g de éster etílico de N-(p-etoxifenil)alanina, p.e., 152-3°, p.f. 34-5°.

10 Por benzoilación de 237,3 g de éster etílico de N-(p-etoxifenil)alanina con 178,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico, en presencia de piridina en tolueno, se obtienen 224 g de éster etílico de N-(p-etoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)alanina, p.e., 218-220°.

Fórmula bruta: $C_{20}H_{22}ClNO_4$; M = 375,83

Calculado: C, 63,92 %; H, 5,90 %; Cl, 9,41 %;

N, 3,73 %;

15 Encontrado: C, 63,81 %; H, 5,82 %; Cl, 9,50 %;

N, 3,81 %.

EJEMPLO 9

20 Una mezcla de 60 g de NaOH, 60 g de agua y 480 g de etanol se calienta a reflujo con 347 g de éster etílico de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina, durante 20 minutos. Al final de la saponificación, se agregan 600 g de agua para disolver el precipitado de sal sódica. Se filtra un ligero precipitado y después se acidula hasta pH 3,5 con HCl al 10 %. De esta forma se obtienen 304 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina que se recristaliza en etanol, p.f. 191-2°.

25 Fórmula bruta: $C_{16}H_{14}ClNO_4$; M = 319,75

Calculado: C, 60,10 %; H, 4,41 %; Cl, 11,09 %;

N, 4,38 %;

30 Encontrado: C, 59,85 %; H, 4,38 %; Cl, 10,94 %;

N, 4,45 %.



1 De la misma forma se pueden transformar los productos descritos en los Ejemplos 6, 7 y 8 en los productos descritos en los Ejemplos, 2, 3 y 4.

5 B. Sustitución de las N-p-aminobenzamidas a N-p-clorobenzamidas

EJEMPLO 10

Se calientan a 75-80°, 108,7 g de N-(p-metoxifenil)-glicina y 750 ml de tolueno. A lo largo de media hora y con agitación, se introducen 55,7 g de cloruro del ácido p-nitrobenzoico disueltos en 150 ml de tolueno y después se mantiene durante 2 horas más a 80°. Después de la cristalización, el precipitado se filtra y se seca. Se disuelve en 440 g de HCl al 2,5 % y la p-nitrobenzamida insoluble se recupera por filtración. Se obtienen 97,8 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-nitrobenzoil)glicina, p.f. 161-2°.

Fórmula bruta: $C_{16}H_{14}N_2O_6$; M = 330,28

Calculado: C, 58,19 %; H, 4,27 %; N, 8,48 %;

Encontrado: C, 58,02 %; H, 4,21 %; N, 8,42 %.

En 350 ml de metanol se disuelven 33 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-nitrobenzoil)glicina. Se agrega 1 g de paladio al 10 % sobre carbón activo y después se hidrogena a la temperatura ambiente y a una presión de 1,2 atmósferas. Se filtra el catalizador y después se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recrystaliza en etanol absoluto. De esta forma se obtienen 24 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-aminobenzoil)glicina, p.f. 173-4°.

Fórmula bruta: $C_{16}H_{16}N_2O_4$; M = 300,27.

Calculado: C, 64,00 %; H, 5,37 %; N, 9,33 %;

Encontrado: C, 64,11 %; H, 5,28 %; N, 9,29 %.

En 65 ml de HCl 6 N se disuelven 30 g de N-(p-metoxife



1 nil)-N-(p-aminobenzoil)glicina. Se diazota a 0° con 7,3 g
de nitrito sódico disueltos en 25 ml de agua. En 100 ml de
HCl al 25 %, a 30°, se disuelven 12,4 g de cloruro cuproso
recien preparado. Lentamente y con agitación, se agrega la
5 solución de sal de diazonio sobre la de cloruro cuproso y
después se deja reaccionar durante 1 hora a 30°. El precipi-
tado se filtra, se lava, se seca y se recristaliza en eta-
nol. De esta forma se obtienen 15 g de N-(p-metoxifenil)-N-
(p-clorobenzoil)glicina, p.f. 191-2°.

10 De la misma forma se ha preparado:

N-(p-etoxifenil)-N-(p-nitrobenzoil)glicina, p.f. 181-2°.

Fórmula bruta: $C_{17}H_{16}N_2O_6$; M = 344,31

Calculado: C, 59,30 %; H, 4,68 %; N, 8,14 %;

Encontrado: C, 59,21 %; H, 4,62 %; N, 8,08 %.

15 N-(p-metoxifenil)-N-(p-nitrobenzoil)alanina, p.f.
130-2°.

Fórmula bruta: $C_{17}H_{16}N_2O_6$; M = 344,31

Calculado: C, 59,30 %; H, 4,68 %; N, 8,14 %;

Encontrado: C, 59,18 %; H, 4,59 %; N, 8,01 %.

20 N-(p-etoxifenil)-N-(p-nitrobenzoil)alanina, p.f. 90-1°.

Fórmula bruta: $C_{18}H_{18}N_2O_6$; M = 358,34

Calculado: C, 60,33 %; H, 5,06 %; N, 7,82 %;

Encontrado: C, 60,21 %; H, 5,00 %; N, 7,79 %.

Por reducción con Pd/C al 10 % en metanol, se obtiene:

25 N-(p-etoxifenil)-N-(p-aminobenzoil)glicina, p.f. 166-7°.

Fórmula bruta: $C_{17}H_{18}N_2O_4$; M = 314,30

Calculado: C, 64,97 %; H, 5,77 %; N, 8,91 %;

Encontrado: C, 64,86 %; H, 5,75 %; N, 8,84 %.

N-(p-metoxifenil)-N-(p-aminobenzoil)alanina, p.f. 198-9°.

30 Fórmula bruta: $C_{17}H_{18}N_2O_4$; M = 314,30



1 Calculado: C, 64,97 %; H, 5,77 %; N, 8,91 %;
 Encontrado: C, 64,92 %; H, 5,72 %; N, 8,90 %.
 N-(p-etoxifenil)-N-(p-aminobenzoil)alanina, p.f.
 177-8°.

5 Fórmula bruta: $C_{18}H_{20}N_2O_4$; M = 328,32
 Calculado: C, 65,85 %; H, 6,14 %; N, 8,53 %;
 Encontrado: C, 65,86 %; H, 6,11 %; N, 8,56 %.

C. N-Alquilación de las (p-alcoxifenil)-p-clorobenzamidas

EJEMPLO 11

10 A 15° se tratan 123,2 g de p-anisidina, 87 g de piri-
 dina y 1000 ml de cloroformo con 175 g de cloruro del ácido
 p-clorobenzoico disueltos en 500 ml de cloroformo. Al cabo
 de varias horas de reacción se separan por filtración 244,6
 g de N-(p-clorobenzoil)-p-anisidina que se recristaliza en
15 tolueno, p.f. 205-6°.

 En 300 ml de tolueno seco se preparan 13,6 g de etano-
 lato sódico a partir de 4,6 g de sodio y 9,5 g de etanol
 absoluto. Se agregan 52,2 g de N-(p-clorobenzoil)-p-anisidi-
 na y 50 ml de tolueno y después se calienta a reflujo duran-
20 te media hora. Se destilan 100 ml de tolueno a la presión
 ordinaria para eliminar el etanol liberado en la reacción.
 El derivado sódico insoluble se trata con 25,7 g de cloro-
 acetato de etilo y después el residuo, que pesa 62 g, se re-
 cristaliza en bencina que contiene 10 % de tolueno. De esta
25 forma se obtiene el éster etílico de N-(p-metoxifenil)-N-(p-
 clorobenzoil)glicina, p.f. 67-8°, idéntico al del Ejemplo 5.

EJEMPLO 12

 De la misma forma, 137,2 g de p-fenetidina y 175 g de
 cloruro del ácido p-clorobenzoico proporcionan 202 g de (p-
30 clorobenzoil)-p-fenetidina que se recristaliza en etanol ab



1 soluto, p.f. 188-9°. Por alquilación con el éster cloroacético o cloropropiónico, se pueden obtener los productos descritos en los Ejemplos 2, 3 y 4.

D. O-Alquilación de las N-(p-oxifenil)benzamidas.

5

EJEMPLO 13

Se calientan a 75°, 109 g de p-aminofenol en 350 ml de etanol. Se introducen 61,3 g de cloroacetato de etilo y después se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se filtra el clorhidrato de p-aminofenol y a continuación se concentra a sequedad en vacío. El residuo se disuelve en 1460 g de HCl al 5 %. Las impurezas se extraen con éter y después se neutraliza a pH 5,5 con NaOH concentrada al 35 %, en presencia de éter. Después de destilar, se obtienen 86,1 g de residuo cristalino. Se recristaliza en 750 ml de tolueno para obtener 76 g de éster etílico de N-(p-oxifenil)glicina, p.f. 74-5°.

10

15

20

25

A 80° se calientan 39 g de éster etílico de N-(p-oxifenil)glicina y 200 ml de tolueno. Se introducen 17,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico disueltos en 50 ml de tolueno y después se calienta durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra. El precipitado seco se disuelve en 73 g de HCl al 5 % en 100 ml de agua. Se filtra el precipitado y se seca. Por recristalización en tolueno se obtienen 29,5 g de éster etílico de N-(p-oxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina, p.f. 148-150°.

Fórmula bruta: $C_{17}H_{16}ClNO_4$; M = 333,78

Calculado: C, 61,17 %; H, 4,83 %; Cl, 10,62 %;

N, 4,20 %;

Encontrado: C, 61,06 %; H, 4,79 %; Cl, 10,51 %;

30

N, 4,26 %.



1

EJEMPLO 14

De la misma forma se tratan 109 g de p-aminofenol en 350 ml de etanol con 75,1 g de α -cloropropionato de etilo a reflujo, durante 6 horas. Se obtienen 74,5 g de éster etílico de N-(p-oxifenil)alanina, p.f. 80-1°. Con 17,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico a 80° en tolueno, se benzoilan 41,8 g de éster etílico de N-(p-oxifenil)alanina, durante 6 horas. Se filtra el clorhidrato y la solución toluénica se concentra a sequedad para recuperar 23,2 g de éster etílico de N-(p-oxifenil)-N-(p-clorobenzoil)alanina, p.f. 106-7°.

5

10

Fórmula bruta: $C_{18}H_{18}ClNO_4$; M = 347,80

Calculado: C, 62,17 %; H, 5,22 %; Cl, 10,20 %;

N, 4,03 %;

15

Encontrado: C, 61,99 %; H, 5,18 %; Cl, 10,08 %;

N, 4,01 %.

EJEMPLO 15

20

A 20° se mezclan 33,4 g de éster etílico de N-(p-oxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina y 264 g de NaOH al 5 %. A lo largo de media hora, se añaden, con agitación, 41,6 g de sulfato de metilo. Al cabo de varias horas de reacción, el pH desciende a 6. Entonces se añaden 344 g de NaOH al 5 % y después se calienta durante media hora a 60-65° hasta la desaparición del precipitado. Se trata con carbón, se filtra y después se neutraliza con HCl al 25 % hasta pH 2. De esta forma se obtienen 24,1 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina recristalizada en etanol absoluto, p.f. 191-2°. El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 1.

25

30

Los derivados p-etoxi se obtienen por alquilación con sulfato de etilo.



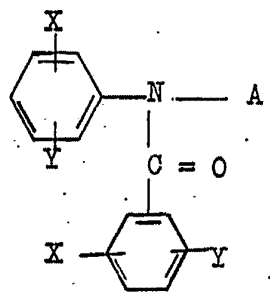
1

Los compuestos en los que X e Y son distintos de los derivados aquí mencionados pueden obtenerse por los mismos procedimientos mediante la selección de los materiales de partida que contienen los sustituyentes X e Y deseados o por transformación, por métodos conocidos, de los sustituyentes X e Y de los derivados obtenidos, cuando esto es más cómodo.

5

Según otra variante del procedimiento del presente invento, se degrada a derivado de glicina un compuesto carboxílico que responde a la fórmula:

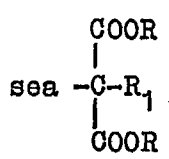
10



15

por saponificación y descarboxilación en el caso en que A

20



por saponificación en el caso en que A sea $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{C}-\text{CN} \\ | \\ \text{H} \end{array}$

25

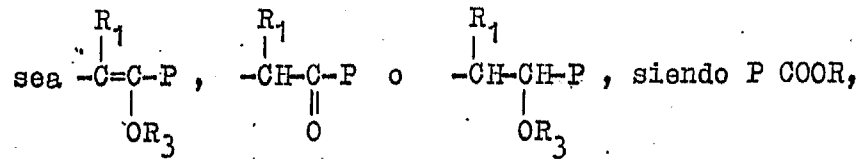
por oxidación y descarboxilación en el caso en que A sea $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{C}-\text{COCH}_2-\text{Z} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\ | \\ \text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$, donde Z representa un halógeno

30

o un polihalogenuro, un amonio cuaternario o una aril- o alquil-sulfona-SO₂-R, un grupo sulfónico o nitro y por degradación oxidante o térmica en el caso en que A



1

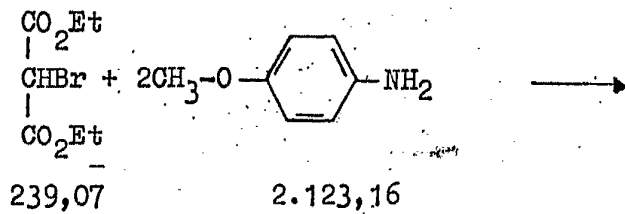


CONH₂, CON₃, y CH y siendo R₃ H o alquilo.

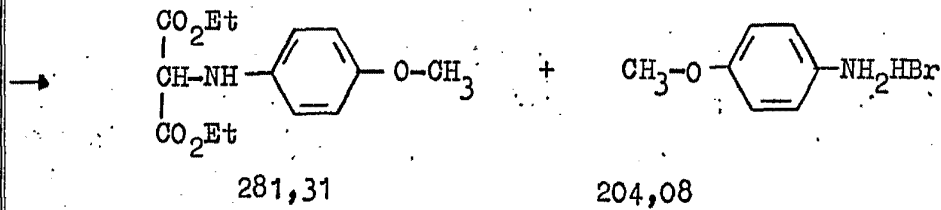
5

Según una primera modificación este procedimiento se realiza en la forma siguiente:

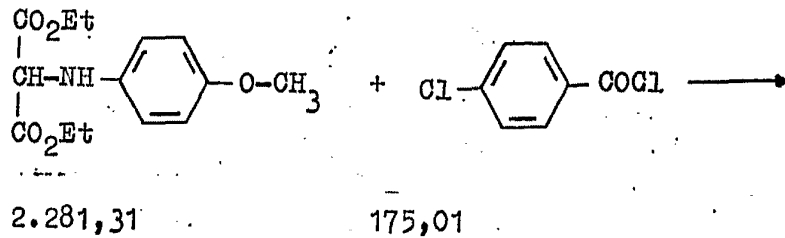
10



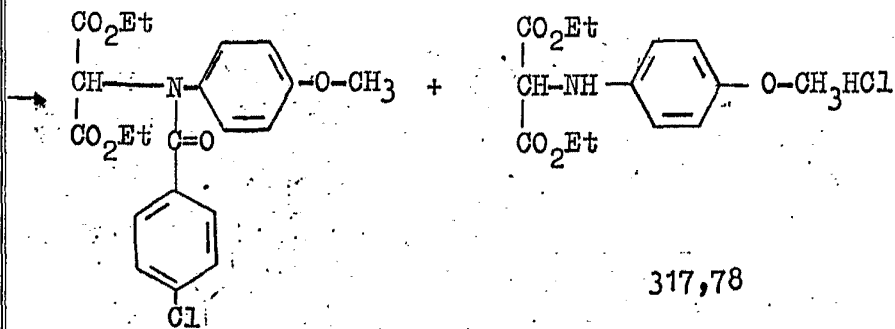
15



20



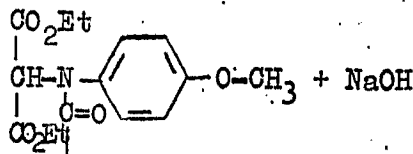
25



30



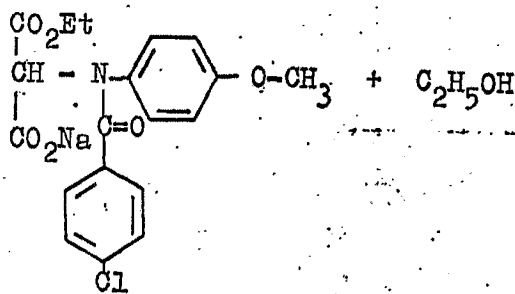
1



5

419,85 40,01

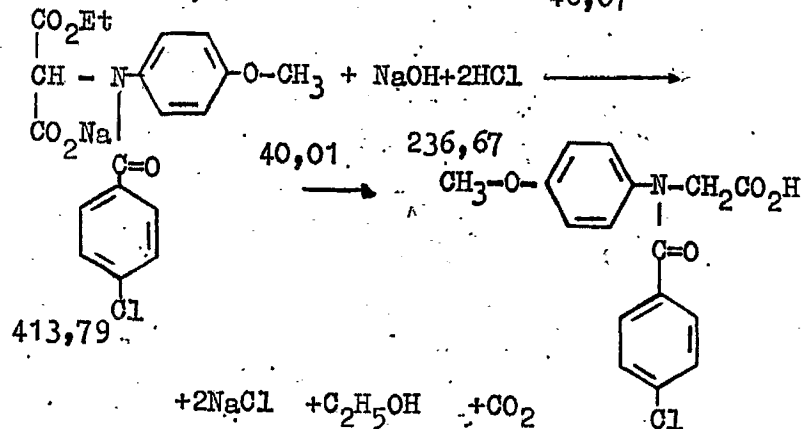
10



413,79

46,07

15



40,01

236,67

413,79

+2NaCl

+C₂H₅OH

+CO₂

258,45

46,07

44,01

319,75

20

Esta variante es ilustrada por el Ejemplo siguiente:

EJEMPLO 16

25

Se calientan a 60°, 246,3 g de p-anisidina en 500 ml de tolueno. A lo largo de 3/4 horas, se introducen, con agitación, 241,5 g de α-bromomalonato de etilo, con lo que la temperatura sube a 75°. Se mantiene la temperatura en 80° durante 2½ horas y después se filtra en frío el bromhidrato de p-anisidina. Se extrae con una solución acuosa de HCl al 5 % y después se neutraliza y concentra a sequedad en vacío. Se obtienen 287,6 g de N-(p-metoxifenil)aminomalonato de

30



1 etilo.

5 Se benzoilan 281,3 g de N-(p-metoxifenil)aminomalo-
nato de etilo en 600 ml de tolueno a 75°, con 88,4 g de
cloruro de ácido p-clorobenzoico disueltos en 100 ml de
10 tolueno. Después de filtrar el clorhidrato, se extrae la
amina secundaria con una solución acuosa de HCl al 5 %; a
continuación se neutraliza y después se concentra a seque-
dad en vacío. El residuo, es decir, 220 g de N-(p-metoxi-
fenil)-N-(p-clorobenzoil)aminomalonato de etilo, no cris-
taliza. Este residuo se disuelve en 360 ml de etanol y des-
pués se trata lentamente, con agitación y refrigeración a
15-18°, durante 20 minutos, con 480 g de una solución acuo-
sa de NaOH al 10 %. A continuación se calienta rápidamente
15 a 65°, se mantiene durante 20 minutos a esta temperatura y
después se enfría a 20°, agregando un litro de agua con agi-
tación. Cristalizan 180,3 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-cloro-
benzoil)aminomonomalonato de etilo y sodio, p.f. 235-40°
(desc.).

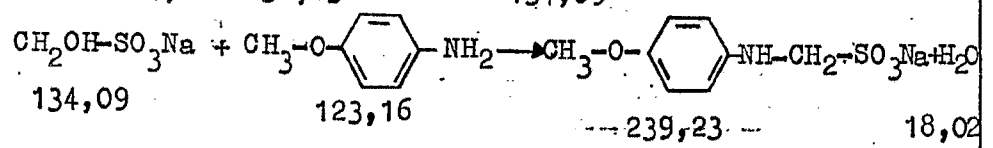
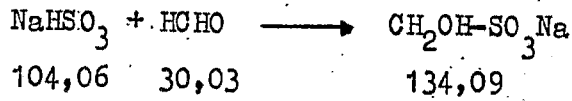
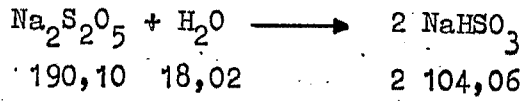
20 Durante 1 hora se calienta a 98°, con agitación, 41,4 g
de monoéster sódico y 400 g de una solución acuosa de NaOH
al 2,5 %. La solución enfriada a 20° se neutraliza y des-
pués se acidula con 56,6 g de HCl concentrado al 25 %. El
ácido amino-malónico benzoilado se separa en forma de acei-
te. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 1
25 hora agitando intensamente. Alrededor de 60° comienza la
descarboxilación. Al cabo de 1/4 horas cristaliza la N-(p-
metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina. Se enfría, se ajus-
ta el pH a 3,5 y después se filtran 25,6 g de producto pu-
ro de excelente calidad, controlado por cromatografía en
30 capa fina, p.f. 190-1°. Recristalizado, p.f. 191-2°.



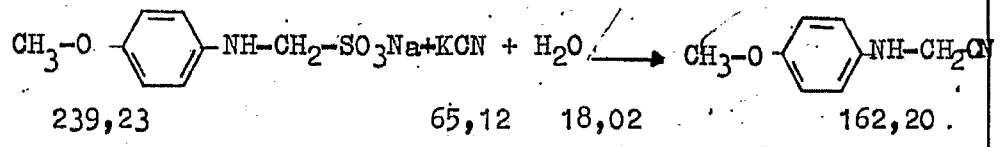
1

Según una segunda modificación, el procedimiento se realiza de la forma siguiente:

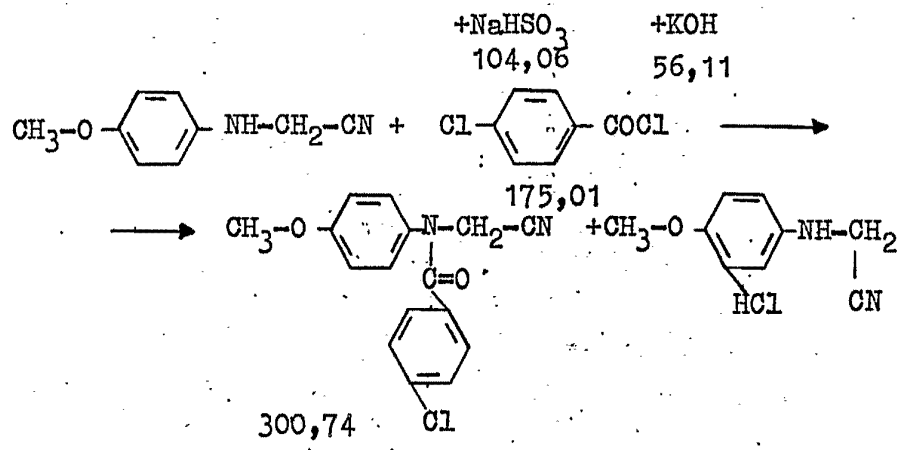
5



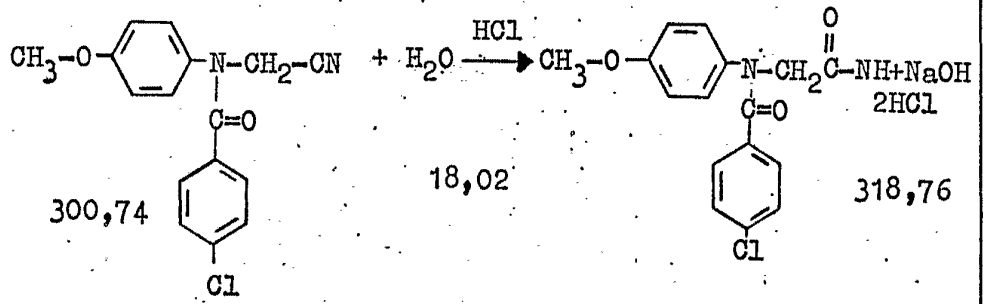
10



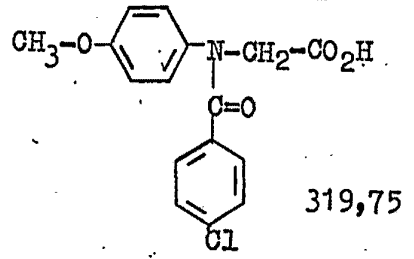
15



20



25



30



1

Esta variante es ilustrada por el Ejemplo siguiente:

EJEMPLO 17

5

Se prepara una solución de 399,2 g de bisulfito sódico en 653 ml de agua. Con agitación y refrigeración a 15-20°, se introducen 343,2 g de una solución acuosa de formol al 35 %. A continuación se calienta durante 1/4 horas a 30-35°. Se aumenta la temperatura hasta 45° y después se introducen rápidamente en la mezcla de reacción 492,6 g de p-anisidina y se continúa calentando con agitación. Alrededor de 60° se inicia la reacción en toda la masa. Se añaden 200 ml de agua, se prosigue el calentamiento y se deja en reposo durante 1 hora a 80°. Se prepara una solución de 260,5 g de cianuro potásico en 500 ml de agua y se agrega sobre la mezcla de reacción a 70-75°, con intensa agitación.

10

15

20

El derivado sulfónico cristalino desaparece rápidamente y después el N-(p-metoxifenil)aminoacetónitrilo forma una segunda fase líquida finamente dispersada. Al cabo de media hora de reacción a 75° se enfría y se provoca la cristalización a 45°. Se filtra el aminonitrilo y después se seca en vacío a 50°. Se obtienen 580,7 g de un producto amarillo granulado que, después de dos recristalizaciones en tolueno, presenta un punto de fusión de 73°.

25

30

Se benzoilan 162,2 g de N-(p-metoxifenil)aminoacetónitrilo a 20-25°, con agitación y refrigeración, en 500 ml de tolueno, empleando 87,5 g de cloruro del ácido p-clorobenzoico disueltos en 100 ml de tolueno. Se agita durante 1 hora a esta temperatura y después se mantiene durante 2 horas a 40°. Después de filtrar el clorhidrato de aminonitrilo, se extrae con una solución acuosa de HCl al 10 %, se neutraliza y a continuación se concentra a sequedad en vacío. EL



1 residuo, pesa 155,5 g. A continuación se tratan 77 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)amino-acetonitrilo con 350 ml de HCl concentrado al 33 %, durante 1 hora a 70°, con agitación. Al cabo de 10 minutos de reacción aparece un precipitado. Se enfría a 20° y después se diluye con 5 1 litro de agua. Después de dejar en el refrigerador durante algunas horas, se filtra y se obtienen 65,7 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicinoamida, p.f. 160-2°.

10 Después de recristalización en 800 ml de tolueno hirviendo se recuperan 59,0 g, p.f. 161-2°.

Se calientan a 98-100°, con agitación y durante 5 minutos, 15,9 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicinoamida y 50 g de una solución acuosa de NaOH al 5 %. Después de añadir 300 ml de agua se mantiene durante 10 minutos más a 90°. Se enfría a 20° y se filtra la solución que contiene algunas impurezas. A continuación se neutraliza y acidula a pH 2 con 18,3 g de HCl concentrado al 25 %, Se deja cristalizar durante media hora con agitación y después se deja en reposo en el refrigerador.

20 Después de filtrar se obtienen 15,6 g, p.f. 166-7°.

25 Por disolución en 150 ml de éter se obtienen 9,2 g de producto, p.f. 184,5°, que se recristalizan en 30 ml de etanol absoluto, obteniéndose 7,0 g de N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicina, p.f. 186-7°, que contiene algunas impurezas descubiertas por cromatografía en capa fina. El producto es algo menos puro que el obtenido por el método precedente.

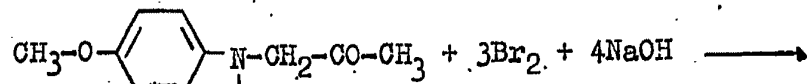
30 Igualmente se puede proceder a la preparación de estos compuestos por degradación de las metil-cetonas, escindiéndose estas en medio alcalino bajo la acción de los haló



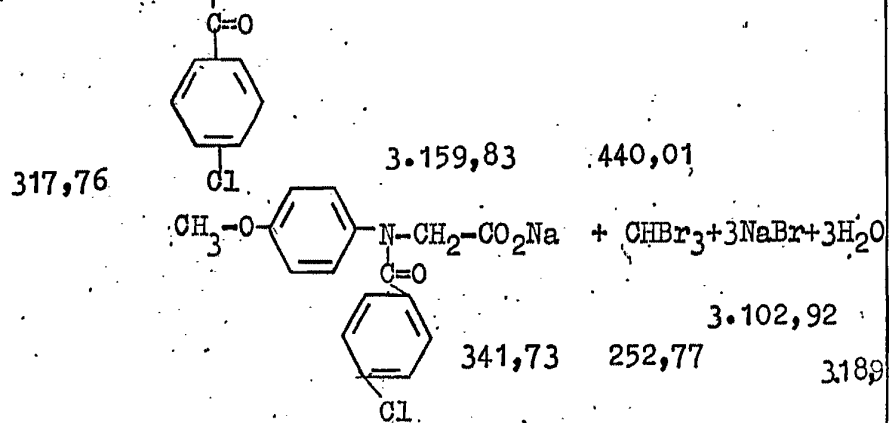
1 genos, por formación de hipohalitos alcalinos (escisión de los haloformos).

Esta variante es representada de la forma siguiente:

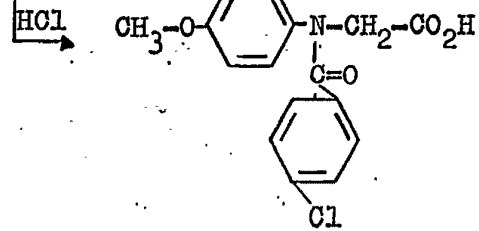
5



10



15

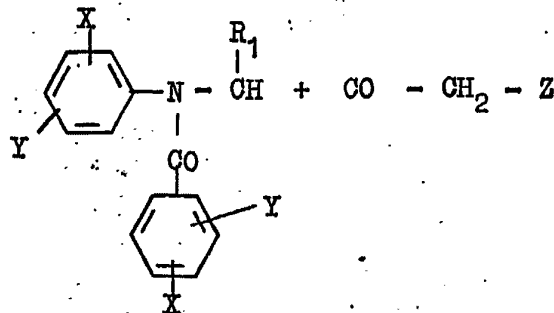


20

25

Esta degradación puede ser aplicada a las estructuras siguientes:

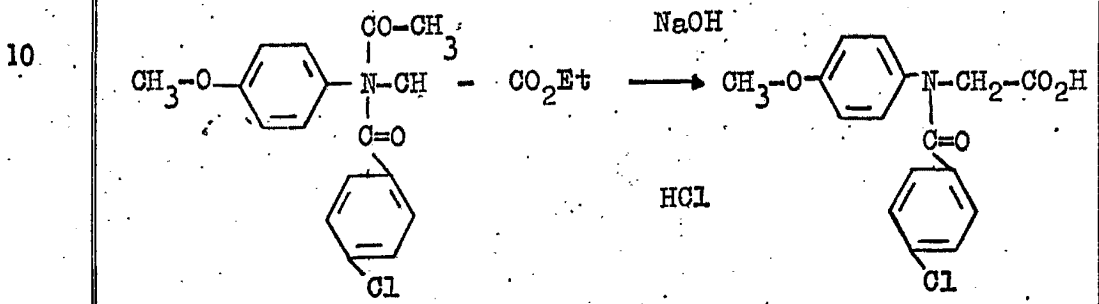
30





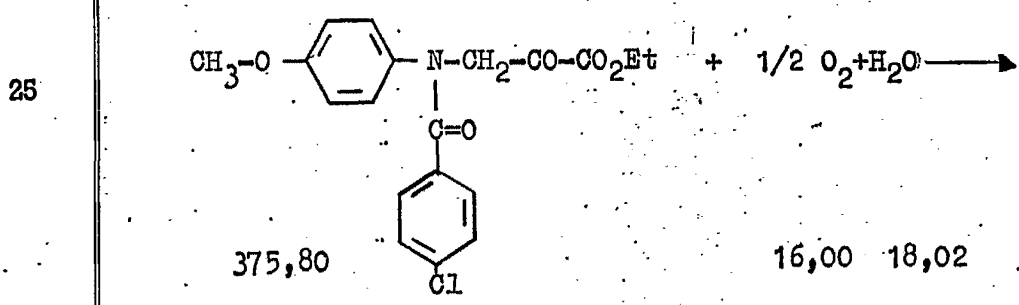
- 1 donde R₁ representa H o un grupo alquilo,
- X representa un halógeno
- Z representa un halógeno o un polihalogenuro,
- un amonio cuaternario,
- 5 una aril-o alquilsulfona -SO₂-R.
- un grupo sulfónico o nitro.

También es posible la degradación del derivado acetilacético en la forma siguiente:



15 No obstante esta reacción es delicada porque puede desviarse hacia el aminocetano precedente por saponificación y decarboxilación.

Según una variante adicional, se escinden los ésteres pirúvicos o lácticos por calentamiento o por oxidación con
 20 agua oxigenada, tetra-acetato de plomo o ácido sulfúrico diluido. Esta reacción es representada por las siguientes ecuaciones:

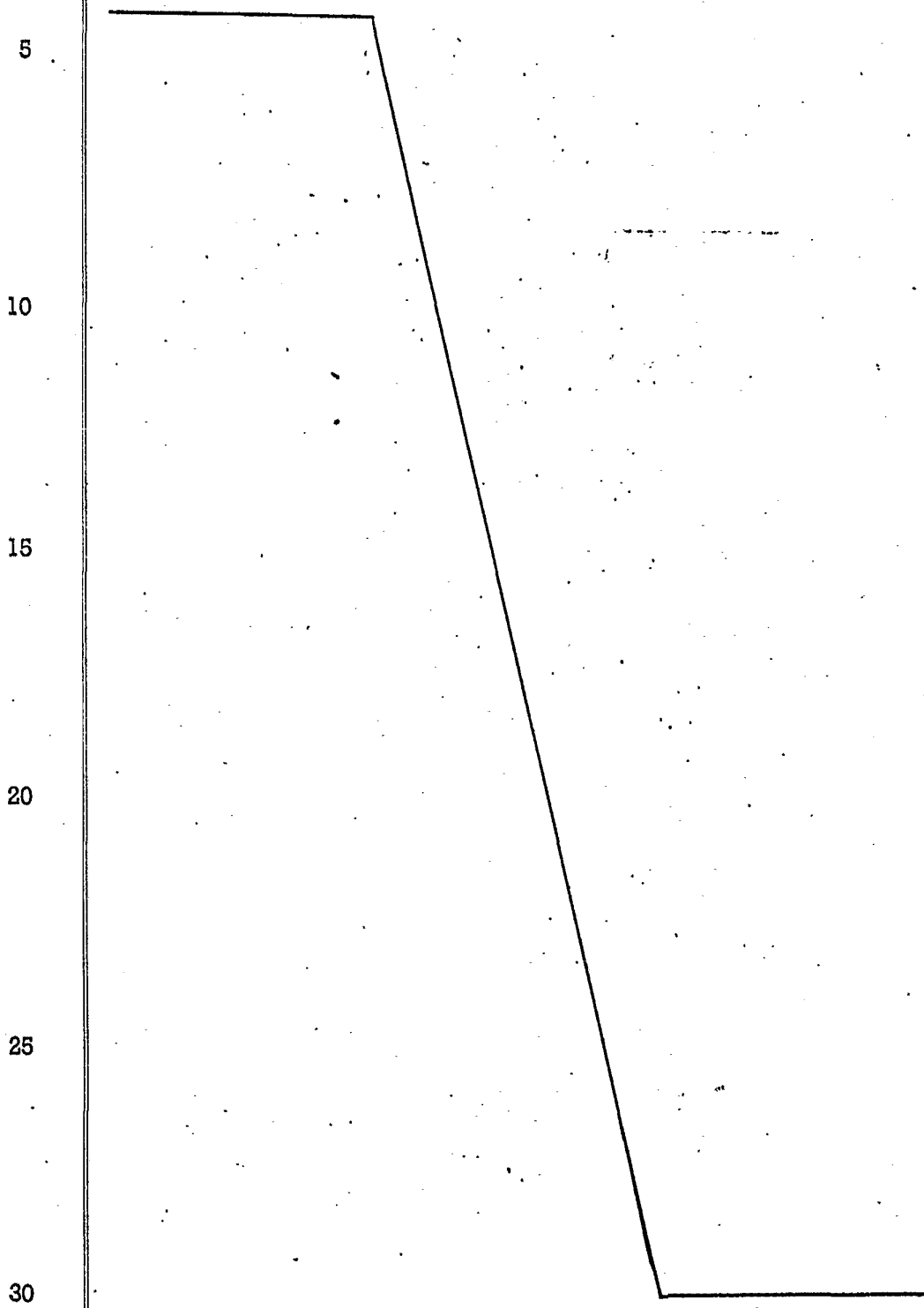


30



1 ra inyección o en forma de supositorios.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:



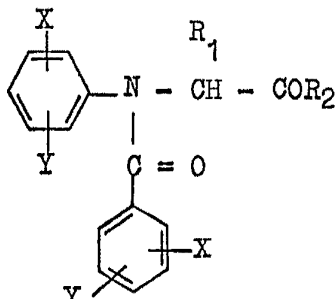


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de derivados de N-(R-fenil)-N-(R-benzoil)-amino-ácidos de fórmula general:

5



10

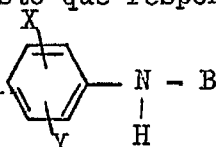
donde R₁ es H, un resto alquilo, arilo, alquilarilo, cíclico o heterocíclico, simple o sustituido; un grupo carboxílico simple o esterificado o salinificado; R₂ es OH, O-alquilo, O-arilo, O-alquilarilo, cíclico o heterocíclico, simple o sustituido; amina, simple o sustituida; una sal alcalina o alcalino-térrea del ácido correspondiente;

15

X e Y pueden ser iguales o diferentes y son H, OH, OR₁, alquilo, arilo, halógeno, amino, nitro, sulfonilo, simple o sustituido;

cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto que responde a la fórmula:

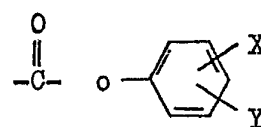
20



por benzoilación, en el caso en que B es CH-COR_2 y por

25

N-alquilación, en el caso en que B es



30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la benzoilación se realiza mediante los cloruros, anhídridos, anhídridos mixtos o ésteres metílicos o etílicos de un ácido R-benzoico sobre los deriva-



1 dos N-(R-fenílicos) de los α -amino-ácidos (glicina, alanina, fenilalanina, etc) o de sus ésteres metílicos o etílicos.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la benzoilación de los N-(R-fenil)- α -amino-ácidos o de sus ésteres se realiza con ácido R-benzoico libre, en presencia de un catalizador.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por sustituir a N-(R-fenil)-N-(R-benzoil)- α -amino-ácidos o sus ésteres los N-(R-fenil)-N-(aminobenzoil)- α -amino-ácidos o sus ésteres.

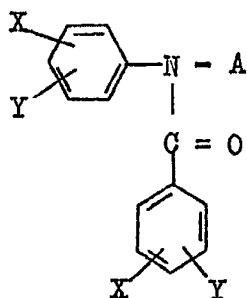
10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por la sustitución de las N-(R-benzoil)anilinas simples o sustituidas mediante ácidos haloacéticos o α -halopropiónicos, o sus ésteres metílicos o etílicos, en presencia de agentes alcalinos como sodio, potasio, litio pulverizado, los alcoholatos C₁ a C₄ de estos mismos elementos, así como sus amiduros y sus hidruros, en un hidrocarburo alifático o aromático.

15 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por la O-alquilación de las N-(p-oxifenil)-p-clorobenzamidas, en medio alcalino, mediante ácidos monometil y monoetil-sulfúricos, ésteres dimetil y dietil-sulfúricos, los ésteres p-toluensulfonato de metilo o de etilo, haluros de metilo o de etilo, diazometano y diazoetano.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por degradar a un derivado de glicina un compuesto carboxílico que responde a la fórmula:

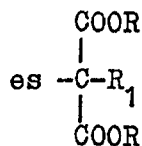


1



5

por saponificación y descarboxilación en el caso en que A

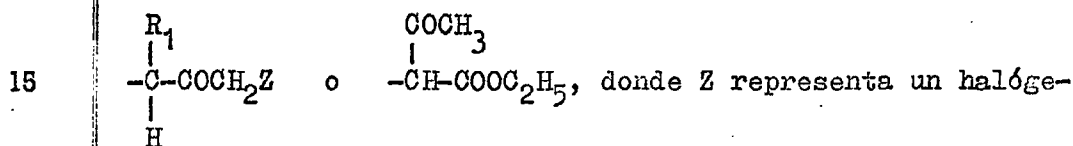


10

por saponificación en el caso en que A es

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \\
 | \\
 \text{--- C --- CN} \\
 | \\
 \text{H}
 \end{array}$$

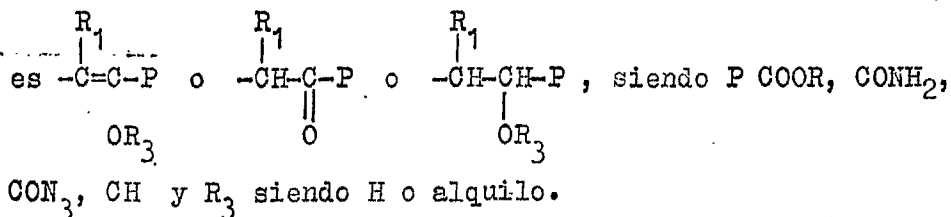
por oxidación y descarboxilación en el caso en que A es



15

no o un polihalogenuro, un amonio cuaternario, una aril- o alquil-sulfona $-\text{SO}_2-\text{R}$, un grupo sulfónico o nitro y por degradación oxidante o térmica en el caso en que A

20



25

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que se disuelve el N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)-amino-malonato de etilo con refrigeración y adición de NaOH, que se recupera el monoéster sódico así formado, se calienta en medio alcalino, se neutraliza y acidula para obtener el ácido aminomalónico correspondiente, que a continuación se calienta con intensa

30



1 agitación para dar la N-(p-metoxifenil)-N-(p-clorobenzoil)-
glicina.

5 9. Un procedimiento según la Reivindicación 7,
caracterizado por el hecho de que se calienta la N-(p-meto-
xifenil)-N-(p-clorobenzoil)glicino-amida en medio alcalino,
se neutraliza y se acidula para obtener la N-(p-metoxifenil)-
-N-(p-clorobenzoil)glicina.

10 10.- Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE N-(R-
FENIL)-N(R-BENZOIL)-AMINOACIDOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en -
la presente memoria, que consta de treinta y dos páginas me-
canografiadas.

15 Madrid, 11 de abril de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30