



404.497
A1 404.497 450601 C07C 10/382
404497

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07C 10/382</u>
SUBCLASE _____

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

a favor de LABORATORIOS MIQUEL, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle Viladomat, 71, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE BENZOILETILENDIAMINAS SUBSTITUIDAS".

MEMORIA DESCRIPTIVA

- El tratamiento espasmolítico del árbol biliar ha permanecido inamovible desde hace muchos años. No obstante se ha realizado una notable aportación a la terapéutica de las afecciones biliares con curso espasmódico, con el descubrimiento de que algunos derivados de sustancias pertenecientes a las etilendiaminas substituidas son buenos relajantes específicos del esfinter de Oddi, así como magníficos reguladores del funcionamiento digestivo y del tratamiento sintomático de los vómitos.
- 5.
 10. Los derivados que han resultado ser más activos

**POOR
QUALITY**



- sobre este tipo de afecciones, presentan substituyentes en N_1 y N_2 de la etilenciamina. Cuando el substituyente en N_1 es un radical benzoílico con diversos substituyentes en el anillo y en N_2 radicales bis-alquílicos, se tiene productos de máxima actividad. Así, por ejemplo, el compuesto 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N(beta-dietilaminoetil)benzamida (compuesto I), ha resultado ser muy activo como relajante del esfínter de Oddi, como antiemático y por su acción reguladora del aparato digestivo, propiedades que se han mantenido e incluso mejorado, cuando se ha cuaternizado el N_2 . En efecto, los compuestos: N_1 -(4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi)-benzoil- N_2 , N_2 -dietil-etiléndiamina- N_2 -óxido (II); N_1 -[(4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi)benzoil]- N_2 , N_2 -dietiletildiamina- N_2 -metil yoduro (III), y N_1 -[(4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi)benzoil]- N_2 , N_2 -dietiletildiamina- N_2 -etil yoduro (IV), presentan notables ventajas terapéuticas, especialmente por lo que se refiere a su toxicidad y efectos colaterales.

- La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de los compuestos indicados. En su aspecto más amplio este procedimiento consiste en hacer reaccionar 4-cloro-3-aminoanisol con cloruro de acetilo en presencia de una base para obtener 4-cloro-3-acetilaminoanisol que es posteriormente alquilado, siendo el producto obtenido sometido a una reacción de Willgerodt modificada utilizando azufre, bromo o yodo y morfolina o piridina, seguida de reacción con dietil-aminoetil-isocianato, para llegar al compuesto (I), 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N(beta-dietilaminoetil) benza-

404497

20



mida. La alquilación es llevada a cabo, preferiblemente, con cloruro de acetilo.

De acuerdo con otra característica de la invención, haciendo reaccionar el compuesto N-acetamido (I) con sustancias oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno o ácido m-cloro-perbenzoico, se obtiene el compuesto (II). Si, por el contrario, la N-acetamida (I) es hecha reaccionar con yoduro de metilo, forma con facilidad el compuesto (III). Estos dos últimos compuestos son ejemplos de sustancias con el nitrógeno N₂ cuaternizado.

Otra posibilidad de la invención reside en el hecho de hacer reaccionar el compuesto N-acetamido (I), obtenido de acuerdo con la característica general, con un medio ácido, en condiciones adecuadas se obtiene el compuesto (I).

Los ejemplos siguientes ilustran en forma no limitativa una realización práctica de la presente invención.

E J E M P L O 1. 4-cloro-3-acetilamidoanisol.

Se disuelve 66 g de 4-cloro-3-aminoanisol en 95 cc de éter y la solución es colocada en un matraz provisto de agitación y embudo decantador, con 50 cc de CO₃Na₂ al 5%. Se introduce, gota a gota, 5 cc de cloruro de acetilo manteniendo la agitación. La capa etérea es separada, evaporada a sequedad y, el producto bruto, recristalizado de alcohol. Se obtiene 5 g de 4-cloro-3-acetilamidoanisol de punto de fusión 93°C.

E J E M P L O 2. 4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi-acetofenona.

404497

20 JUN 1972



- 5 cc de cloruro de acetilo disuelto en 300 cc de sulfuro de carbono puro y exento de azufre, son introducidos en un matraz con agitación y reflujo, y sobre ellos se vierte, a pequeñas porciones, 13 g de Cl_3Al mientras se agita. Se continúa agitando durante dos horas y luego se añade 12,5 g de 4-cloro-3-acetamidoanisol, refluendo a continuación durante 10 horas y dejando el producto en reposo durante tres días. En el matraz, enfriado con hielo y sal, se introduce poco a poco y con agitación, una mezcla de 200 cc de ácido clorhídrico concentrado y 200 cc de agua. Se forman dos capas y un producto sólido que es filtrado, lavado y recristalizado en etanol. Se forman agujas blancas, finas, que funden a $209^{\circ}C$.

15. E J E M P L O 3. ácido 4-acetilamido-5-cloro-2-metoxibenzoico.

- Se refluje durante ocho horas una mezcla de 0,93 g de 4-acetilamido-5-cloro-2-metoxiacetofenona con 0,4 g de azufre, bromo o yodo y 1,6 de mofolina o piridina. A continuación se introduce en el sistema reaccionante 10 cc de etanol con 2 cc de solución de NaOH al 50% y se prosigue el reflujo durante diez horas. Se deja enfriar, se filtra y neutraliza con ácido clorhídrico al 50%. Se separa el producto formado y se recristaliza de etanol. Punto de fusión: $195-97^{\circ}C$.

20. E J E M P L O 3. 4-acetamido-5-cloro-2-metoxi-N(beta-dietil-aminoetil) benzamida.

25. Se añade gota a gota 16,3 g de N,N-dietil-beta-alaninil cloruro sobre una suspensión hirviente de 6,5 g de azida sódica en 50 cc de tolueno. Se continúa calentando

404497 20 JU



hasta que el desprendimiento gaseoso sea aproximadamente el teórico.

5. A continuación se añade 14,3 g de ácido 4-acetamido-5-cloro-2-metoxi-benzóico y se continua el reflujo durante tres horas, en el que se produce un vivo desprendimiento gaseoso.

Después de enfriar se trata la suspensión teluénica con solución diluída de CO_3Na_2 , se evapora el telueno en vacío y se obtiene un producto que funde a $98-101^\circ\text{C}$.

10. E J E M P L O 4. N_1 -((4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi)-benzoil)) - N_2 , N_2 -dietil-etilendiamina- N_2 -óxido.

15. Se disuelve 91,2 g de 4-acetamido-5-cloro-2-metoxi-N-(beta-dietilaminoetil) benzamida en 500 cc de etanol, calentando suavemente, y a continuación se añade 72 g de peróxido de hidrógeno al 30% y se deja reposar durante 24 horas. Se evapora el disolvente y el residuo es recristalizado, una vez frío, y secado. Punto de fusión: $134-6^\circ\text{C}$.

El mismo compuesto se obtiene utilizando el ácido m-cloroperbenzoico en lugar del peróxido de hidrógeno.

20. E J E M P L O 5. ((4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi)benzoil) - N_2 , N_2 -dietil-etilendiamina- N_2 -metilioduro.

25. Se refluje durante tres horas 3,4 g de 4-acetamido-5-cloro-2-metoxi-N(beta-dietilaminoetil)benzamida, 1,4 g de ioduro de metilo y 30 cc de acetona. El producto sólido que se separa funde a $213-15^\circ\text{C}$. Se recristaliza en metanol.

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características no esenciales, empleadas en la puesta en práctica de la mis-



ma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5.

1. Procedimiento para la obtención de derivados de benzoiletildiaminas substituídas, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 4-cloro-3-aminoanisol con cloruro de acetilo en presencia de una base, para obtener 4-cloro-3-acetilaminoanisol que es posteriormente alquilado, siendo el producto obtenido sometido a una reacción de Willgerodt modificada utilizando azufre, bromo o yodo y morfina o piridina seguida de reacción con dietil-aminoetil-isocianato para obtener 4-amino-5-cloro-2-metoxi-
10. -N(beta-dietilaminoetil)-benzamida.
15.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de benzoiletildiaminas substituídas, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de llevar a cabo la alquilación con cloruro de acetilo.

20.

3. Procedimiento para la obtención de derivados de benzoiletildiaminas substituídas, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar el 4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi-N(be-

404497



ta-dietilaminoetil)benzamida con agentes oxidantes para obtener N_1 -(4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi)-benzoil- N_2, N_2 -dietil-etilendiamina- N_2 -óxido.

4. Procedimiento para la obtención de derivados
5. de benzoiletildiaminas substituidas, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado esencialmente por el hecho de llevar a cabo la reacción de oxidación con un agente oxidante elegido en el grupo que comprende peróxido de hidrógeno y ácido m-cloroperbenzoico.
10. 5. Procedimiento para la obtención de derivados de benzoiletildiaminas substituidas, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar la 4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi-N(beta-dietilaminoetil)benzamida con yoduro de etilo o metilo para formar el correspondiente etilyoduro o metilyoduro.
15. 6. Procedimiento para la obtención de derivados de benzoiletildiaminas substituidas, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar la 4-acetilamido-5-cloro-2-metoxi-N(beta-dietilaminoetil)benzamida con un agente ácido.
20. 7. Procedimiento para la obtención de derivados de benzoiletildiaminas substituidas.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 20 de junio de 1.972

LABORATORIOS MIQUEL, S.A.

P.a.